Stoornissen in het gebruik van alcohol

Deze richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
© 2012 - 2024 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Stoornissen in het gebruik van alcohol 1

Inhoudsopgave 2

Startpagina - Stoornissen in het gebruik van alcohol 4

Inleiding 7

Screening, Classificatie, Diagnostiek, Indicatiestelling, Monitoring en evaluatie 13

Behandeling intoxicatie en detoxificatie 39

Farmacologische behandelingen van stoornissen in het gebruik van alcohol 56

Psychologische behandeling 96

Overige behandelingen abstinentie/reductie alcoholgebruik 127

Interventies gericht op maatschappelijk en persoonlijk herstel 136

Behandeling van stoornis in het gebruik van alcohol bij psychiatrische comborbiditeit 170

Behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol bij patiënten met een stoornis in het gebruik van meerdere middelen 216

Oorzaken van en risicofactoren voor somatische complicaties van alcoholgebruik 243

Effecten van alcoholmisbruik op het zenuwstelsel 247

Alcoholische levercirrose bij stoornissen in het gebruik van alcohol 252

Alcoholische hepatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol 261

Alcohol en de lever 268

Alcoholische levercirrose bij stoornissen in het gebruik van alcohol 273

Alcoholische hepatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol 282

Alcohol en ijzer 289

Alcohol en virale hepatitis 294

Pancreatitis 300

Acute pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol 301

Chronische pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol 304

Alcohol en hypertensie 307

Alcohol en het beenmerg 310

Alcohol en jicht 312

Alcohol en de nier 314
Alcohol als risicofactor voor het krijgen van kanker 316
Somatische gevolgen en stoornissen: alcohol en zwangerschap 321
Cerebrovasculair accident bij stoornissen in het gebruik van alcohol 326
Alcohol en het hart 330
Diabetes mellitus type 2 en hypoglycomie bij stoornissen in het gebruik van alcohol 335
De ziekte van Dupuytren bij stoornissen in het gebruik van alcohol 339
Het risico op infecties bij stoornissen in het gebruik van alcohol 342
Seksueel overdraagbare aandoeningen bij stoornissen in het gebruik van alcohol 346
Acute alcoholintoxicatie bij stoornissen in het gebruik van alcohol 348
Stroomschema en samenvatting 351
Toekomstig onderzoek 357

Startpagina - Stoornissen in het gebruik van alcohol

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met stoornissen in het gebruik van alcohol. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

1. Wat de visie op herstel is van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (SGA)
2. In welke settings screening op problematisch alcoholgebruik aangewezen is
3. Welke instrumenten geschikt zijn voor het screenen op problematisch alcoholgebruik of een SGA
4. Welke instrumenten geschikt zijn voor de classificatie van een SGA
5. Welke algemene diagnostische instrumenten geschikt zijn voor de diagnostiek van een SGA (en andere middelen)
6. Welke instrumenten geschikt zijn voor het screenen op en het classificeren van psychiatrische comorbiditeit bij personen met een SGA
7. Uit welke onderdelen de diagnostiek (incl. somatische comorbiditeit) en indicatiestelling in de intake en gedurende de behandeling van personen met een SGA dient te bestaan
8. Welke instrumenten geschikt zijn voor monitoring en evaluatie van personen met een SGA
9. Met welke laboratoriumtesten men acuut en chronisch alcoholgebruik kan aantonen en wat de bruikbaarheid is van deze testen in de behandeling
10. Wat de effectiviteit is van (farmacologische) interventies in geval van intoxicatie ten gevolge van het gebruik van alcohol
11. Wat de effectiviteit is van farmacotherapie bij de detoxificatie van personen met een SGA
12. Wanneer ambulante dan wel klinische detoxificatie aangewezen is bij patiënten met een SGA
13. Wat de effectiviteit en veiligheid is van farmacologische behandelingen van patiënten met een SGA
14. Wat bekend is over de effectiviteit van gecombineerde farmacologische behandelingen (polyfarmacie) van een SGA
15. Wat bekend is over de effectiviteit van een gecombineerde farmacologische plus psychologische behandeling ten opzichte van alleen een farmacologische of psychologische behandeling van een SGA
16. Wats de effectiviteit is van psychologische behandelingen van een SGA
17. Wat er bekend is over de effectiviteit van overige behandelingen die gericht zijn op abstinentie of reductie van het alcoholgebruik
18. Wat de effectiviteit is van diverse herstelondersteunende interventies in de behandeling van patiënten met een psychiatrische stoornis en in het bijzonder van patiënten met een SGA
19. Wat de effectiviteit is van farmacotherapie bij de behandeling van een SGA en psychiatrische comorbiditeit
20. Wat de effectiviteit is van psychologische behandeling van een SGA en psychiatrische comorbiditeit
21. Wat de effectiviteit is van de behandeling van een SGA bij personen met (een) comorbide middelenstoornis(sen)
22. Wat bekend is over de vraag welke farmacologische en/of psychologische behandeling de voorkeur heeft bij welke (subgroep(en)) patiënten met een SGA en voor welk behandeldoel?
23. Welke lichamelijke problemen kunnen ontstaan bij patiënten met stoornissen in het gebruik van alcohol zoals klachten van het zenuwstelsel, de lever, de bloeddruk, de alvleesklier, het beenmerg, bij zwangerschap, het hart, suikerziekte, de nieren en verhoogd risico op infecties (2009)

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?
Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met stoornissen in het gebruik van alcohol.

Voor patiënten
Stoornissen in het gebruik van alcohol is een overkoepelende term voor alcoholmisbruik en alcoholafhankelijkheid. Alcoholmisbruik is het gebruik van alcohol op een manier die nadelig is voor de drinker. Deze nadelen kunnen bijvoorbeeld zijn dat de gebruiker ongelukken veroorzaakt of verslaafd raakt aan alcohol. Er wordt gesproken van een alcoholafhankelijkheid als een patiënt niet meer kan functioneren zonder alcohol gedronken te hebben. Er bestaat een lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid van de alcohol. Ook kan het zo zijn dat een patiënt zoveel alcohol drinkt dat zijn gezondheid en de omgeving hier last van hebben. In Nederland zijn veel mensen verslaafd aan alcohol. Ongeveer 4 procent van de mensen heeft een stoornis in het gebruik van alcohol.

Meer informatie over stoornissen in het gebruik van alcohol is te vinden op Thuisarts:
Ik vraag me af of ik te veel drink

Meer informatie over stoornissen in het gebruik van alcohol is ook te vinden op de website van de psychiaters:
http://www.nvvp.net/website/patinten-informatie/aandoeningen-/verslaving

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?
Het initiatief voor deze Multidisciplinaite Richtlijn Stoornissen in het gebruik van Alcohol is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Voor de ontwikkeling van deze richtlijn werd een werkgroep samengesteld van afgevaardigden van:

- Beroepsvereniging Verzorgenden Verpleegkundigen (V&VN)
- Vereniging voor Gedrags- en Cognitieve therapieën (VGCt)
- Vereniging voor Verslavingsgeneeskunde Nederland (VVGN)
- Nederlandse Vereniging voor Gezondheidszorgpsychologie en haar specialismen (NVGzP)
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
- Patiëntenorganisatie Het Zwarte Gat

Voorzitter van de werkgroep was prof. dr. Arnt Schellekens (Radboud Universitair Medisch Centrum), bijgestaan door vice-voorzitter em. prof. dr. Wim van den Brink (Amsterdam Universitair Medisch Centrum). Prof. dr. Vincent Hendriks, dr. Peter Blanken en dr. Renske Spijkerman van het Parnassia Addiction Research Centre (PARC) zorgden voor de wetenschappelijke onderbouwing van de richtlijn. Het Trimbos-instituut leverde de projectleider die de totstandkoming van de richtlijn procesmatig ondersteunde.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :
Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de

Richtlijnendatabase.

Inleiding

Stoornissen in het gebruik van alcohol (SGA) behoren tot de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen, met de hoogste impact op morbiditeit en mortaliteit. In de Nederlandse verslavingszorg is de hulpvraag vanwege een SGA als primaire diagnose nog altijd de meest voorkomende reden voor zorg. Een goed onderbouwde, richtlijn met duidelijke praktische aanbevelingen, op basis van de meeste recente inzichten is cruciaal om patiënten met een SGA goede zorg te kunnen verlenen.
Deze richtlijn is een document met aanbevelingen, overwegingen en wetenschappelijke onderbouwing ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk en vervangt de vorige multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol (MDR-SGA) uit 2009.

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn zo veel mogelijk gebaseerd op de resultaten van gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De resultaten uit gepubliceerd onderzoek werden door de werkgroep geïnterpreteerd en geformuleerd tot conclusies. Deze wetenschappelijke conclusies werden aangevuld met overwegingen uit de praktijk, waarbij zowel ervaringskennis als professionele kennis werden ingebracht. Op basis van de wetenschappelijke conclusies en praktijk overwegingen werden de aanbevelingen geformuleerd. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van diagnostiek en behandeling van patiënten met een SGA in Nederland. Deze richtlijn bevat ook een weergave van de visie van patiënten op herstel, verderop in dit inleidende hoofdstuk.

Context van de richtlijn

Deze richtlijn dient ter vervanging van de MDR-SGA uit 2009 en als onderbouwing voor de zorgstandaard alcohol welke waar nodig is aangepast in lijn met deze MDR. Sinds het uitkomen van de vorige MDR-SGA ruim tien jaar geleden is veel wetenschappelijk onderzoek verricht. Ook is de Nederlandse zorgpraktijk in de afgelopen tien jaar sterk veranderd, met onder andere ambulantisering, toegenomen inzet van ervaringsdeskundigheid, veranderingen in aard en aantal zorgaanbieders, financiering en andere aspecten van de organisatie van zorg. Hierdoor is een update van de conclusies en aanbevelingen ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van patiënten met een SGA aangewezen. Deze nieuwe conclusies en aanbevelingen ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van patiënten met een SGA leiden ook tot benodigde aanpassing van de zorgstandaard alcohol.

In 2013 is het internationale classificatiesysteem voor psychiatrische aandoeningen, de DSM-IV, vervangen door de DSM-5. In 2018 is het internationale classificatiesysteem voor aandoeningen, de ICD-10, vervangen door de ICD-11. Veel onderzoek dat in de afgelopen tien jaar is gepubliceerd hanteert nog (deels) definities gebaseerd op de DSM-IV en/of ICD-10. Voor deze richtlijn is in de beoordeling geen onderscheid gemaakt tussen studies die gebruik maken van oude of nieuwe definities van een SGA en zijn de resultaten meegenomen ongeacht het gebruikte classificatiesysteem.

In wetenschappelijk onderzoek worden doorgaans harde, objectief meetbare eindpunten gedefinieerd als uitkomst van onderzoek en effectiviteit van een bepaalde interventie. Hierbij gaat het bijvoorbeeld om abstinentie op het einde van de looptijd van de studie, duur van abstinentie tijdens de observatieperiode van

de studie en/of het aantal dagen abstinentie of dagen met zwaar drinkgedrag (vaak gedefinieerd als ten minste 5 eenheden alcohol op een dag) tijdens de observatieperiode van de studie. Waar mogelijk hebben wij in de conclusies en aanbevelingen onderscheid gemaakt tussen de behandeldoelstelling abstinentie en minder drinken.

Waar alcoholgerelateerde uitkomstmaten als abstinentie relevant zijn om op betrouwbare wijze wetenschappelijk onderzoek te kunnen verrichten, worden in de praktijk ook andere behandeleffecten relevant geacht. Daarbij kan het gaan om positieve effecten van minder drinken op zowel lichamelijk als psychosociaal functioneren, als behandeleffecten op andere uitkomsten dan alcoholgebruik. Hierbij kan worden gedacht aan persoonlijk welbevinden, sociaal maatschappelijk functioneren en ervaren kwaliteit van leven. Deze bredere kijk op behandeluitkomsten sluit aan bij een bredere herstelvisie die zich in de afgelopen jaren heeft ontwikkeld, waarbij persoonlijk herstel en maatschappelijk herstel belangrijke behandeluitkomsten zijn. Om die reden hebben wij in deze richtlijn zowel een onderdeel opgenomen over de visie op herstel vanuit patiënten perspectief (paragraaf 1.2; opgesteld door Kees C. Keuch, Rob Vos en Hendrik Hartevelt van Stichting Het Zwarte Gat), als een hoofdstuk waarin nader wordt ingegaan op interventies die zich primair richten op andere herstel domeinen dan alcoholgebruik (hoofdstuk 7).

Deze richtlijn is bedoeld om handvatten te bieden in de diagnostiek en behandeling van alle patiënten met een SGA. In Nederland vindt de behandeling van patiënten met een SGA plaats binnen de eerstelijnszorg, algemene geestelijke gezondheidszorg en specialistische geestelijke gezondheidszorg, inclusief verslavingszorg en forensische zorg. Handvatten ten aanzien van de zorg voor patiënten met een SGA die plaatsvindt binnen het zorgkader van de huisartsenzorg staan beschreven in de NHG-Standaard problematisch alcoholgebruik. In de MDR-SGA is zoveel mogelijk geprobeerd hierbij aan te sluiten. Een groot deel van de conclusies en aanbevelingen zal echter meer van toepassing zijn binnen de context van gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg, inclusief verslavingszorg en psychiatrische zorg geboden vanuit het ziekenhuis. Omdat in Nederland in toenemende mate zorg voor patiënten met een SGA wordt aangeboden vanuit algemene gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg instellingen en integrale instellingen voor geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg wordt in deze richtlijn geen onderscheid gemaakt tussen verslavingszorg en algemene specialistische geestelijke gezondheidszorg.

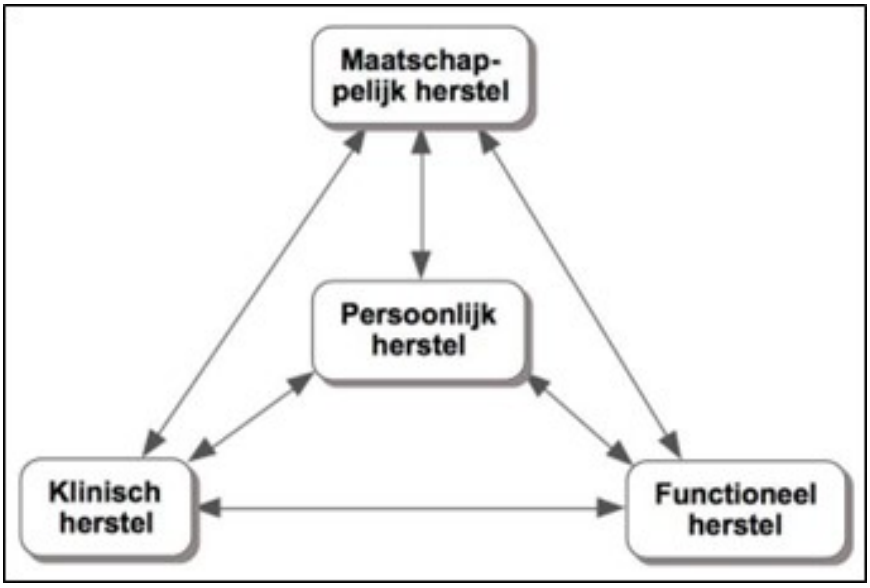
In de MDR-SGA uit 2009 staan veel conclusies en aanbevelingen beschreven ten aanzien van de somatische complicaties van langdurig, excessief gebruik van alcohol. In de huidige herziening is eerst gefocust op herziening van conclusies en aanbevelingen die betrekking hebben op de SGA. Herziening van conclusies en aanbevelingen die betrekking hebben op somatische aspecten en somatische comorbiditeit is begin 2022 gestart. De conclusies en aanbevelingen met betrekking tot somatische aspecten uit de MDR-SGA van 2009 blijven dan ook van kracht, totdat de herziening van dit somatische deel van de MDR-SGA is voltooid, vermoedelijk in 2024.

In de afgelopen tien jaar is er in toenemende mate aandacht voor het belang van een geïntegreerde visie op comorbiditeit binnen de psychiatrie. Daarbij wint een transdiagnostische benadering van psychiatrische problematiek aan terrein. Deze transdiagnostische benadering komt onder andere voort uit de hoge frequentie van samengaan van verschillende psychiatrische aandoeningen, gedeelde etiologie van psychiatrische aandoeningen, waaronder gedeelde erfelijkheid, impact van trauma en stress en gedeelde

effecten van interventies, waaronder medicatie en psychologische behandeling. Om die reden is in deze MDR-SGA een specifiek hoofdstuk opgenomen over psychiatrische comorbiditeit, inclusief een visie op een geïntegreerde benadering van psychiatrische comorbiditeit bij patiënten met een SGA.

Visie op verslavingszorg vanuit patiëntenvereniging stichting het Zwarte Gat: maatschappelijk herstel is het leidende principe

Van behandelen van de middelenverslaving naar focus op maatschappelijk herstel
Stichting het Zwarte Gat is de Nederlandse patiëntenvereniging voor verslaving. Op basis van uitwisseling van ervaringen tussen patiënten heeft patiëntenvereniging het Zwarte Gat een visie ontwikkeld op verslavingszorg en herstel, zie www.stichtinghetzwartegat.nl (vanaf 14 oktober 2022). Stichting het Zwarte Gat (ShZG) komt op basis van deze ervaringskennis tot de volgende overwegingen die een rol zouden moeten spelen bij de Multidisciplinaire richtlijn Behandeling stoornis in het gebruik van alcohol.



Naar wat wij structureel uit onze achterban vernemen, gaat het bij mensen met een verslavingsprobleem, bij het aanpakken van hun verslaving, uiteindelijk vooral om maatschappelijk herstel en een goede kwaliteit van leven: wonen, werken, financiën, welzijn en zingeving. Juist deze aspecten spelen – zowel tijdens als na hun behandeling – een prominente en vaak doorslaggevende rol in het herstelproces bij mensen met een verslavingsprobleem.
Juist op dit vlak ervaren patiënten met verslavingsproblemen lacunes in de zorg(keten); lacunes die het risico op recidivering kunnen vergroten.

Overwegingen vanuit de praktijk van Stichting het Zwarte Gat
Doel van de zorg:
* ShZG is van mening dat 'maatschappelijk herstel' het leidende principe moet zijn in de zorg voor mensen met een verslavingsprobleem.
  Dit betekent ook dat – in sommige gevallen – de zorg kan aanvangen met ondersteuning op het vlak van functioneel, persoonlijk en/of maatschappelijk herstel en zich pas in tweede instantie richt op klinisch herstel (verminderen of stoppen met gebruik van alcohol)

* ShZG is van mening dat het behandelplan het karakter moet hebben van een herstelplan. Als mensen met een verslavingsprobleem tijdens hun behandeling een begin maken met het vormgeven van hun herstelpad, verkleint dat de kans dat hen na hun behandeling een groot zwart gat wacht. Een herstelplan moet ervoor zorgen dat er een goede samenhang in de zorgketen komt met als uitkomst optimaal maatschappelijk herstel.

Organisatie van de zorg:
* ShZG is van mening dat de zorg cliëntgericht dient te zijn en dat de zorg rondom de cliënt georganiseerd dient te zijn.
* ShZG is van mening dat alle partijen in de (zorg)keten die betrokken zijn bij de aansturing van de zorg en de oplossing de verslavingsproblematiek – waaronder zorginstellingen, justitie en reclassering, woningbouworganisaties, gemeenten, UWV en re-integratiebedrijven – moeten samenwerken en ruimte moeten bieden om tot flexibele oplossingen te komen.

Inhoud van de zorg:
* ShZG is van mening dat medewerkers binnen de verslavingszorg met een open blik naar de problemen en zorgbehoeften van mensen met een verslavingsprobleem moet kijken om van daaruit oplossingen te zoeken met inachtneming van de keuzevrijheid en zeggenschap van de cliënt.
* ShZG is van mening dat de ervaringskennis van (ex)cliënten benut moet worden als onderdeel van herstel binnen de behandeling om daarmee empowerment van cliënten te stimuleren.
* Voorts is ShZG van mening dat ervaringskennis zich reeds in de praktijk bewezen heeft en volop in de cliëntenbeweging aanwezig is. Het gaat daarbij om kennis over de aandoening, hoe ermee te leven, kennis over het (zorg)systeem én kennis over een mogelijke andere aanpak van verslaving gericht op herstel. ShZG pleit ervoor om deze 'stille' kennis verder te ontsluiten, uit te zuiveren en te ontwikkelen tot een derde kennisbron, die op brede schaal inzetbaar en toepasbaar is, en die gelijkwaardig dient te zijn aan de twee andere kennisbronnen: wetenschappelijke kennis en de professionele inzichten van hulpverleners.
* ShZG is verder van mening dat een persoon met ervaringskennis zich alleen kwalificeert als ervaringsdeskundige voor een beroep of functie binnen de (verslavings-)zorg na afronding van een gerichte opleiding.

Bijkomende problemen / comorbiditeit:
* ShZG is van mening dat binnen de verslavingszorg altijd aandacht dient te zijn voor de mogelijke aanwezigheid van andere psychiatrische problemen en dat deze andere problemen ook in de zorg geadresseerd dienen te worden.
* ShZG is tevens van mening dat binnen de verslavingszorg – naast de psychiatrische problemen – ook somatische aandoeningen en sociale problemen aandacht behoeven.
* ShZG benadrukt dat bij de behandeling van personen met een verslavingsprobleem expliciet aandacht moet worden gegeven aan de invulling van het leven na het stoppen (of aanzienlijk minderen) van het middelengebruik. Het (door rituelen omgeven) gebruik en de groep gebruikers waar de cliënt eventueel afstand van heeft genomen, hebben geen betekenis meer. Dat creëert een leegte en mogelijk een gevecht tegen de verveling die kan opdoemen en schept een behoefte aan een alternatief. Waar gewenst, dient de verslavingszorg de cliënt te ondersteunen in diens zoektocht naar een nieuwe, door de persoon als positief (of hoger) gewaardeerde identiteit die richting geeft aan het (sociale) handelen.

* ShZG wijst er met klem op dat een moralistische benadering van mensen met een psychische stoornis, die leidt tot stigmatisering, een wereldwijd fenomeen is dat met de hoogste prioriteit bestreden dient te worden. Des te meer dient gewaakt te worden voor stigmatisering in geval van verslaving; immers, de persoon is ooit zelf met het gebruik begonnen en verwijt en stigmatisering liggen op de loer.

Visie Stichting het Zwarte Gat op goede herstelondersteunende zorg:
* ShZG is van mening dat goede herstelondersteunende zorg wordt gekenmerkt door:
· In samenspraak inschatten of een cliënt de regie kan nemen en dit bevorderen; de regie daar waar mogelijk bij de cliënt laten.
· Bevorderen dat de cliënt gebruik maakt van de positieve krachten in zichzelf en in diens omgeving.
· Gepersonaliseerde afstemming op de wensen en mogelijkheden van de cliënt.
· Streven naar duurzame oplossingen.
· Een transgenerationele benadering.
· Erkenning van het belang van zingeving en hoop voor het herstel en aandacht hiervoor tijdens de behandeling.
· Gebruik maken van ervaringskennis.
· Stimuleren van lotgenotencontacten.
· Uitvoering in een netwerk van organisaties (netwerkzorg).

Knelpuntenanalyse

Bij aanvang van de herziening van de MDR-SGA is een knelpuntenanalyse verricht. De projectgroep inventariseerde de knelpunten bij de afgevaardigden van de betrokken beroepsverenigingen, waarna deze binnen de richtlijn werkgroep zijn bediscussieerd. De belangrijkste knelpunten werden in de werkgroep geïdentificeerd en vertaald in uitgangsvragen voor deze MDR-SGA. Daarnaast constateerde de werkgroep een aantal knelpunten die betrekking hebben op organisatie van zorg, die in een volgende versie van de Zorgstandaard Alcohol een plaats moeten krijgen.

Door de werkgroep besproken knelpunten als input voor de herziening van de MDR-SGA:

1. Er is gebrek aan consensus bij het instellen van een patiënt op disulfiram t.a.v. de indicaties, contra-indicaties en monitoring van de patiënt en frequentie van laboratoriumonderzoek.
2. Er zijn verschillen tussen mannen en vrouwen met een SGA. Vrouwen hebben dikwijls een ander patroon van gebruik, latere start en langduriger gebruik voor eerste aanmelding. Hiermee wordt in de praktijk beperkt rekening gehouden.
3. Er zijn verschillen in bejegening tussen migrantengroepen en patiënten zonder migratieachtergrond. In hoeverre is er wetenschappelijke onderbouwing voor verschillen in effectiviteit en/of bejegening in behandeling bij patiënten met een SGA met een migratieachtergrond?
4. Welke behandeling ga je aan wie aanbieden (gepersonaliseerde zorg)?
5. Welke evidentie is er ten aanzien van polyfarmacie?
6. Bestaan er voorkeuren voor bepaalde vormen van psychotherapie?
7. Wat is de bijdrage en het belang van shared decision-making bij de behandeling van patiënten met een

SGA?

8. Wat is de bijdrage en het belang van de inzet van ervaringsdeskundigen bij de behandeling van patiënten met een SGA?
9. Er bestaan in de praktijk van de verslavingszorg verschillen in behandelstrategie bij patiënten met een SGA. Welke zorg kan het beste worden aanbevolen?
10. Er bestaat in de praktijk vaak een langere periode tussen het doorlopen van de opeenvolgende stappen in een behandeling. Kan in deze richtlijn worden geformuleerd dat de switch naar een noodzakelijke, meer effectieve volgende stap tijdig wordt gemaakt?
11. Wat zijn de voorwaarden voor, en benodigde voorbereiding op een verblijf in een “alcohol op recept” setting?
12. Wat zijn aanbevelingen rond de ethische vragen rond het staken van de behandeling bij patiënten met een therapieresistente SGA?
13. Er is onduidelijkheid over wanneer het moment is dat de zorg voor patiënten met een ernstige, chronische en therapieresistente SGA palliatief mag worden en wat die zorg dan inhoudt.
14. Er zijn bij patiënten met een SGA vaak comorbide problemen, zowel somatisch (hart, vaatziekten, overgewicht, diabetes etc.) als psychisch (stemming, angst, trauma, emotie regulatie) als ook sociaal (lage SES, huiselijk geweld). Wat betekent dit voor behandeling en herstel bij patiënten met een SGA?
15. Wat nog mist is wat de behandelstrategie moet zijn bij zeer ernstig alcoholgebruik, patiënten die vaak terugvallen. Hoe vaak neem je op, hoe lang, wanneer harm-reduction en op welke manier?
16. Wanneer ga je over tot een verplichte opname?
17. Zorg aan patiënten met een SGA wordt in verschillende settingen aangeboden. Wat zijn aanbevelingen voor de verschillende settingen met betrekking tot behandeling van patiënten met een SGA?
18. Een knelpunt is het grensvlak tussen algemene GGZ en verslavingszorg, bij patiënten met psychiatrische comorbiditeit. Soms staat het gebruik van alcohol een behandeling in de GGZ in de weg, ook als die behandeling een dringend noodzakelijk klinisch traject is. Wat moet dan de volgorde van behandelen zijn?
19. Hoe lang moet je mensen in behandeling/onder controle houden?
20. Hoe ga je om met medicijnen die niet voor behandeling van patiënten met een SGA zijn geregistreerd?
21. Waar en door wie kunnen patiënten met SGA en psychiatrische comorbiditeit het best behandeld worden?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Screening, Classificatie, Diagnostiek, Indicatiestelling, Monitoring en evaluatie

Uitgangsvraag

In welke settings is screening op problematisch alcoholgebruik aangewezen?

Welke instrumenten zijn geschikt voor het screenen op problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol?

Welke instrumenten zijn geschikt voor de classificatie van een stoornis in het gebruik van alcohol?

Welke algemene diagnostische instrumenten zijn geschikt voor de diagnostiek van een stoornis in het gebruik van alcohol en problemen op andere leefgebieden?

Welke instrumenten zijn geschikt voor het screenen op en classificeren van psychiatrische comorbiditeit bij personen met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Welke instrumenten zijn geschikt voor het screenen op neurocognitieve stoornissen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik?

Uit welke onderdelen dient de diagnostiek en indicatiestelling in de intake en gedurende de behandeling van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol te bestaan?

Welke instrumenten zijn geschikt voor monitoring en evaluatie van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Met welke laboratoriumtesten kan men acuut en chronisch alcoholgebruik aantonen en wat is de bruikbaarheid van deze testen in de behandeling?

Aanbeveling

Op basis van de conclusies uit de wetenschappelijke literatuur en praktijkoverwegingen komt de werkgroep tot de volgende aanbevelingen.

1. Het is aan te bevelen om, in aansluiting op de aanbeveling van het NHG, in de eerstelijnszorg bij elke patiënt met niet direct te verklaren klachten of klachten (somatisch dan wel psychisch) die mogelijk alcoholgerelateerd zijn, te vragen naar frequentie en hoeveelheid alcoholgebruik.

2. In settingen met te verwachten hoge prevalentie van overmatig of problematisch alcoholgebruik (waaronder algemene en forensische GGZ, jeugd GGZ, spoedeisende hulp en MDL afdelingen van een algemeen ziekenhuis) dient systematisch gescreend te worden op alcoholgebruik, door eerst te vragen naar frequentie en hoeveelheid alcoholgebruik. Bij positieve uitkomst (ten minste één keer per jaar ≥5 eenheden op een dag voor mannen of ≥4 eenheden op een dag voor vrouwen en 65-plussers) dient nader onderzoek naar SGA te volgen middels AUDIT en/of klinisch interview.

3. Bij vermoeden op een SGA op basis van de AUDIT kan in de eerstelijnszorg na overleg met de patiënt begonnen worden met een behandeling van een (vermoedelijke) SGA of de patiënt kan worden doorverwezen naar de POH GGZ of de GGZ/VZ voor de classificatie van een SGA middels een gestructureerd interview (CIDI, SCID of MINI).

4. Het is aan te bevelen om bij alle patiënten met SGA gebruik te maken van een gestandaardiseerd instrument om problemen op andere leefgebieden in kaart te brengen (zoals de MATE, WHODAS 2.0, WHOQoL-BREF, MANSA, DASS). Voor het monitoren en evalueren van persoonlijk herstel is kan overwogen worden om gebruik te maken van de (Nederlandse versies van de) Recovery Assessment Scale (RAS) of de Questionnaire About the Process of Recovery (QPR) (in Nederland aangepast als "Nationale herstelschaal").

5. Het is aan te bevelen om bij alle patiënten met een SGA te screenen op comorbide psychiatrische problematiek, bij voorkeur na een periode van 2 tot 4 weken abstinentie of stabilisering van gebruik. Bij vermoeden op een comorbide psychiatrische stoornis dient diagnostiek naar de betreffende stoornis te worden uitgevoerd conform de daartoe geldende richtlijnen.

6. Het is aan te bevelen om patiënten met SGA ambulant te behandelen, behalve waar dat niet (langer) opportuun is. Voor overwegingen ten aanzien van klinische versus ambulante detoxificatie wordt verwezen naar hoofdstuk 3.6 van deze richtlijn. Bij de indicatie voor klinische terugvalpreventie moet gedacht worden aan bijvoorbeeld meerdere mislukte ambulante behandelingen, instabiele huisvesting, en/of ernstige psychiatrische of somatische comorbiditeit.

7. Het is aan te bevelen om bij alle patiënten die in behandeling zijn voor SGA bij voorkeur elke 3 maanden maar ten minste eens per 6 maanden het alcoholgebruik te evalueren met een gestandaardiseerd instrument, zoals de middelenmatrix uit de MATE. De werkgroep geeft ter overweging om in voorkomende gevallen ook op andere leefgebieden ten minste eens per drie maanden de behandeluitkomst te evalueren met een gestandaardiseerd instrument, zoals de DASS, WHODAS 2.0, WHOQoL-BREF of MANSA, MAP-HSS).

8. Wees terughoudend met laboratoriumonderzoek gericht op het detecteren van alcoholgebruik bij de diagnostiek en evaluatie bij patiënten met een SGA. Dit heeft in het algemeen geen toegevoegde waarde.

9. Bij elke patiënt met een SGA dient somatische onderzoek, inclusief laboratorium onderzoek, gericht op lichamelijke schade ten gevolge van alcoholgebruik te worden verricht.

10. Bovengenoemde aanbevelingen gelden in het algemeen ook voor specifieke doelgroepen, zoals jeugd, ouderen en zwangere vrouwen.

Overwegingen

Screeningsinstrumenten gericht op gebruik van alcohol en stoornis in het gebruik van alcohol

In de praktijk lijkt de neiging om screeningsinstrumenten te gebruiken gerelateerd aan de ervaring en competenties van de hulpverlener. Hulpverleners met minder ervaring, minder inzicht en/of minder opleiding lijken meer behoefte te hebben aan een gestructureerd screeningsinstrument. Het is echter ook goed voor ervaren hulpverleners om zich te conformeren aan deze instrumenten vanuit het oogpunt van kwaliteit en eenduidigheid.

Bij patiënten met een SGA worden veel somatische en psychische klachten waargenomen die gerelateerd kunnen zijn met alcoholgebruik. Enkele voorbeelden hiervan zijn zuurbranden, afwijkende leverwaarden en toename of het ontstaan van depressie of angst. Hoewel deze klachten ook op zichzelf kunnen staan, dient de behandelaar bedacht te zijn op een SGA bij aanwezigheid van deze klachten. Dit geldt met name in de eerste lijn waarbij een patiënt nog niet in zorg is voor een behandeling van een SGA.

De keuze voor het te gebruiken screeningsinstrument of interview ter opsporing van overmatig of problematisch alcoholgebruik is vooral afhankelijk van praktische overwegingen. De werkgroep heeft vanuit efficiëntie oogpunt de overweging te kiezen voor korte screeningsinstrumenten, zoals de AUDIT of CAGE. Los van de vraag welk instrument de voorkeur verdient, dient men zich bij het screenen op en in kaart brengen van overmatig/problematisch alcoholgebruik te realiseren dat het gerapporteerde alcoholgebruik niet altijd overeenkomt met het daadwerkelijke alcoholgebruik.

Er is een grote groep mensen met overmatig alcoholgebruik zonder dat er sprake lijkt te zijn van een stoornis in het gebruik van alcohol. Voorbeelden hiervan zijn gebruik van alcohol in sportkantines, studenten, liefhebbers van proeverijen of terrassen. Bij deze groepen zal het gebruik van korte screeningsinstrumenten vaker tot fout positieve resultaten leiden. Gerichte inzet van een meer specifiek instrument bij deze groepen kan zorgen voor een hogere efficiëntie van screening naar alcoholgebruik.

De werkgroep heeft de ervaring dat, in aanvulling op de vragen van een screener, de sterkte van de genuttigde alcohol en het al dan niet gebruiken van alcohol gedurende de gehele dag een goede indicator kan zijn voor de aanwezigheid van een stoornis in het gebruik van alcohol en een te verwachten alcoholonthoudingssyndroom.

Gestandaardiseerde instrumenten voor diagnostiek bij stoornis in het gebruik van alcohol
Professionals verschillen van mening over het belang van gestandaardiseerde instrumenten bij intake, diagnostiek en indicatiestelling. Er wordt hierbij verschillend gedacht over zowel het nut van gestandaardiseerde instrumenten als zodanig, als over de toegevoegde waarde van gestandaardiseerde instrumenten om het functioneren en de problemen van de patiënt op uiteenlopende domeinen breed te inventariseren. In de praktijk lijkt de behoefte om screeningsinstrumenten te gebruiken gerelateerd aan de ervaring en competenties van de hulpverlener. Hulpverleners met minder ervaring en/of minder opleiding lijken meer behoefte te hebben aan een gestructureerd screeningsinstrument. Hierdoor worden gestandaardiseerde instrumenten lang niet altijd gebruikt in de verslavingszorg. Het is echter ook goed voor ervaren hulpverleners om zich te conformeren aan deze instrumenten vanuit het oogpunt van kwaliteit en eenduidigheid. De werkgroep is dan ook van mening dat het gebruik van gestandaardiseerde instrumenten toegevoegde waarde heeft, omdat ook deskundige behandelaars ‘blinde vlekken’ kunnen hebben. De

werkgroep beschouwt diagnostiek als een continu proces, dat niet stopt na de intake. Gedurende het gehele traject kunnen diagnostische overwegingen worden aangepast of toegevoegd, en dient het behandeltraject waar nodig te worden bijgesteld. Dit geldt zeker ook voor comorbide psychiatrische pathologie.

Er zijn echter ook professionals die vinden dat klinische gespreksvoering en open diagnostische gesprekken de voorkeur verdienen boven het afnemen van gestandaardiseerde instrumenten. Zij zijn van mening dat in een open gesprek, zonder vaste instrumenten, hersteldoelen en wensen van de patiënt beter kunnen worden geïnventariseerd. De werkgroep is hierbij van mening dat gestandaardiseerde instrumenten een plaats hebben als aanvulling op het klinische oordeel en open dialoog met de patiënt. Gestandaardiseerde instrumenten kunnen deze niet vervangen en dienen niet dwingend te zijn in de indicatiestelling naar passende zorg. Uiteindelijk bepaalt de patiënt de keuze voor het type behandeling, binnen de opties die de behandelaar professioneel kan verantwoorden.

Gestandaardiseerde instrumenten kunnen door een gekwalificeerde behandelaar worden afgenomen. Op die wijze kan screening en eerste indicatiestelling plaatsvinden. Vervolgens vindt medische en psychiatrische screening plaats en eventueel verdere diagnostiek (psychologisch, psychiatrisch of somatisch).

De meeste ervaringsdeskundigen ervaren het gebruik van gestandaardiseerde meetinstrumenten niet als een probleem, maar vinden wel dat de intaker of de behandelaar goed moet uitleggen voor welk doel de vragenlijsten worden afgenomen. Ook moet de intaker of behandelaar de informatie uit de vragenlijsten terugkoppelen naar de cliënt.

Het is van belang om de problematiek van de patiënt breed, gestructureerd en betrouwbaar in kaart te brengen, dit binnen Nederland op dezelfde wijze te doen en daarbij bij voorkeur aan te sluiten bij wat internationaal gebruikelijk is. Professionals vinden de uniformiteit van de MATE voor de Nederlandse verslavingszorg een belangrijk voordeel, maar zijn ook van mening dat de MATE doorontwikkeld zou moeten worden om de bruikbaarheid en patiëntvriendelijkheid van het instrument te verbeteren.

Diagnostiek van psychiatrische comorbiditeit

In de praktijk worden bij veel patiënten met een SGA comorbide psychiatrische klachten gezien. Om die reden vindt de werkgroep het wenselijk bij alle patiënten met een SGA te screenen op klachten behorend bij de volgende comorbide stoornissen: angst, stemmingsstoornissen, PTSS, ADHD, persoonlijkheidsstoornissen en cognitieve beperkingen/stoornissen. Idealiter vindt verdere diagnostiek naar psychiatrische problematiek plaats na een periode van abstinentie, omdat intoxicatie en onthouding van invloed (kunnen) zijn op zowel cognitief als adaptief functioneren. Met uitzondering van PTSS en ADHD wordt hierbij vaak een periode van 2 tot 4 weken abstinentie aangehouden, om effecten van alcoholgebruik of ontwenning daarvan die van invloed kunnen zijn op psychiatrische diagnostiek zo veel mogelijk uit te sluiten. In de praktijk is een periode van abstinentie echter lang niet altijd haalbaar, waardoor zo nodig ook tijdens (bij voorkeur gestabiliseerd) gebruik diagnostiek verricht moet worden.

Aanvullende aandachtspunten bij verstandelijke beperking Bij screening op SGA bij mensen met een verstandelijke beperking moet rekening gehouden worden met aangepaste terminologie. In de praktijk wordt vaak ‘alcohol’ geïnterpreteerd als ‘sterke drank’, waardoor gebruik van bier

en wijn worden gemist. Daarnaast wordt bij deze doelgroep vaak neiging gezien tot het geven van sociaal wenselijke antwoorden, waardoor zowel onderschatting als overschatting van alcoholgebruik kan plaatsvinden. De gebruikelijke screeningsmethoden voor stoornissen in het gebruik van middelen zijn voor deze doelgroep vaak te abstract en complex. De Substance use and misuse in Intellectual Disability Questionnaire (SumID-Q) is een Nederlandse methodiek ontwikkeld voor mensen met een LVB.

De MoCA wordt in de praktijk gebruikt voor screenen op LVB, met als voordeel dat er drie versies zijn, waardoor deze kan worden herhaald in periodes van abstinentie, zonder invloed van leer effecten op de uitslag. Een Nederlandse screener voor IQ is de Screener voor intelligentie en licht verstandelijke beperking (SCIL). Een voorbeeld van een screener voor adaptief functioneren is de ADAPT vragenlijst voor adaptief gedrag. Betrouwbaar intelligentie onderzoek is pas mogelijk na langere stabilisatie. Hierbij wordt vaak minimaal 6 weken abstinentie aangehouden. Heteroanamnestische informatie over zowel patiënt zelf als diens systeem en context is essentieel voor integrale diagnostiek en het formuleren van een behandelplan bij patiënten met SGA en LVB.

Diagnostiek andere relevante domeinen

De werkgroep is het erover eens dat zoals bij alle psychiatrische aandoeningen er aandacht moet zijn voor aspecten als suïcidaliteit, huiselijk geweld, zorg voor kinderen, andere gezinsleden, algemene agressie en maatschappelijke aspecten. Ook adviseert de werkgroep waar mogelijk het systeem reeds bij aanvang van een traject, dus ook in de diagnostische fase, te betrekken waar mogelijk.

Ambulant of klinisch behandelen

Het is belangrijk om bij de beslissing om ambulant dan wel ook klinisch te gaan behandelen samen met de patiënt te kijken naar factoren als huidige huisvesting, beschikbaarheid van een steunsysteem, aanwezigheid van comorbide stoornissen en het verloop van eerdere behandelingen. Ook de wens van de betreffende patiënt of diens naasten kan worden meegewogen. De regiebehandelaar formuleert uiteindelijk een behandelaanbod, waarbij ook de praktische uitvoerbaarheid en haalbaarheid worden meegewogen. Uitgangspunt daarbij is ambulant te behandelen waar dit kan en klinisch waar dit moet. Een klinisch behandeltraject dient altijd te worden ingebed in een ambulant voor/natraject.

Overige aspecten

Net als behandelaars vinden ook patiënten dat om te kunnen werken aan herstel, iemand moet (leren) inzien dat er een verslaving of een aan verslaving gerelateerd probleem is en dat hij/zij hulp nodig heeft bij de aanpak hiervan. Zowel patiënten als behandelaars vinden dat na het stellen van een diagnose (psychische en/of verslavingsproblematiek) samen met de patiënt een hulpvraag dient te worden geformuleerd. Daartoe moet samen met de cliënt worden onderzocht welke behandeling(en) het beste aansluit(en) bij de wensen van de cliënt. Dit moet leiden tot een gepersonaliseerd herstelplan, met behandeling op maat, afgestemd op de cliënt, met geformuleerd(e) einddoel(en) en vaste evaluatiemomenten. Tijdens de evaluatiemomenten dient te worden gesproken over (eventuele) vervolgbehandelingen en het bepalen van gewenste afspraken over het vervolg van het herstelproces. Patiënten vinden het belangrijk dat zij optimaal betrokken worden bij de besluitvorming over de ondersteuning die het beste aansluit bij hun vraag. Ook naasten dienen waar nodig en mogelijk op passende wijze te worden betrokken gedurende het behandeltraject.

Net als behandelaars vinden ook patiënten dat de patiënt met een stoornis in het gebruik van alcohol zelf verantwoordelijk is en zelf stappen moet nemen in het herstel. Patiënten zijn verder van mening dat zij niet iedere keer hetzelfde verhaal hoeven te vertellen. Patiënten willen zelf de regie over hun eigen dossier hebben zodat zij hun dossier mee kunnen nemen naar een andere instelling indien nodig.

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek heeft slechts een beperkte plaats in de screening en diagnostiek van SGA. Er zijn echter wel verschillende laboratoriumonderzoeken die in meer of mindere mate alcoholgebruik kunnen aantonen. De meest directe test is het bepalen van de bloed alcohol concentratie (BAC) door het laten blazen in een geijkt blaasapparaat, dit kan geen alcohol meer aantonen nadat de alcohol door het lichaam is afgebroken. Voor het aantonen van alcoholgebruik kan ethylglucuronide (EtG) in de urine worden bepaald. Dit is aantoonbaar tot enkele dagen na consumptie van alcohol. Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van het bepalen van het Carbohydrate Deficiënt Transferrin (CDT), waarmee alcoholgebruik in de afgelopen weken aannemelijk kan worden gemaakt. CDT wordt in de praktijk frequent gebruikt bij invorderingen van het rijbewijs naar aanleiding van overmatig alcoholgebruik in het verkeer, al dan niet in combinatie met het opsporen van verhoogde leverwaardes. Voor meer informatie over het gebruik van biomarkers wordt verwezen naar een recent overzicht in het NTvG door Bergkamp e.a. (2021).

Standaard opgelegde controles op gebruik van alcohol worden in de verslavingszorg niet zinvol geacht, vanwege de geringe toegevoegde waarde, de controlerende houding en het vaak min of meer gedwongen kader. Controles kunnen een negatief effect hebben op de behandelrelatie door de controlerende houding, met name in de vrijwillige verslavingszorg, waar er bij voorkeur wordt uitgegaan van zelfrapportage over alcoholgebruik. In de praktijk zijn er situaties waarbij er op individuele basis bekeken kan worden of de inzet van een test gericht op het aantonen van alcoholgebruik te verdedigen is. Voorbeelden hiervan zijn controle in het kader van verplichte zorg (WVGGZ of forensisch), behandel- of diagnostiek trajecten waarbij de resultaten hiervan kunnen worden beïnvloed door gebruik van alcohol, om (ernst van) alcoholintoxicatie vast te kunnen stellen (bijvoorbeeld ten behoeve van verwijzing naar het ziekenhuis) en de uitdrukkelijke wens van patiënt zelf om gesteund te worden door het afnemen van een test. Ten slotte kunnen alcoholcontroles worden ingezet in het kader van contingentie management (zie hoofdstuk 5).

Het is van belang om bij iedere patiënt met een SGA zo snel mogelijk laboratoriumonderzoek te verrichten, teneinde somatische complicaties vroegtijdig op te kunnen sporen en behandelen waar nodig. Een bloedonderzoek dient in ieder geval een algeheel bloedbeeld, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, albumine, INR, APTT, nierfunctie, elektrolyten (Na, K, Mg, fosfaat, calcium) en glucose te bevatten. Op geleide van de anamnese en/of het lichamelijk onderzoek kan het wenselijk zijn om aanvullend te kijken naar de schildklier, ijzer/ferritine, vitaminestatus, lipase/amylase. Bij anamnestische aanwijzing voor methanolingestie dient een methanolspiegel bepaald te worden.

Specifieke doelgroepen

- Aanvullend op de voorgaande overwegingen voor screening en diagnostiek van een SGA, dient men bij ouderen extra alert te zijn op signalen van cognitieve stoornissen en somatische problemen.

- Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het van belang om aandacht te hebben voor kinderwens en anticonceptie, met zo nodig verwijzing naar de huisarts of ondersteuning van anticonceptievraagstuk door Nu Niet Zwanger, zie: Programma Nu Niet Zwanger
- Bij zwangere vrouwen dient tevens aandacht te zijn voor het ongeboren kind en geboortezorg en een eventuele verwijzing hiernaar te worden besproken.
- Bij jongeren zijn de volgende overwegingen van belang:
    - Een SGA kan de psychosociale ontwikkeling van jongeren ernstig verstoren en de nadelige gevolgen kunnen doorwerken in de verdere volwassenheid. Het is daarom van belang dat risicovol alcoholgebruik bij jongeren tijdig wordt gesignaleerd en besproken. Daarbij is ook de rol van ouders van belang.
    - Bij jongeren kan ook gebruik van grote hoeveelheden alcohol in korte tijd of voor een korte periode zorgelijk zijn.
    - Wees bij jongeren alert op signalen met betrekking tot problemen op school en/of schooluitval en het alleen (zonder gezelschap) drinken van alcohol.
    - Jongeren binnen de jeugdhulp en jeugdbescherming hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van stoornissen in het gebruik van alcohol of andere middelen. Het wordt sterk aanbevolen om in deze settings middelengebruik regelmatig te bespreken. Zie voor verdere informatie de Richtlijn Middelengebruik voor jeugdhulp en jeugdbescherming: https://richtlijnenjeugdhulp.nl/middelengebruik/. De huidige versie van deze richtlijn wordt momenteel herzien.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor de definitie van 'stoornissen in het gebruik van alcohol' (SGA) worden de criteria van de vijfde editie van de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) en de elfde editie van de *International Classification of Diseases* (ICD-11; World Health Organization, 2018) en hun voorlopers wereldwijd het meest toegepast. Hierbij is het van belang om te beseffen dat voor de classificatie van middelenstoornissen – evenals van vrijwel alle andere psychische stoornissen – geen strikte, objectief meetbare criteria bestaan. Het gaat om door de patiënt zélf gerapporteerde symptomen en problemen en het klinische oordeel bij de diagnose weegt vaak zwaar.

Opvallend is dat er alleen sprake kan zijn van een middelenstoornis bij frequente inname van een psychoactief middel, maar dat in de genoemde classificatiesystemen geen enkel criterium is opgenomen dat informeert naar de mate van consumptie. Verschillende auteurs beargumenteren overtuigend dat die mate van consumptie deel uit zou moeten maken van de classificatie van een alcoholstoornis, onder meer omdat de mate van langdurig zwaar alcoholgebruik een van de beste indicatoren is van een alcoholstoornis en de belangrijkste determinant is van alcoholgerelateerde schade, inclusief mortaliteit (Nutt & Rehm, 2014; Rehm et al., 2019). Op basis van de zeer sterke correlatie tussen de hoeveelheid gedronken alcohol en het aantal afhankelijkheidscriteria waar iemand aan voldoet, concluderen Rehm en collega's zelfs dat een stoornis in het gebruik van alcohol volledig gedefinieerd zou kunnen worden in termen van 'heavy use over time', en dat de huidige criteria van de DSM-IV/-5 daarvoor geen toegevoegde waarde hebben (Rehm et al., 2013a; 2013b).

De meeste literatuur over screening en classificatie in deze richtlijn heeft nog betrekking op de DSM-IV. De DSM-IV classificatie 'alcoholafhankelijkheid' en de DSM-5 classificatie 'matige/ernstige stoornis in het gebruik van alcohol' (4+ criteria) vertonen in bevolkingsonderzoek veel overeenkomst en lijken te resulteren in vrijwel dezelfde prevalenties (Goldstein et al., 2015). Ook in patiëntenpopulaties is de overeenkomst tussen beide classificaties hoog (Peer et al., 2013; Bartoli et al., 2017).

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op meetinstrumenten die gebruikt kunnen worden bij de screening, classificatie en diagnostiek, indicatiestelling, monitoring en evaluatie in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol.
Screening heeft in de context van deze richtlijn als doel om, aan de hand van gestructureerde vragen, een eerste indruk of vermoeden te verkrijgen van problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol bij een persoon.
Classificatie betreft het vaststellen van een stoornis in het gebruik van alcohol aan de hand van de criteria van de DSM-5 of ICD-11.
Diagnostiek is meer dan classificatie. Het beoogt ook inzicht te krijgen in de factoren die de symptomen veroorzaken, in stand houden of versterken, het beloop en de prognose, de lijdensdruk en de behandelmogelijkheden van de patiënt.
Indicatiestelling, ten slotte, heeft betrekking op het vaststellen van de aard en intensiteit van de behandeling die volgens de professional en patiënt op grond van de diagnostische bevindingen, behandelmogelijkheden en wensen van de patiënt het meest aangewezen is. Belangrijke brondocumenten voor dit hoofdstuk waren de Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines (Hendriks et al., 2018), en het hoofdstuk Meten en meetinstrumenten (Hendriks, 2019) in het Handboek Verslaving (Franken et al., 2019).

Conclusies

Conclusies Screening op problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol

Voor het screenen op riskant of schadelijk alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol komen de 10-item AUDIT, 3-item AUDIT-C en 1-item SASQ vragenlijst het meest in aanmerking. Gezien de hogere sensitiviteit van de laatstgenoemde korte screeners ten opzichte van de volledige AUDIT en een hogere specificiteit van de AUDIT dan de korte screeners is een tweestapsprocedure aan te bevelen, waarin de AUDIT-C of SASQ als initiële screener wordt gebruikt en alleen bij degenen met een positieve screen vervolgens de volledige AUDIT wordt afgenomen en/of een diagnostische evaluatie wordt verricht.

Op basis van de geraadpleegde literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat de korte screeners AUDIT-C en SASQ het meest accuraat zijn in het detecteren van riskant of schadelijk alcoholgebruik en een stoornis in het gebruik van alcohol bij volwassenen en 65+ ouderen.
A1 O'Connor et al. (2018); US Preventive Services Task Force (2018)

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat de AUDIT, AUDIT-C en SASQ vragenlijst valide screeners zijn voor het

detecteren van zowel riskant of schadelijk alcoholgebruik als een stoornis in het gebruik van alcohol bij adolescenten, volwassenen en ouderen, met veelal lagere optimale afkappunten voor vrouwen en 65+ ouderen dan bij mannen en volwassenen. Bij adolescenten heeft de validiteit van de screeners voornamelijk betrekking op de AUDIT, voor de detectie van een alcoholstoornis.

A1 O'Connor et al. (2018); US Preventive Services Task Force (2018)

Niveau 3 De CAGE screener is ontworpen voor het screenen op een stoornis in het gebruik van alcohol, maar lijkt minder geschikt voor het detecteren van riskant en schadelijk gebruik van alcohol en (dus) voor toepassing in de eerstelijnszorg.

A2 Dhalla & Kopec, 2007

Niveau 3 De CRAFFT screener wordt veel gebruikt bij adolescenten, maar in deze screener is geen kwantitatieve alcoholconsumptie maat opgenomen.

B Knight et al. (2003)

Conclusies Classificatie van stoornissen in het gebruik van alcohol

Op basis van de geraadpleegde literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2 Het gebruik van een gestructureerd meetinstrument voor de classificatie van een stoornis in het gebruik van alcohol (en andere middelen) is betrouwbaarder en gevoeliger voor het detecteren van een stoornis dan een niet-gestructureerde klinische evaluatie.

B Martin et al. (2000); Ramirez-Basco et al. (2000); Miller (2001); Miller et al. (2001)

Niveau 2 Op basis van de huidige literatuur zijn er geen aanwijzingen dat de betrouwbaarheid en validiteit van gestructureerde diagnostische interviews als het CIDI, SCID en MINI voor de classificatie van een stoornis in het gebruik van alcohol onderling verschilt.

B Lecrubier et al. (1997); Üstün et al. (1997); Martin et al. (2000); Ramirez-Basco et al. (2000); Miller (2001); Miller et al. (2001); Osório et al. (2019)

Niveau 3 Voor het vaststellen van een stoornis in alcoholgebruik bij jongeren kunnen – met kleine aanpassingen van de bewoordingen – het CIDI, SCID-5-S of MINI gebruikt worden.

D Mening van de werkgroep

Conclusies Algemene diagnostische instrumenten

Op basis van de geraadpleegde literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3 De MATE(-Y) zorgt in de Nederlandse verslavingszorg voor enige harmonisatie van gegevensverzameling en bevat verschillende betrouwbare en valide deelinstrumenten. De betrouwbaarheid en validiteit van de MATE-ICN module is bij routinetoepassing in de verslavingszorg onvoldoende gebleken.

B Schippers & Broekman (2007); Buchholz et al. (2009)

Niveau 1 Het is aangetoond dat de WHODAS 2.0, WHOQoL-Bref en MANSA betrouwbare en klinisch valide instrumenten zijn voor het vaststellen van kwaliteit van leven en beperkingen in functioneren bij personen met een lichamelijke of psychische aandoening, maar over de psychometrische kwaliteit van de instrumenten in verslavingspopulaties is nog weinig bekend.

A1 Federici et al. (2016)

A2 Üstün et al. (2010a; 2010b); Van Nieuwenhuizen et al. (2017); Skevington & Apton (2018)

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat de WHODAS 2.0 ook goed bruikbaar is voor het vaststellen van beperkingen in functioneren bij jongeren, in de leeftijd vanaf 15 jaar.

A2 Kimber et al. (2015)

Conclusies Psychiatrische comorbiditeit

Op basis van de geraadpleegde literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3 Er is nog geen onderzoek beschikbaar over de bruikbaarheid van de DSM-5 screeningsversies van de SCID-5-S, SCID-5-P en de MINI(-Plus). Voor het screenen op een specifieke psychische stoornis wordt verwezen naar de richtlijn van de betreffende stoornis.

D Mening van de werkgroep

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat het CIDI, SCID-5-S en de MINI(-Plus) betrouwbare en valide gestructureerde interviews zijn voor het vaststellen van psychiatrische comorbiditeit bij zowel volwassenen als jongeren.

A2 Lecrubier et al. (1997); Sheehan et al. (1997); Osório et al. (2019)

Conclusie Neurocognitieve stoornissen

Op basis van de geraadpleegde literatuur is de volgende conclusie getrokken:

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) een betrouwbare en valide screener is voor het detecteren van neurocognitieve beperkingen/stoornissen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

B Copersino et al. (2012); Wester et al. (2013); Oudman et al. (2014); Manning et al. (2016); Pelletier et al. (2018); Ridley et al. (2018); Ko et al. (2021).

Conclusies Monitoring en evaluatie

Op basis van de geraadpleegde literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3 Er is enige aanwijzing dat de MATE bruikbaar is voor het monitoren en evalueren van veranderingen over de tijd op het gebied van middelengebruik, lichamelijke klachten (*Maudsley Addiction Profile*; MAP-HSS) en psychische klachten (*Depression, Anxiety and Stress Scales*; DASS-21).
A2 Küfner et al. (2009)

Niveau 3 Onderzoek suggereert dat de psychometrische kwaliteiten van instrumenten op het gebied van psychische klachten, zoals de DASS-21, *Outcome Questionnaire* (OQ-45) en *Brief Symptom Inventory* (BSI) elkaar onderling weinig ontlopen.
B Schoen & Derksen (2011); Tarescavage & Ben-Porath (2014).

Niveau 3 Voor het monitoren en evalueren van (beperkingen in) het algemeen, dagelijks, sociaal en maatschappelijk functioneren ('functioneel herstel') zijn geen breed geaccepteerde gestandaardiseerde meetinstrumenten met aangetoonde psychometrische kwaliteit in verslavingspopulaties voorhanden. Het meest worden nog de WHODAS 2.0, WHOQoL-BREF en MANSA gebruikt.
B Stichting Benchmark GGZ (2018)
D Mening van de werkgroep

Niveau 3 Voor het monitoren en evalueren van persoonlijk herstel lijken de *Recovery Assessment Scale* (RAS) en de *Questionnaire About the Process of Recovery* (QPR) over de beste psychometrische eigenschappen te beschikken. Van beide instrumenten is een Nederlandse versie beschikbaar.
B Shanks et al. (2013); Van Weeghel et al. (2019); Leendertse et al. (2021)

Niveau 3 Bij de keuze van een monitoring- en evaluatie-instrument voor de verslavingszorg dient het belang van harmonisatie van gegevensverzameling in en tussen de verslavingszorg en algemene GGZ een prominente overweging te zijn.
D Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

Settings waarin screening op problematisch alcoholgebruik is aangewezen

Screening is alleen zinvol als de prevalentie van de stoornis in de betreffende (deel)populatie hoog genoeg is en het om een behandelbare aandoening gaat. Om die reden is het raadzaam om in de huisartsenpraktijk het gebruik van alcohol en tabak wél standaard uit te vragen, maar niet standaard te screenen op het gebruik van illegale drugs. Bij patiënten in de huisartsenpraktijk met psychische klachten, patiënten van vrijgevestigde psychologen, psychiaters of psychotherapeuten en patiënten in de algemene en forensische GGZ of een psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ), in de jeugd-GGZ en op afdelingen voor spoedeisende hulp en maag- darm- leverziekten van algemene ziekenhuizen is de prevalentie van risicovol of problematisch middelengebruik op voorhand hoog genoeg om standaard screening op het gebruik van zowel alcohol, tabak als (andere) drugs te rechtvaardigen.

Het Samenwerkingsverband Vroegsignalering Alcoholproblematiek, Verslavingskunde Nederland en

Tilburg University ontwikkelden in 2020 de Handreiking Vroegsignalering Alcoholproblematiek, die specifiek gericht is op zorgprofessionals in ziekenhuizen. In de handreiking worden aanbevelingen gedaan voor case-finding, screening, kortdurende interventies en eventuele doorverwijzing bij problematisch alcoholgebruik. https://www.verslavingskundenederland.nl/projecten-preventieakkoord/tweede-lijn/

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) adviseert in de huisartsenpraktijk standaard te vragen naar het gebruik van alcohol bij elke patiënt met niet direct te verklaren klachten. In de derde herziening van de NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik (Boomsma et al., 2014) wordt niet langer aanbevolen hierbij een screeningsinstrument te gebruiken, omdat deze volgens de NHG-werkgroep geen meerwaarde heeft boven een gerichte anamnese naar het gebruik van alcohol. Bij zowel volwassenen als jongeren met problematisch alcoholgebruik geeft het NHG als aanbeveling dat de huisarts een kortdurende gedragsinterventie kan overwegen, bijvoorbeeld motiverende gespreksvoering. Bij jongeren met problematisch middelengebruik is verwijzing naar een kortdurende interventie in de jeugdverslavingszorg aangewezen.

De effectiviteit van screening op riskant of schadelijk alcoholgebruik in de eerstelijnszorg, gevolgd door het aanbieden van een kortdurende gedragsinterventie, is onderwerp van twee recente meta-analyses, die beide concluderen dat er goede aanwijzingen zijn voor de effectiviteit van dit aanbod in de eerste lijn, met een wat groter effect in de huisartspraktijk dan bij opportunistische screening en interventie op spoedeisende hulpafdelingen (Kaner et al., 2018; O'Connor et al., 2018; US Preventive Services Task Force, 2018). In Hoofdstuk 5 van deze richtlijn wordt nader ingegaan op de combinatie van screening en korte interventie in de eerste lijn.

Screeningsinstrumenten

Voor het screenen op riskant of schadelijk alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol beveelt de American Psychiatric Association aan een kwantitatieve maat van alcoholconsumptie te gebruiken (Reus et al., 2017). Het meest gebruikt worden de 10-item Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Babor et al., 1992), de drie vragen van de AUDIT die betrekking hebben op de mate van alcoholconsumptie (AUDIT-C) en verschillende 1- of 2-item screeners, waaronder de door het National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) aanbevolen Single Alcohol Screening Question (SASQ), waarbij een score van 1 keer of vaker al een positieve uitslag geeft:

- 'Hoeveel keer heeft u in het afgelopen jaar vijf (mannen) / vier (vrouwen; ouderen 65+) of meer glazen alcohol op een dag gedronken?'

Daarnaast wordt de CAGE vragenlijst (Cutting Down, Annoyance by Criticism, Guilty Feeling, and Eye-openers; Ewing, 1984) veel toegepast, maar deze vragenlijst is niet bedoeld voor screenen op het bredere spectrum van riskant of schadelijk alcoholgebruik, maar voor detectie van alcoholafhankelijkheid. Tot slot wordt de CRAFFT screener (Car, Relax, Alone, Forget, Family, Friends, Trouble; Knight et al., 2003) veel gebruikt bij adolescenten, maar in deze screener is geen kwantitatieve alcoholconsumptie maat opgenomen.

In een van de meest omvangrijke systematische reviews van de AUDIT en AUDIT-C zijn 35 onderzoeken opgenomen (De Meneses-Gaya et al., 2009). In 30 van de 35 studies was de sensitiviteit (proportie terecht positieve testuitslagen) van de AUDIT 80% of hoger bij een specificiteit (proportie terecht negatieve testuitslagen) van ten minste 80% in 27 van deze 30 studies en met Area Under the Curve (AUC) waarden van

ten minste 0,85 in 22 studies en van ten minste 0,90 in 15 studies. Op grond van deze bevindingen concluderen de auteurs dat de AUDIT en de verkorte versies daarvan valide screeners zijn voor het identificeren van riskant en schadelijk alcoholgebruik, misbruik en afhankelijkheid onder zowel jongeren, volwassenen als ouderen in uiteenlopende settings, waaronder de algemene bevolking, eerstelijnszorg, afdelingen voor spoedeisende hulp en maag- darm- leverziekten van algemene ziekenhuizen en patiënten in een psychiatrische setting (De Meneses-Gaya et al., 2009).

Deze gunstige bevindingen van de AUDIT en AUDIT-C worden grotendeels bevestigd in de recente systematische review van het AHRQ van 45 onderzoeken, waarvan 33 studies onder volwassenen, twee studies specifiek bij zwangere vrouwen en 10 studies bij adolescenten (O'Connor et al., 2018; US Preventive Services Task Force, 2018). Daarbij was opvallend dat de korte screeners die vragen naar de mate van alcoholconsumptie – de AUDIT-C en de SASQ – vaak een hogere sensitiviteit hadden dan de volledige AUDIT, terwijl de volledige AUDIT een hogere specificiteit had. Op grond hiervan bevelen de auteurs aan om de AUDIT-C of SASQ als initiële screener in te zetten en bij degenen met een positieve screen ter verificatie vervolgens de volledige AUDIT af te nemen en/of een diagnostische evaluatie te verrichten (O'Connor et al., 2018; US Preventive Services Task Force, 2018).

De in de NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik (Boomsma et al., 2014) aanbevolen wijze van signalering en exploratie van alcoholgebruik in de huisartsenpraktijk vertoont veel overeenkomsten met de bovenstaande benadering: bij aanwijzingen dat alcohol een rol speelt bij gepresenteerde klachten, vraagt de huisarts in de anamnese eerst naar de mate van alcoholconsumptie (frequentie, hoeveelheid) en, indien geïndiceerd, vervolgens naar de functie en ernst van het alcoholgebruik. Hoewel bij de exploratie niet expliciet wordt aanbevolen gestructureerde vragenlijsten te gebruiken, benoemt de NHG-Standaard wel enkele vragenlijsten die behulpzaam zijn voor het aantonen of uitsluiten van problematisch alcoholgebruik: de CAGE, AUDIT, AUDIT-C en – voor jongeren – de CRAFFT.

Wat betreft het afkappunt voor een positieve screen worden in de AHRQ-review grote verschillen gevonden, waarbij de optimale cutoff waarde vooral afhankelijk is van de onderzochte (deel)populatie en het criterium (riskant drinken; schadelijk drinken; alcoholafhankelijkheid/-stoornis). In het algemeen kan gesteld worden dat verlaging van het afkappunt van een screener meestal resulteert in hogere sensitiviteit maar ten koste van lagere specificiteit en *vice versa*. Ook geldt in het algemeen dat een lager afkappunt zinvol is voor het detecteren van minder zwaar alcoholgebruik (bijvoorbeeld riskant of schadelijk alcoholgebruik) en een hoger afkappunt voor een strenger criterium (bijvoorbeeld alcoholafhankelijkheid). Daarnaast blijkt in veel studies het optimale afkappunt van een screener wat lager te liggen voor vrouwen (Hallers-Haalboom et al., 2017) en voor ouderen. Op basis van de AHRQ-review worden – met de nodige voorzichtigheid – de volgende afkappunten aanbevolen:

<u>Volwassenen</u>

- Single-item SASQ: score ≥ 1 voor detectie van zowel riskant of schadelijk alcoholgebruik als alcoholstoornis
- AUDIT-C: score ≥ 3 (vrouw) / ≥ 4 (man) voor detectie van zowel riskant of schadelijk alcoholgebruik als alcoholstoornis
- AUDIT: score ≥ 6-7 (vrouw) / ≥ 8 (man) voor detectie van riskant of schadelijk alcoholgebruik of

alcoholstoornis. Bij standaard afkappunt ≥ 8 vaak nog lage sensitiviteit. Bij toepassing van de AUDIT als initiële screener in de eerste lijn verbetert een lager afkappunt (≥ 3 / 4 / 5) de sensitiviteit bij voldoende specificiteit voor detectie van zowel riskant of schadelijk alcoholgebruik als alcoholstoornis.

Adolescenten
- AUDIT-C: score ≥ 5 (jongens en meisjes) voor detectie van zowel riskant of schadelijk alcoholgebruik als alcoholstoornis
- AUDIT: score ≥ 6 (jongens en meisjes) voor detectie van zowel riskant of schadelijk alcoholgebruik als alcoholstoornis

Ouderen 65+
- AUDIT-C: score ≥ 4 voor detectie van zowel riskant of schadelijk alcoholgebruik als alcoholstoornis
- AUDIT: score ≥ 5 voor detectie van riskant of schadelijk alcoholgebruik

Naast deze screeners die primair ontwikkeld zijn voor het detecteren van riskant en schadelijk alcoholgebruik, wordt de CAGE wereldwijd veel gebruikt voor het detecteren van een stoornis in het gebruik van alcohol. In een review van elf validatieonderzoeken van de CAGE vonden Dhalla en Kopec (2007) een adequate gemiddelde sensitiviteit (71%), bij een hoge specificiteit (90%). Volgens de auteurs is de CAGE minder geschikt voor screenen op riskant of schadelijk alcoholgebruik en – daarmee samenhangend – voor toepassing in de eerstelijnszorg. Ook lijkt de CAGE minder goed te presteren bij studenten en minder gevoelig te zijn bij vrouwen en jeugdigen (Aertgeerts et al., 2000).

Tot slot is van belang dat problematisch alcoholgebruik niet zelden samengaat met gebruik van andere psychoactieve middelen. Bij een positieve alcohol screen is het daarom raadzaam ook te screenen op het gebruik van (andere) drugs. Hiervoor is de van de AUDIT afgeleide 11-item Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT; Berman e.a., 2005; Hildebrand, 2015) een geschikte test.

Classificatie van stoornissen in het gebruik van alcohol

Voor de classificatie van psychische stoornissen, waaronder een stoornis in het gebruik van alcohol, heeft het gebruik van gestructureerde meetinstrumenten belangrijke voordelen: het bevordert het systematisch uitvragen van de stoorniscriteria en het beperkt 'clinician bias'. Classificatie met een gestructureerd instrument is daardoor betrouwbaarder en gevoeliger voor het detecteren van een stoornis dan een niet-gestructureerde klinische evaluatie (Martin et al., 2000; Ramirez-Basco et al., 2000; Miller, 2001; Miller et al., 2001).

Het Composite International Diagnostic Interview (CIDI; World Health Organization, 1990; 1997), Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID; First et al., 1994) of DSM-5 disorders (SCID-5-S; First et al., 2016; Arntz et al., 2017) en het Mini International Neuropsychiatric Interview voor DSM-IV (MINI; Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1997) of DSM-5 (MINI 7.0.2; Sheehan, 2016) bevatten alle een sectie over stoornissen in het gebruik van alcohol, zijn in een Nederlandstalige versie beschikbaar en worden in onderzoek veel gebruikt. Voor de classificatie van een stoornis in het gebruik van alcohol wordt in de Nederlandse verslavingszorg het

meest gebruikgemaakt van de betreffende sectie van de MATE (Measurements in the Addictions for Triage and Evaluation (Schippers et al., 2010, 2011), waarin recent ook de 11 DSM-5 criteria voor deze classificatie zijn opgenomen.
Voor het vaststellen van een stoornis in het gebruik van alcohol (en andere middelen) bij jongeren kunnen – met kleine aanpassingen van de bewoordingen – het CIDI (DSM-IV), SCID-5-S (DSM-5) of MINI (DSM-5) gebruikt worden. Voor de jeugdversie van de MATE (MATE-Y; Schippers & Broekman, 2013) wordt momenteel een DSM-5 module voor de classificatie van alcohol- (en andere middelen-) stoornissen ontwikkeld. Van de DSM-5 versie van het MINI voor kinderen en adolescenten ('MINI-Kid') is nog geen officiële Nederlandse vertaling beschikbaar.

De betrouwbaarheid van de classificatie 'stoornis in het gebruik van alcohol'/'alcoholafhankelijkheid' is voor het CIDI, SCID en MINI in meerdere studies onderzocht. Het CIDI had goede test-hertest betrouwbaarheid (kappa 0.75) en goede overeenkomst (kappa 0.64–0.69) met andere classificatie-instrumenten (Üstün et al., 1997). In recent psychometrisch onderzoek vonden Osório et al. (2019) zeer hoge overeenkomst tussen de DSM-5 classificatie van een alcoholstoornis volgens het SCID-5-S interview en de expert klinische diagnose volgens de LEAD gouden standaard (Longitudinal Expert All Data procedure): 83% positieve en 99% negatieve overeenkomst; 88% sensitiviteit en 98% specificiteit, en een kappa coëfficiënt van 0,84. Test-hertest betrouwbaarheid van het face-to-face SCID-5-S interview met twee verschillende beoordelaars was eveneens zeer hoog (Osório et al., 2019). In eerder onderzoek had de DSM-IV classificatie alcoholafhankelijkheid volgens het MINI hoge sensitiviteit (89%) en specificiteit (95%) ten opzichte van het CIDI als gouden standaard (Lecrubier et al., 1997). Naar de DSM-5 criteria voor een alcoholstoornis in de MATE is nog geen psychometrisch onderzoek gedaan.

Algemene diagnostische instrumenten

Om te komen tot een gericht en effectief zorgaanbod is het niet alleen van belang de verslaving in kaart te brengen maar ook problemen op belangrijke andere terreinen, waaronder psychische en lichamelijke gezondheid, cognitief en sociaal functioneren. In de jaren tachtig en negentig werd hiervoor in Nederland (en wereldwijd) het meest gebruikgemaakt van de Addiction Severity Index (ASI; McLellan et al., 1980; Hendriks et al., 1989; Kokkevi & Hartgers, 1995) en daarvan afgeleide instrumenten. Vanwege kritiek op de (Europese versie van de) ASI (Mäkelä, 2004; Schippers et al., 2004) en het verschijnen van de MATE als alternatief standaard diagnostisch instrument in de Nederlandse verslavingszorg (Schippers et al., 2010, 2011) wordt de ASI in Nederland nauwelijks of niet meer gebruikt.

In een recent initiatief onder auspiciën van het International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) deed een internationale werkgroep op basis van consensusbesprekingen aanbevelingen voor een standaard minimumset van uitkomst voor personen die behandeling vragen voor verslavingsproblemen (Black et al., 2021). Voor de zelfrapportage van middelengebruik beveelt de werkgroep de Treatment Outcome Profile (TOP; Marsden et al., 2008) aan, waarin de frequentie en hoeveelheid gebruik per middel in kaart wordt gebracht met behulp van de Timeline Follow-back (TLFB) kalendermethode (Sobell & Sobell, 1992).

De MATE bevat een sectie over middelengebruik en DSM-5 criteria van middelgerelateerde stoornissen en

daarnaast verschillende deelinstrumenten: de *Maudsley Addiction Profile* (MAP-HSS; Marsden et al., 1998) voor het screenen op lichamelijke klachten; de *Depression, Anxiety and Stress Scales* (DASS-21; De Beurs et al., 2001) voor het screenen op psychische klachten; de *Standardized Assessment of Personality - Abbreviated Scale* (SAPAS; Moran et al., 2003) als screener voor persoonlijkheidsstoornissen; en de *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS; Anton et al., 1995) voor het in kaart brengen van craving. Daarnaast bevat de MATE een op de *International Classification of Functioning* (ICF; WHO, 2001) gebaseerde module (de 'MATE-ICN') voor het in kaart brengen van beperkingen in het functioneren (activiteiten en participatie). Naast betrouwbare en valide deelinstrumenten, zoals de classificatie van middelgerelateerde stoornissen, de SAPAS en de DASS-21, komt uit het weinige beschikbare onderzoek naar voren dat de MATE-ICN onvoldoende betrouwbaar en valide is. In onderzoek door de MATE-ontwikkelaars was de convergente validiteit van de MATE-ICN ten opzichte van de World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) en de WHOQOL-BREF matig tot goed en was de betrouwbaarheid van meerdere ICN-subschalen bij routinematige toepassing in de klinische praktijk laag (Schippers & Broekman, 2007). In Duitse verslavingszorginstellingen werd een vergelijkbaar lage betrouwbaarheid van MATE-ICN-subschalen gevonden (Buchholz et al., 2009).

De WHO-ICF definiëring van '(beperkingen in) functioneren' in termen van activiteiten en participatie vertoont veel overlap met het concept 'kwaliteit van leven'. Instrumenten die veel gebruikt worden voor het meten van functioneren/kwaliteit van leven, zijn de WHODAS 2.0, de WHOQoL-BREF en de Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). De WHODAS 2.0 is een generiek instrument om (beperkingen in) functioneren vast te stellen bij mensen in de algemene bevolking en in klinische populaties (Üstün et al., 2010a; 2010b). In de 12- item versie wordt daarbij gekeken naar: cognitief functioneren, mobiliteit, zelfverzorging, omgaan met mensen, activiteiten, en deelname aan de samenleving. In een systematische review van de WHODAS 2.0 was de interne consistentie en test-hertest betrouwbaarheid hoog (alpha>0.85; ICC>0.88), met redelijke tot goede convergente validiteit ten opzichte van andere instrumenten (Federici et al., 2016). Kimber et al. (2015) vonden aanwijzingen dat de 12-item versie van de WHODAS 2.0 ook goed bruikbaar is bij jongeren, in de leeftijd vanaf 15 jaar. Met uitzondering van enkele gegevens uit het oorspronkelijke validatieonderzoek is echter weinig bekend over de betrouwbaarheid en validiteit van de WHODAS 2.0 bij personen met verslavingsproblemen. Desondanks koos de werkgroep van het International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) op het gebied van verslaving voor de WHODAS 2.0 als kwaliteit van leven instrument. Belangrijke overweging bij deze keuze was niet zozeer de inhoudelijke kwaliteit van het instrument, maar vooral het belang van harmonisatie van de gegevensverzameling met andere psychische stoornissen. De WHODAS 2.0 wordt in de Nederlandse verslavingszorg nog weinig gebruikt, en in België zijn nogal wat negatieve ervaringen opgedaan met de WHODAS en heeft men besloten het instrument in de ICHOM-set te vervangen door de WHOQoL-BREF.
De WHOQoL-BREF bevat 26 items die informeren naar functioneren op de domeinen: lichamelijke gezondheid, psychisch functioneren, sociale relaties en omgeving (The WHOQoL Group, 1998). In onderzoek in psychiatrische populaties was de interne consistentie betrouwbaarheid redelijk tot hoog (alpha 0,66–0.80) en werden hoge correlaties gevonden (r=0,88–0,96) tussen de overeenkomstige domeinen van de WHOQol-BREF en de volledige WHOQOL-100 lijst (Trompenaars et al., 2005). Ook was het instrument voldoende gevoelig voor het meten van verandering in kwaliteit van leven over de tijd (Willige et al., 2005; Skevington & Epton, 2018). Ook voor de WHOQol-BREF geldt echter, dat relatief weinig psychometrisch onderzoek is gedaan bij mensen met een verslaving (Manning et al., 2019).

De MANSA is speciaal ontwikkeld voor de klinische praktijk in de psychiatrie en bevat 12 subjectieve items (MANSA-12) die informeren naar: het leven als geheel, werk, financiën, vriendschappen, vrije tijd woonsituatie, veiligheid, seksuele relaties, familierelaties en fysieke en psychische gezondheid. In de MANSA-16 zijn bovendien vier objectieve items opgenomen (Priebe et al., 1999). In de Nederlandse handleiding van het instrument wordt een goede betrouwbaarheid en validiteit gerapporteerd en is tevens een onderzoekspopulatie van methadongebruikers opgenomen, waarvoor ook een normtabel is opgesteld (Van Nieuwenhuizen et al., 2017). De MANSA lijkt het meest toegepast te worden bij langdurige patiënten met ernstige psychische problemen in de GGZ. In de Routine Outcome Monitoring (ROM) voor de verslavingszorg die tot 2015 werd uitgevoerd, was de MANSA als een van de kwaliteit van leven instrumenten opgenomen. Ook is de MANSA, naast de EQ-5D, als kwaliteit van leven instrument opgenomen in de Zorgstandaard 'Problematisch Alcoholgebruik en alcoholverslaving' (AKWA, 2020) voor het monitoren van uitkomstindicatoren.

Psychiatrische comorbiditeit

Comorbide psychiatrische stoornissen zijn bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol eerder regel dan uitzondering. Voor het in kaart brengen van psychiatrische comorbiditeit wordt getrapte diagnostiek aanbevolen (Hengeveld et al., 2015), waarbij eerst screening plaatsvindt op mogelijke comorbide stoornissen, en vervolgens nadere diagnostiek op basis van de uitslag van screening.

Voor het breed screenen op psychiatrische comorbiditeit werd voor DSM-IV veel gebruikgemaakt van screeningsversies van het CIDI (CIDI Screening Scales; Kessler et al., 2013a, 2013b) en – voor jongeren – het *Diagnostic Interview Schedule for Children* (DISC Predictive Scales; Lucas et al., 2001; Chen et al., 2005). Van deze diagnostische interviews zijn echter geen versies voor DSM-5 ontwikkeld. Van de SCID-5-S voor DSM-5-syndroomstoornissen en SCID-5-P voor DSM-5-persoonlijkheidsstoornissen zijn voor het Nederlandse taalgebied zelfrapportagevragenlijsten ontwikkeld die, met een afnameduur van meestal 10 tot 20 minuten (SCID-5-SV) en binnen 20 minuten (SCID-5-PV), als screeningsinstrument gebruikt kunnen worden (First et al., 2017). Daarnaast is van de DSM-5-versie van het MINI een screeningsversie beschikbaar. Naar de sensitiviteit en specificiteit van zowel de DSM-5 SCID- als MINI-screeningsversie is, voor zover ons bekend, nog geen onderzoek gedaan.

Op basis van de resultaten uit de screening, of wanneer anderszins aangewezen, kunnen voor de DSM-classificatie en diagnostiek van psychiatrische comorbiditeit de relevante onderdelen van het CIDI (DSM-IV), SCID-5-S en SCID-5-P (beide DSM-5), of van het MINI dan wel de uitgebreide versie daarvan, de MINI-Plus, verder uitgevraagd worden. In lijn met de gunstige psychometrische eigenschappen van het SCID in eerdere – DSM-III-R en DSM-IV – versies van het instrument (Steiner et al., 1995; Torrens et al., 2004), vonden Osório et al. (2019) voor verreweg de meeste diagnoses een hoge mate van overeenkomst (kappa>0.70) tussen het SCID-5-S interview en de DSM-5 expert klinische diagnose, en hoge sensitiviteit en specificiteit (beide veelal>0.80). De DSM-5-versies van het MINI en MINI-Plus zijn tot op heden alleen voor sommige

diagnosesecties onderzocht, maar in onderzoek van de DSM-IV versies van het MINI(-Plus) was de betrouwbaarheid en validiteit van het instrument hoog ten opzichte van het CIDI (Lecrubier et al., 1997) en het SCID (Sheehan et al., 1997).

Voor het breed screenen op psychische klachten wordt in de MATE gebruikgemaakt van de DASS-21. Voordeel van de DASS-21 ten opzichte van de bovenstaande categorale screeners is dat de DASS (en vergelijkbare dimensionele vragenlijsten) niet alleen voor screening maar ook voor het monitoren van verandering over de tijd kunnen worden gebruikt. Voor bruikbare instrumenten voor het screenen op en classificeren van een *specifieke* psychische stoornis wordt verwezen naar de richtlijn voor de betreffende (comorbide) stoornis.

Neurocognitieve stoornissen

Geschat wordt dat bij ten minste één op de drie patiënten die voor een stoornis in alcoholgebruik hulp vragen in de Nederlandse verslavingszorg sprake is van een alcoholgerelateerde neurocognitieve stoornis (Bruijnen et al., 2019). Deze kan het gevolg zijn van directe effecten van langdurig zwaar alcoholgebruik – als gevolg van de toxische werking of plotselinge onttrekking van alcohol – maar ook van indirecte effecten, ten gevolge van bijvoorbeeld ernstig thiaminegebrek, dat kan leiden tot Wernicke-encephalopathie en bij onvoldoende behandeling tot het syndroom van Korsakov. Gezien de hoge prevalentie is standaard screening op neurocognitieve beperkingen/stoornissen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik aangewezen.

Wereldwijd is de Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975) het meest gebruikte instrument voor het screenen op neurocognitieve stoornissen. In verschillende studies bleek de MMSE echter minder goed bruikbaar voor het detecteren van cognitieve stoornissen bij alcohol- en drugsafhankelijke patiënten (Manning et al., 2009, 2016; Ridley et al., 2018). Een van de redenen hiervoor is dat in de MMSE niet wordt geïnformeerd naar executief functioneren, terwijl juist dit cognitieve domein door langdurig zwaar alcoholgebruik aangetast kan worden. Voor het screenen op cognitieve stoornissen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik wordt om die reden de Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005) het meest gebruikt. In de MoCA wordt naast werkgeheugen, korte-termijn geheugen, taal en visuospatiële functies wél gekeken naar executief functioneren. Verschillende studies bij patiënten met een stoornis in alcohol- of druggebruik lieten goede psychometrische eigenschappen van de MoCA zien (Copersino et al., 2012; Wester et al., 2013; Oudman et al., 2014; Manning et al., 2016; Pelletier et al., 2018; Ridley et al., 2018; Ko et al., 2021). Van de MoCA bestaan drie versies, zodat de MoCA herhaald kan worden in periodes van stabilisatie of abstinentie zonder dat een leereffect op is getreden.

Aanbevolen wordt om bij een positieve screening op neurocognitieve beperkingen/stoornissen en persistente cognitieve beperkingen na – indien mogelijk – een periode van vier tot acht weken abstinentie een neuropsychologisch onderzoek uit te voeren (Haber & Riordan, 2021; Monds et al., 2021; Walvoort et al., 2013).

Ter informatie:
In de Monodisciplinaire richtlijn Neuropsychologisch Onderzoek bij Lichte Cognitieve Stoornissen (MCI) en

dementie (Nederlands Instituut van Psychologen, 2019), Richtlijn Dementie (Federatie Medisch Specialisten, 2021) en NHG-Standaard Dementie (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2020) wordt niet ingegaan op alcoholgerelateerde neurocognitieve stoornissen.

Monitoring en evaluatie

Monitoring heeft betrekking op het in kaart brengen van verandering in de toestand van de patiënt tijdens de behandeling en kan aanleiding geven de behandeling bij te stellen. Evaluatie heeft betrekking op de uitkomst van de behandeling. Voor monitoring en evaluatie ligt het voor de hand gebruik te maken van de indicatoren en instrumenten die ook bij aanvang van de behandeling zijn gebruikt en die voor de vervolgmetingen zijn aangepast voor het vaststellen van veranderingen over de tijd.

Zoals gezegd, wordt in veel Nederlandse verslavingszorginstellingen gebruikgemaakt van (onderdelen van) de MATE als intake-instrument. Van zowel de MATE als de MATE-Y is een versie ontwikkeld voor het vaststellen van de uitkomst van de behandeling, maar een formele versie voor monitoring ontbreekt. Niettemin zijn verschillende modules van de MATE(-Y) met enige aanpassing voor het meten van verandering, goed bruikbaar voor monitoring. Het gaat dan onder andere om de middelenmatrix waarin geïnformeerd wordt naar de mate van alcohol- en ander middelengebruik en om de DASS-21 voor het meten van (verandering in) de ernst van psychische klachten. Het onderzoek naar de bruikbaarheid van de MATE(-Y) voor monitoring of follow-up metingen is echter beperkt. In een onderzoek bij alcoholafhankelijke patiënten vonden Küfner et al. (2009) dat de meeste MATE-domeinen voldoende gevoelig waren voor verandering in de tijd.

Los van de MATE en de daarin opgenomen DASS-21 wordt voor monitoring en evaluatie van verandering in psychische klachten in de algemene GGZ in Nederland veel gebruikgemaakt van de Outcome Questionnaire (OQ-45; Lambert et al., 1996) en de Brief Symptom Inventory (BSI; Derogatis, 1993). Onderzoek suggereert dat de psychometrische kwaliteiten van de DASS-21, OQ-45 en BSI elkaar onderling weinig ontlopen (Schoen & Derksen, 2011; Tarescavage & Ben-Porath, 2014).

Naast klinisch (symptomatisch) herstel – de mate van alcohol- en ander middelengebruik en de aard en ernst van psychische en lichamelijke klachten over de tijd – is monitoring en evaluatie van (beperkingen in) het algemeen, dagelijks, sociaal en maatschappelijk functioneren van belang. Functioneel herstel is een breed begrip dat uiteenlopende levensgebieden omvat zoals sociale relaties, arbeid, huisvesting, zelfverzorging, scholing en inkomen. Voor het meten van functioneel herstel/kwaliteit van leven zijn – ondanks de beschikbaarheid van de WHODAS 2.0, WHOQoL-BREF of MANSA – geen breed geaccepteerde gestandaardiseerde meetinstrumenten voorhanden. Zoals beschreven in paragraaf 3.2.1 is de – op de ICF gebaseerde – MATE-ICN voor het meten van functioneel herstel onvoldoende betrouwbaar gebleken. Wél lijkt de ICF, waarin 'functioneren' wordt gedefinieerd in termen van 'het uitvoeren van activiteiten en taken en het participeren in de samenleving', bruikbaar als begrippenkader voor het ontwikkelen van nieuwe meetinstrumenten op dit gebied (Stichting Benchmark GGZ, 2018).

Voor monitoring en evaluatie in de (chronische) GGz wordt in Nederland en andere landen veel

gebruikgemaakt van de HoNOS (Wing et al., 1998) en bij jongeren van de HoNOSCA (Gowers et al., 1999). De HoNOS heeft een centrale rol gekregen bij de zorgvraagtypering in het 'zorgprestatiemodel' van de Nederlandse Zorgautoriteit. De HoNOS informeert naar twaalf domeinen/items die ondergebracht zijn in vier subschalen: Gedragsproblemen (3 items), Beperkingen (2 items), Symptomatologie (3 items) en Sociale problemen (4 items). De psychometrische kwaliteit van de HoNOS bij patiënten met een stoornis in het gebruik van een middel is tot dusverre in slechts twee studies onderzocht (Andreas et al., 2010; Müller et al., 2016) en in beide studies was de interne consistentie van de subschaal Gedragsproblemen – met daarin opgenomen het enige item over alcohol- of drugsgebruik in de HoNOS – onacceptabel laag. Op grond van het verrichte onderzoek is de HoNOS waarschijnlijk een bruikbaar instrument voor monitoring en evaluatie in de algemene GGz, maar is het instrument, met slechts één item over alcohol- en drugsgebruik, niet geschikt voor de verslavingszorg. De HoNOS wordt door de behandelaar ingevuld; de betrouwbaarheid van invulling lijkt daarmee afhankelijk van de vraag hoe goed de beoordelaar de patiënt kent (Mulder et al., 2004) en/of de patiënt beschikbaar is als informatiebron.

Naast klinisch en functioneel herstel neemt persoonlijk herstel een belangrijke plaats in. Voor persoonlijk herstel bestaat geen eenduidige definitie omdat het hierbij gaat om ‘een individueel proces gericht op het hervinden van de persoonlijke identiteit en het hernemen van de regie op het leven’ (Anthony, 1993) en 'een uniek en persoonlijk proces, dat voor elk mens anders is' (Generieke Module Herstelondersteuning, 2017). Deels hebben functioneel en persoonlijk herstel betrekking op dezelfde domeinen, waarbij functioneel herstel verwijst naar feitelijk ondernomen activiteiten en participatie, en persoonlijk herstel vooral naar de subjectieve beleving daarvan door de betrokkene (Stichting Benchmark GGZ, 2018). Juist die individuele beleving impliceert dat er voor het bepalen van relevante uitkomstdomeinen op het gebied van persoonlijk herstel geen 'gouden standaard' bestaat. De meest geaccepteerde conceptualisering is al een decennium die van Leamy en collega's (2011), waarin onder het acroniem CHIME het ervaren en versterken van verbondenheid ('Connectedness'); hoop en optimisme over de toekomst ('Hope'); identiteit ('Identity'); betekenis in het leven ('Meaning'); en het ervaren van regie over het leven ('Empowerment') als centrale aspecten van persoonlijk herstel worden beschouwd. Van de vragenlijsten over persoonlijk herstel lijkt de *Questionnaire About the Process of Recovery* (QPR; Neil et al., 2009) het meest getrouw aan het CHIME-paradigma (Shanks et al., 2013; Van Weeghel et al., 2019) en lijken de *Recovery Assessment Scale* (RAS; Corrigan et al., 1999, 2004; Girard et al., 2015) en de QPR over de beste psychometrische eigenschappen te beschikken (Shanks et al., 2013; Sklar et al., 2013; Salzer & Brusilovskiy 2014; Williams et al., 2015; Van Weeghel et al., 2019; Leendertse et al., 2021). Van beide instrumenten is een Nederlandse versie beschikbaar (Van der Krieke et al., 2019; Van Gestel- Timmermans et al., 2015).

Instrumenten op het gebied van verslaving die in een kort format aandacht besteden aan zowel klinisch, functioneel als persoonlijk herstel en bovendien over goede psychometrische eigenschappen beschikken, zijn de *Treatment Outcomes Profile* (Marsden et al., 2008; Lintzeris et al., 2020) en de *Substance Use Recovery Evaluator* (SURE; Neale et al., 2016). Dit laatste instrument maakt ook deel uit van de minimumset instrumenten die door het eerder genoemde ICHOM voor personen met verslaving worden aanbevolen (Black et al., 2021).

Tot slot is van belang dat de belangrijkste beperkende factor in de bruikbaarheid van monitoring- en evaluatie-instrumenten niet zozeer ligt op het terrein van de psychometrie maar op het gebied van de –

veelal gebrekkige – implementatie van monitoringsystemen (Gelkopf et al., 2020). Bij de keuze voor het te gebruiken instrumentarium dient daarom terdege rekening gehouden te worden met het belang van de metingen voor de patiënten en met praktische overwegingen, zoals afnameduur en het belang van harmonisatie van gegevensverzameling in en tussen de verslavingszorg en algemene GGZ.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aertgeerts, B., Buntinx, F., Bande-Knops, J., e.a. (2000). The value of the CAGE, CUGE, and AUDIT in screening for alcohol abuse and dependence among college freshmen. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24(1), 53-57.
American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Washington DC: Author.
Andreas, S., Harries-Hedder, K., Schwenk, W., Hausberg, M., Koch, U., & Schulz, H. (2010). Is the Health of the Nation Outcome Scales appropriate for the assessment of symptom severity in patients with substance-related disorders. JSAT, 39, 32-40.
Anton, R. F., Moak, D. H., & Latham, P. (1995). The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. Alcohol Clin Exp Res, 19(1), 92-99.
Arntz, A., Kamphuis, J.H., & Derks, J. (2017). SCID-5-S. Gestructureerd klinisch interview voor DSM-5 syndroomstoornissen. American Psychiatric Association. Amsterdam: Boom uitgevers.
Babor, T.F., de la Fuente, J.R., Saunders, J., & Grant, M. (1992). The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary health care. Geneva: World Health Organization.
Bartoli, F., Carrà, G., Biagi, E., Crocamo, C., Dakanalis, A., Di Carlo, F., et al. (2017). Brief report: Agreement between DSM-IV and DSM-5 criteria for alcohol use disorder among outpatients suffering from depressive and anxiety disorders. Am J Addict, 26, 53-56.
Bergkamp, F.J.M., Soest, E.J. van (2021). Biomarkers voor alcoholgebruik. Een update. Ned Tijdschr Geneeskd. 165: D6116.
Berman, A.H., Bergman, H., Palmstierna, T., & Schlyter, F. (2005). Evaluation of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) in criminal justice and detoxification settings and in a Swedish population sample. European Addiction Research, 11, 22-31.
Black, N., Chung, S., Fialho, L. S., Aramrattana, A., Assanangkornchai, S., Blaszcynski, A., et al. (2021; Submitted). Developing consensus for an international, multidisciplinary standard set of outcome measures for substance use and addictive behaviour disorders.
Bruijnen C. J. W. H., Dijkstra, B. A. G., Walvoort, S. J. W., Markus, W., Vandernagel, J. E. L., Kessels, R. P. C., De Jong, C. A. J. (2019). Prevalence of cognitive impairment with substance use disorder. Drug and Alcohol Review, 38, 435-442.
Buchholz, A., Rist, F., Küfner, H., & Kraus, L. (2009). Die deutsche Version des Measurements in the Addictions for Triage and Evaluation (MATE): Reliabilität, Validität und Anwendbarkeit. Sucht, 55, 219-242.
Chen, K.W., Killeya-Jones, L.A., & Vega, W.A. (2005). Prevalence and co-occurrence of psychiatric symptom clusters in the U.S. adolescent population using DISC predictive scales. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health, 1, 22.
Copersino, M. L., Schretlen, D. J., Fitzmaurice, G. M., Lukas, S. E., Faberman, J., Sokoloff, J., Weiss, R. D. (2012). Effects of cognitive impairment on substance abuse treatment attendance: Predictive validation of a brief cognitive screening measure. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 38(3), 246-250.
Corrigan, P.W., Giffort, D., Rashid, F., Leary, M., & Okeke, I. (1999). Recovery as a psychological construct. Community Mental Health Journal, 35(3), 231-239.
De Beurs, D., Dyck, R. van, Marquenie, L.A., Lange, A., & Blonk, R.W. (2001). De DASS: een vragenlijst voor het meten van

depressie, angst en stress. Gedragstherapie, 34, 35-53.
De Meneses-Gaya, C., Zuardi, A.W., Loureiro, S.R., & Crippa, J.A.S. (2009). Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): An updated systematic review of psychometric properties. Psychology & Neuroscience, 2(1), 83-97.
Derogatis, L. R. (1993). BSI Brief Symptom Inventory: Administration, scoring, and procedures manual (4th Ed.). Minneapolis, MN: National Computer Systems.
Dhalla, S., & Kopec, J.A. (2007). The CAGE questionnaire for alcohol misuse: A review of reliability and validity studies. Clin Invest Med 30(1), 33-41.
Ewing, J.A. (1984). Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. Journal of the American Medical Association, 252(14), 1905-1907.
Federici, S., Bracalenti, M., Meloni, F, & Luciano, J.V. (2016). World Health Organization disability assessment schedule 2.0: An international systematic review. Disability and Rehabilitation. doi: 10.1080/09638288.2016.1223177.
First, M.B., Williams, J.B.W., Karg, R.S., & Spitzer, R.L. (2016). Users guide for the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders Clinician Version (SCID-5-CV). Washington: American Psychiatric Association Publishing.
First, M.B., Williams, J.B.W., Karg, R.S., & Spitzer, R.L. (2017). SCID-5-SV Vragenlijst. Nederlandse vertaling: Arntz, A., Kamphuis, J. H., & Derks, J. Amsterdam: Boom. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr, 12, 189-198.
Franken, I., van den Brink, W., Schellekens, A. (redactie) (2019). Handboek Verslaving. De Tijdstroom/Boom uitgevers Amsterdam.
Gelkopf, M., Mazor, Y., & Roe, D. (2020). A systematic review of patient-reported outcome measurement (PROM) and provider assessment in mental health: goals, implementation, setting, measurement characteristics and barriers. International Journal for Quality in Health Care, 2020, 00(00), 1-15.
Gestel, J. A. W. M. van, Veldhuijsen, R. van, Weeghel, J. van, & Nieuwenhuizen, Ch. van (2015). Verslag Psychometrische evaluatie van de Nationale Herstelschaal. Tilburg: Tilburg University/ SBWU.
Girard, V., Tinland, A., Boyer, L., Auquier, P., & French Housing First Study Group. (2015). Psychometric properties of the recovery measurement in homeless people with severe mental illness. Schizophrenia Research, 169(1), 292-297.
Goldstein, R. B., Chou, S. P., Smith, S. M., Jung, J., Zhang, H., Saha, T. D., et al. (2015). Nosologic comparisons of DSM-IV and DSM-5 alcohol and drug use disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related ConditionsIII. J Stud Alcohol Drugs, 76, 378-388.
Gowers, S. G., Harrington, R. C., Whitton, A., Lelliot, P., Beevor, A., Wing, J., Jezzard, S. (1999). Brief scale for measuring the outcomes of emotional and behavioural disorders in children: Health of the Nation Outcome Scales for Children and Adolescents (HoNOSCA). British Journal of Psychiatry, 174(5), 413-416.
Haber, P. S., Riordan, B. C. (2021). Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems: A Review of the Evidence. Sydney: Specialty of Addiction Medicine, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney.
Hallers-Haalboom, E. T., Langeland, W., Kunst, L. E., & Bekker, M. H. J. (2017). Sekse en gender bij problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol. Alliantie Gender & Gezondheid. Tilburg University.
Hendriks, V. M., Kaplan, C. D., Van Limbeek, J., & Geerlings, P. (1989). The Addiction Severity Index: Reliability and validity in a Dutch addict population. Journal of Substance Abuse Treatment, 6, 133-141.
Hendriks, V., Blanken, P., Croes, E., Schippers, G., Schellekens, A., et al. (2018). Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines. Utrecht: Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ.
Hendriks, V. (2019). Meten en meetinstrumenten. In: Franken I., Schellekens, A., & Van den Brink, W. (redactie). Handboek verslaving. Tweede, geheel herziene druk. De Tijdstroom/Boom uitgevers Amsterdam.
Hengeveld, M.W., Beekman, A.T.F., Beerthuis, R.J., e.a. (2015). Richtlijn psychiatrische diagnostiek. Tweede, herziene versie. Utrecht: De Tijdstroom.
Hildebrand, M. (2015). The psychometric properties of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT): A review of recent research. Journal of Substance Abuse Treatment, 53, 52-59.
Kessler, R.C., Calabrese, J.R., Gruber, M.J., Jewell, M.A., Katon, W., e.a. (2013a). Composite International Diagnostic Interview screening scales for DSM-IV anxiety and mood disorders. Psychological Medicine, 43, 1625-1637.
Kessler, R.C., Santiago, P.N., Colpe, L.J., Dempsely, C.L., First, M.B., e.a. (2013b). Clinical reappraisal of the Composite International Diagnostic Interview Screening Scales (CIDI-SC) in the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS). Int J Methods Psychiatr Res, 22(4), 303-321.

Kimber, M., Rehm, J., Ferro, M. A. (2015). Measurement invariance of the WHODAS 2.0 in a population-based sample of youth. PLoS ONE 10 (11). doi: 10.1371/journal.pone.0142385.
Knight, J. R., Sherritt, L., Harris, S. K., Gates, E. C., & Chang, G. (2003). Validity of brief alcohol screening tests among adolescents: a comparison of the AUDIT, POSIT, CAGE, and CRAFFT. Alcohol Clin Exp Res, 27(1), 67-73.
Ko, K. Y., Ridley, N., Bryce, S. D., Allott, K., Smith, A., Kamminga, J. (2021). Screening tools for cognitive impairment in adults with substance use disorders: A systematic review. Journal of the International Neuropsychological Society, First View, 1-24. DOI: https://doi.org/10.1017/S135561772100103X
Kokkevi, A., & Hartgers, C. (1995). European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependents. Eur Addict Research, 1, 208-210.
Krieke, L. van der, Bartels-Velthuis, A. A., & Sytema, S. (2019). Personal Recovery Among Service Users Compared With Siblings and a Control Group: A Critical Note on Recovery Assessment. Psychiatric Services, 70(12), 1123-1129. doi:10.1176/appi.ps.201900049
Küfner, H., Buchholz, A., Lindenmeyer, J., Kraus, L., & Rist, F. (2009). Änderungssensitivität und prognostische Validität der MATE Indizes. Sucht, 55, 243-251.
Lambert, M. J., Hansen, N. B., Umphress, V., Lunnen, K., Okiishi, J., Burlingame, G., . . . Reisinger, C.W. (1996). Administration and scoring manual for the Outcome Questionnaire (OQ45.2). Wilmington, DE: American Professional Credentialing Services.
Leamy, M., Bird, V., Le Boutillier, C., Williams, J., & Slade, M. (2011). Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. Br J Psychiatry, 199, 445-452.
Lecrubier, Y., Sheehan, D.V., Weiller, E., e.a. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. European Psychiatry, 12, 224-231.
Leendertse, J. P. C., Wierdsma, A. I., van den Berg. D., Ruissen, A. M., Slade, M., Castelein, S., & Mulder, C. L. (2021). Personal Recovery in People With a Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Associated Factors. Frontiers in Psychiatry, 12. doi: 10.3389/fpsyt.2021.622628
Lintzeris, N., Mammen, K., Holmes, J., Deacon, R., Mills, L., Black, E., et al. (2020). Australian Treatment Outcomes Profile (ATOP) Manual 1: Using the ATOP with individual clients. Retrieved from URL.
Lucas, C.P., Zhang, H., Fisher, P.W., Shaffer, D., Regier, D.A., (.....), e.a. (2001). The DISC Predictive Scales (DPS): Efficiently screening for diagnosis. American Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 40, 443-449.
Mäkelä, K. (2004). Studies of the reliability and validity of the Addiction Severity Index. Addiction, 99(4), 398-410.
Manning, V., Betteridge, S., Wanigaratne, S., Best, D., Strang, J., & Gossop, M. J. S. R. (2009). Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder. Schizophrenia Research, 114, 98-104.
Manning, V., Garfield, J. B. B., Lam, T., Allsop, S., Berends, L., Best, D., Buykx, P., Room, R., Lubman, D. I. (2019). Improved quality of life following addiction treatment is associated with reductions in substance use. J Clin Med., 2019, 8, 1407; doi:10.3390/jcm8091407.
Manning, V., Gomez, B., Guo, S., Wong, K. E., Assam, P. N., Chan E. S. (2016). Screening for cognitive impairment in Asian substance-dependent patients: MMSE versu MoCA. Int Arch Addict Res Med, 2(1):019.
Marsden, J., Gossop, M., Stewart, D., Best, D., Farrell, M., Lehmann, P., Edwards, C., Strang, J. (1998). The Maudsley Addiction Profile (MAP): A brief instrument for assessing treatment outcome. Addiction, 93, 1857-1867.
Marsden, J, Farrell, M., Bradbury, C., Dale- Perera, A., Eastwood, B., Roxburgh, M., & Taylor, S. (2008). Addiction, 103(9), 1450-1460.
Martin, C. S., Pollock, N. K., Bukstein, O. G., & Lynch, K. G. (2000). Inter-rater reliability of the SCID alcohol and substance use disorders section among adolescents. Drug Alcohol Depend, 59, 173-176.
McLellan, A. T., Luborsky, L., Woody, G. E., & O'Brien, C. P. (1980). An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The Addiction Severity Index. Journal of Nervous and Mental Disease, 168, 26-33.
Miller, P.R. (2001). Inpatient diagnostic assessments: 2. Interrater reliability and outcomes of structured vs. unstructured interviews. Psychiatry Res, 105, 265-271.
Miller, P.R., Dasher, R., Collins, R., & Brown F. (2001). Inpatient diagnostic assessments: 1. Accuracy of structured vs. unstructured interviews. Psychiatry Res, 105, 255-264.
Monds, L., Ridley, N., Logge, W., Withall, A. (2021). Cognitive impairment. In: Haber, P. S., Riordan, B. C. Guidelines for the treatment of alcohol problems (4th edition). Sydney: Specialty of Addiction Medicine, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney.

Moran, P., Leese, M., Lee, T., Walters, P., Thornicroft, G., & Mann, A. (2003). Standardized assessment of personality abbreviated scale (SAPAS): preliminary validation of a brief screen for personality disorder. Br J Psychiatry, 183, 228-232.
Mulder, C. L., Staring, A. B. P, Loos, J., Buwalda, V. J. A., Kuijpers, D., Sytema, S., & Wierdsma, A. I. (2004). De Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS) in Nederlandse Bewerking. Rotterdam: Onderzoekcentrum GGZ Rijnmond.
Müller, M., Vandeleur, C., Weniger, G., Prinz, S., Vetter, S., & Egger, S. T. (2016). The performance of the Health of the Nation Outcome Scales as measures of clinical severity. Psychiatry Research, 239, 20-27.
Neale, J., Vitoratou, S., Finch, E., Lennon, P., Mitcheson, L., Panebianco, D., et al. (2016). Development and Validation of SURE: A Patient Reported Outcome Measure (Prom) for Recovery from Drug And Alcohol Dependence. Drug Alcohol Depend,165, 159-167.
Nieuwenhuizen, C. van, Janssen-de Ruijter, E. A. W., Nugter, M. A. (2017). MANSA Manchester Short Assessment of Quality of Life Handleiding. Tilburg University.
Nutt, D. J., & Rehm, J. (2014). Doing it by numbers: a simple approach to reducing the harms of alcohol. J Psychopharmacol, 28, 3-7.
O'Connor, E. A., Perdue, L. A. , Senger, C. A., Rushkin, M., Patnode, C. D., Bean, S. I., & Jonas, D. E. (2018). Screening and Behavioral Counseling Interventions to Reduce Unhealthy Alcohol Use in Adolescents and Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 171. AHRQ Publication No. 18-05242-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
Osório, F. L., Loureiro, S. R., Hallak, J. E. C., Machado-de-Sousa, J. P., Ushirohira, J. M., et al. (2019). Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). Psychiatry and Clinical Neurosciences 73, 754-760.
Oudman, E., Postma, A., Van der Stigchel, S., Appelhof, B., Wijnia, J. W., & Nijboer, T. C. (2014). The montreal cognitive assessment (MoCA) is superior to the mini mental state examination (MMSE) in detection of Korsakoff's syndrome. The Clinical Neuropsychologist, 28(7), 1123-1132.
Peer, K., Rennert, L., Lynch, K. G., Farrer, L., Gelernter, J., & Kranzler, H. R. (2013). Prevalence of DSM-IV and DSM-5 alcohol, cocaine, opioid, and cannabis disorders in a largely substance dependent sample. Drug and Alcohol Dependence, 127, 215-219.
Pelletier, S., Alarcon, R., Ewert, V., Forest, M., Nalpas, B., Perney, P. (2018). Comparison of the MoCA and BEARNI tests for detection of cognitive impairment in in-patients with alcohol use disorders. Drug and Alcohol Dependence, 187, 249-253.
Priebe, S., Huxley, P., Knight, S., Evans, S. (1999). Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). International Journal of Social Psychiatry, 45 (1), 7-12.
Ramirez Basco, M., Bostic, J. Q., Davies, D., Rush, A. J., Witte, B., Hendrickse, W., & Barnett, V. (2000). Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting. Am J Psychiatry, 157, 1599-1605.
Rehm, J., Marmet, S., Anderson, P., Gual, A., Kraus, L., et al. (2013a). Defining substance use disorders: Do we really need more than heavy use? Alcohol and Alcoholism, 48(6), 633-640.
Rehm, J., Anderson, P., Gual, A., Kraus, L., Marmet, S., et al. (2013b). The tangible common denominator of substance use disorders: A reply to commentaries to Rehm et al. (2013a). Alcohol and Alcoholism, 49(1), 118-122.
Rehm, J., Heilig, M., & Gual, A. (2019). ICD-11 for alcohol use disorders: Not a convincing answer to the challenges. Alcohol Clin Exp Res, 43(11), 2296-2300.
Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A., Hilty, D. M., et al. (2017). American Psychiatric Association Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. American Psychiatric Association - Publishing. Washington DC.
Ridley, N., Batchelor, J., Draper, B., Demirkol, A., Lintzeris, N., Withall, A. (2018). Cognitive screening in substance users: diagnostic accuracies of the mini-mental state examination, Addenbrooke's cognitive examination-revised, and Montreal Cognitive Assessment. J Clin Exp Neuropsychol, 40, 107-122.
Salzer, M. S., Brusilovskiy, E. (2014). Advancing recovery science: Reliability and validity properties of the Recovery Assessment Scale. Psychiatric Services, 65, 442-453.
Schippers, G. M., Broekman, T. G., Koeter, M. W. J., & van den Brink, W. (2004). The Addiction Severity Index as a first generation instrument: commentary on 'Studies of the reliability and validity of the ASI' by K. Mäkelä. Addiction, 99, 416-417.
Schippers, G.M., & Broekman, T.G. (2007). MATE. Measurements in the Addictions for Triage and Evaluation. Development of an instrument assessing patient characteristics in substance abuse treatments. Final report ZonMw/Resultaten Scoren.

Amsterdam: Institute for Addiction Research, Academic Medical Center. Nijmegen: Bureau Bêta.
Schippers, G.M., Broekman, T.G., Buchholz, A., Koeter, M., & Brink, W. van den (2010). Measurements in the addictions for triage and evaluation (MATE): an instrument based on the World Health Organization family of international classifications. Addiction, 105, 862-871.
Schippers, G.M., Broekman, T.G., & Buchholz, A. (2011). MATE 2.1. Handleiding en protocol. Nijmegen: Bêta Boeken.
Schippers, G.M., & Broekman, T.G. (2013). MATE-Y 2.1a. Handleiding en protocol voor de MATE-Jeugd. Nijmegen: Bêta Boeken.
Schoen, R., & Derksen, J. (2011). Praktische vergelijking van uitkomstinstrumenten in de geestelijke gezondheidszorg. Directieve Therapie, 31(2), 209-248.
Shanks, V., Williams, J., Leamy, M., Bird, V. J., Le Boutillier, C., & Slade, M. (2013). Measures of personal recovery: a systematic review. Psychiatric Services, 64(10), 974-980.
Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Harnett Sheehan, K., et al. (1997). The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. European Psychiatry, 12, 232-241.
Sheehan, D.V. (2016). Mini Neuropsychiatric Interview (MINI) 7.0.2. English version for DSM-5. http://nl.harmresearch.org/index.php/product/mini-international-neuropsychiatric-interview-mini-7-0-2-4.
Skevington, S. M., Epton, T. (2018). How will the sustainable development goals deliver changes in well-being? A systematic review and meta-analysis to investigate whether WHOQoL-BREF scores respond to change. BMJ Glob Health, 2018. doi:10.1136/bmjgh-2017-000609.
Sklar, M., Groessl, E. J., O'Connell, M., Davidson, L., & Aarons, G. A. (2013). Instruments for measuring mental health recovery. A systematic review. Clinical Psychology Review, 33, 1082-1095.
Sobell, L. C., & Sobell, M. B. (1992). Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Litten, R.Z., Allen, J.P. (Eds.), Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biochemical Methods. Humana Press, Clifton, pp. 41-72.
Steiner, J. L., Tebes, J. K., Sledge, W. H., & Walker, M. L. (1995). A comparison of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R and clinical diagnoses. J Nerv Ment Dis, 183, 365-369.
Stichting Benchmark GGZ (2018). Activiteiten en participatie. Over het meten van functioneren in de geestelijke gezondheidszorg. Advies werkgroep 'Meten van functioneren in de ggz' van de SBG. Stichting Benchmark GGZ, 2018.
Tarescavage, A. M., & Ben-Porath, Y. S. (2014). Psychotherapeutic outcome measures: A critical review for practitioners. J Clin Psychol, 70, 808-830.
Torrens, M., Serrano, D., Astals, M., Perez-Dominguez, G., & Martin-Santos, R. (2004). Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: Validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. Am J Psychiatry, 161, 1231-1237.
Trompenaars FJ, Masthoff ED, van Heck GL., Hodiamont PP, de Vries J. (2005). Content validity, construct validity, and reliability of the WHOQOL-Bref in a population of Dutch adult psychiatric outpatients. Quality of life research, 14(1), 151-160.
US Preventive Services Task Force (2018). Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 320(18), 1899-1909.
Üstün, B., Compton, W., Mager, D., Babor, T., Baiyewu, O., Chatterji, S., et al. (1997). WHO Study on the reliability and validity of the alcohol and drug use disorder instruments: overview of methods and results. Drug Alcohol Depend, 47, 161-169.
Üstün, T.B., Kostanjsek, N., Chatterji, S., & Rehm, J. (2010a). Measuring Health and Disability. Manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0. Geneva: World Health Organization.
Üstün, T.B., Chatterji, S., Kostanjsek, N., Rehm, J., Kennedy, C., Epping-Jordan, J., et al. (2010b). Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. Bull World Health Organ, 88, 815-823.
Walvoort, S. J., Wester, A. J., Egger, J. I. (2013. Neuropsychologische diagnostiek en cognitieve functies bij alcoholabstinentie [The neuropsychology of cognitive functions in alcohol abstinence]. Tijdschr Psychiatr., 55(2), 101-111. Dutch. PMID: 23408362.
Wester, A. J., Westhoff, J., Kessels, R. P., & Egger, J. I. (2013). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a measure of severity of amnesia in patients with alcohol-related cognitive impairments and Korsakoff syndrome. Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation, 10, 134-141.
WHOQoL Group (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychological medicine, 28(3), 551-558.

Willige, G. van de, Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Jenner, J. A. (2005). Changes in quality of life in chronic psychiatric patients: a comparison between EuroQol (EQ-5D) and WHOQoL. Quality of life research, 14(2), 441-451.
Williams, J., Leamy, M., Pesola, F., Bird, V., Le Boutillier, C., & Slade, M. (2015). Psychometric evaluation of the Questionnaire about the Process of Recovery (QPR). The British Journal of Psychiatry, 207(6), 551-555.
Wing, J. K., Beevor, A. A., Curtis, R. H., Park, S. B., Hadden, S., & Burns, A. (1998). Health of the Nation Outcome Scales. Br J Psychiatry, 172, 11-18.
Weeghel, J. van, van Zelst, C., Boertien, D., & Hasson-Ohayon, I. (2019). Conceptualizations, assessments, and implications of personal recovery in mental illness: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. Psychiatric Rehabilitation Journal, 42(2), 169-181. https://doi.org/10.1037/prj0000356
World Health Organization (1990). Composite International Diagnostic Interview. Geneva: World Health Organization.
World Health Organization (1997). Composite International Diagnostic Interview (CIDI) Versie 2.1. Amsterdam: WHO-CIDI Training en Referentie Centrum. Psychiatrisch Centrum AMC, Amsterdam.
World Health Organization (2001). International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: World Health Organization, World Health Assembly.
World Health Organization (2018). ICD-11: International Classification of Diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization.

Behandeling intoxicatie en detoxificatie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van (farmacologische) interventies in geval van**intoxicatie** ten gevolge van het gebruik van alcohol?

Wat is de effectiviteit van farmacotherapie bij de**detoxificatie** van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wanneer is **ambulante dan wel klinische** detoxificatie aangewezen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Aanbeveling

Intoxicatie

1. Bij een alcoholintoxicatie is het aan te bevelen om te vragen naar (1) hoeveelheid en soort van de genuttigde alcohol, het tijdsbestek waarbinnen het gebruik heeft plaatsgevonden én (2) of er nog andere middelen zijn gebruikt én (3) naar een letsel of trauma.
2. Bij een alcoholintoxicatie is het aan te bevelen eerst de vitale functies volgens de ABCDE-systematiek te onderzoeken en te behandelen.
3. Om de ernst van een alcoholintoxicatie vast te stellen kan het bepalen van een BAC overwogen worden.
4. Verwijzing naar een algemeen ziekenhuis is geïndiceerd in de volgende gevallen: (1) als hij/zij jonger is dan 15 jaar (2) bij ademhalingsdepressie of een zuurstofsaturatie van minder dan 94% (minder dan 91% bij patiënten met COPD) (3) bij shock (tensie < 90/60mmHg, en een bleke, vochtige huid) (4) bij gedaald bewustzijn (5) bij hypothermie (<36 graden Celsius (6) bij hypoglykemie (< 3,5 nmol/L) (7) als er aanwijzingen zijn voor bijkomend gebruik van drugs (8) en bij vermoeden van zwaar letsel of trauma.

Detoxificatie

1. Het is aan te bevelen om bij een alcoholonthoudingssyndroom een langwerkend benzodiazepine in te zetten, als medicatie vereist is. In Nederland zijn daarvoor o.a. diazepam en lorazepam beschikbaar.
2. Het is aan te bevelen om bij ernstige leverfunctiestoornissen en bij ouderen gebruik te maken van lorazepam of oxazepam.
3. Het is aan te bevelen een benzodiazepine te starten zodra onthoudingsverschijnselen zichtbaar worden en niet te wachten tot een bepaalde Bloed Alcohol Concentratie (BAC) bereikt is.
4. Bij het optreden van een onthoudingsdelier zijn benzodiazepinen het middel van keus. Indien benzodiazepinen niet afdoende blijken, of als er sprake is van andere somatische oorzaken van het delier kan een antipsychoticum worden toegevoegd aan de behandeling (bij voorkeur haloperidol).
5. Het is aan te bevelen om de “Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol” (CIWA-Ar) als instrument in te zetten om de mate van onthouding te monitoren.
6. Het is aan te bevelen om bij overmatig alcoholgebruik altijd te starten met thiaminesuppletie, een Wernicke encefalopathie kan hiermee worden voorkómen.

7. Het is aan te bevelen om na een periode van mogelijke ondervoeding vóór de herstart van koolhydraten parenteraal thiamine aan te bieden. Tevens is het van belang te monitoren op het optreden elektrolytstoornissen bij een refeeding syndroom.
8. Bij een verhoogd risico op een Wernicke encefalopathie (WE) is het aan te bevelen gedurende drie tot vijf dagen thiamine 200-250mg intramusculair te geven. Er is een verhoogd risico op een WE bij één positief Caine-criterium.
9. Bij een verdenking op een WE is het aan te bevelen om gedurende tenminste drie dagen totdat geen klinische verbetering meer zichtbaar is, drie keer daags thiamine 500mg intraveneus of intramusculair te geven, waarbij intraveneus de voorkeur heeft. Er is een verdenking op een WE bij twee positieve Caine-criteria.
10. Na parenteraal gegeven thiamine is het aan te bevelen om gedurende zes weken tot drie maanden thiamine oraal te continueren, bij voorkeur tweemaal daags 50mg.
11. Het is aan te bevelen om naast thiamine eenmaal daags vitamine-B-complex-forte gedurende 28 dagen aan te bieden.

Ambulante of klinische setting

1. Het is te overwegen om milde tot matige onthoudingssymptomen ambulant te behandelen. Aan de hand van patiëntkenmerken kan gekozen worden voor ambulante of klinische detoxificatie. Argumenten voor het overwegen van klinische detoxificatie zijn:
    - Niet succesvol afronden van eerdere ambulante detoxificaties
    - Ernstige somatische en/of psychiatrische comorbiditeit
    - Hoge hoeveelheid en frequentie van gebruik
    - Niet succesvolle stabilisatie van het gebruik voorafgaand aan detoxificatie
    - Complexe meervoudige detoxificatie bij polydruggebruik
    - Eerdere of actuele hevige of ernstige onthoudingsverschijnselen (bijv delier of insult)
    - Aanzienlijke sociale problemen, waaronder gebrek aan adequate sociale steun, geen vaste woon- of verblijfplaats, ernstige verwaarlozing, noodzaak tot bescherming van anderen bijvoorbeeld kinderen
    - Agressie in de voorgeschiedenis
    - Zwangerschap
    - Ouderen
    - Wens van de patiënt/omgeving
2. Het is aan te bevelen om bij het vermoeden van syndroom van Wernicke of bij een plasma Na < 122 mmol/L de patiënt naar een algemeen ziekenhuis verwijzen.

Eerstelijnszorg

1. Alcoholdetoxificatie in de eerstelijnszorg kan worden overwogen bij milde tot matige onthoudingsverschijnselen.
2. Bij milde onthoudingsverschijnselen is er geen noodzaak voor inzet van benzodiazepinen.
3. Bij matige onthoudingsverschijnselen wordt aanbevolen om te starten met benzodiazepinen.
4. Het is aan te bevelen om dagelijks het effect van medicatie te controleren zolang de onthoudingsverschijnselen aanwezig zijn.

5. Het is aan te bevelen om te starten met afbouw van benzodiazepinen als de onthoudingsverschijnselen voldoende onderdrukt zijn.

Specifieke doelgroepen

1. Bij zwangere vrouwen dient altijd het dringende advies te worden gegeven om niet te drinken.
2. Het is niet mogelijk een aanbeveling te geven over eventuele sekseverschillen bij onthoudingsverschijnselen of farmacotherapie bij een alcoholonthoudingssyndroom.
3. Het is aan te bevelen om bij ouderen gebruik te maken van kortwerkende benzodiazepinen.
4. Het is aan te bevelen om bij jongeren benzodiazepinen zoals gebruikelijk aan te bieden.

Overwegingen

Bij de eerste opvang van een alcoholintoxicatie is de ABCDE-systematiek goed werkbaar, vanuit de praktijk zijn er enkele onderdelen te noemen die specifiek aandacht behoeven: (1) **A**irway: door centrale demping van alcohol kan het moeilijk zijn om de luchtweg vrij te houden. (2) **B**reathing: Alcohol kan leiden tot een ademdepressie, welke zich kan uiten als cyanose. Dit effect wordt versterkt bij het in combinatie gebruiken van andere centraal dempende middelen (benzodiazepinen, GHB, opioïden). (3) **C**irculation: Alcohol kan wisselingen in bloeddruk en hartslag teweegbrengen, zowel stijgingen als dalingen hiervan worden gezien. (4) **D**isability: Bij ernstige intoxicatie kunnen sufheid, coma, maar ook verwardheid optreden. Door verhoogd valgevaar dient extra te worden gelet op neurotrauma's. Alcohol kan schommelingen van bloedglucose geven, waarbij na consumptie vaak eerst een stijging en daarna een daling wordt gezien. (5) **E**xposure: Er dient ook aandacht te zijn voor kleiner letsel, welke soms gemaskeerd wordt door het pijnstillend effect van alcoholgebruik. Hypothermie kan sneller optreden in verband met perifere vaatverwijding.

De volgende overwegingen ten aanzien van intoxicaties met alcohol zijn door de werkgroep overgenomen uit de *NHG standaard problematisch alcoholgebruik* en de *Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve stoffen* en verder aangevuld.

1. De ernst van een alcoholintoxicatie is afhankelijk van de hoeveelheid alcohol die in een bepaalde tijd is geconsumeerd en de eigenschappen van de persoon die de alcohol heeft geconsumeerd, die respectievelijk de farmacokinetiek en dynamiek ervan bepalen. Het bepalen de bloed alcohol concentratie (BAC) kan aanvullend zijn om de ernst van de intoxicatie vast te stellen. In de NHG-standaard wordt niet aanbevolen om een BAC te bepalen. In algemene ziekenhuizen, de GGZ en verslavingszorg wordt in de praktijk vaak wel een BAC-waarde gemeten. Dit kan aanvullende waarde hebben bij het maken van een risicotaxatie bij intoxicatie van alcohol naast het klinisch beeld, bij twijfel over de hoeveelheid geconsumeerde alcohol en bij het monitoren van adequate daling van de aanwezige alcohol in het lichaam. Houd er rekening mee dat de genoemde concentraties alcohol in het bloed en de verwachte toxische effecten daarbij, slechts richtwaarden zijn. Er bestaan grote interindividuele verschillen, als gevolg van verschil in farmacodynamiek, gender en eventueel bestaan van tolerantie.
2. Baseer een indicatie voor behandeling van een intoxicatie in het algemeen ziekenhuis op het algemeen klinisch beeld, waarbij het alcoholpromillage in het bloed enkel ter ondersteuning wordt gebruikt.
3. Verwijzing naar het ziekenhuis kan overwogen worden in de volgende gevallen: (1) als hij/zij jonger is dan 15 jaar (2) bij ademhalingsdepressie of een zuurstofsaturatie van minder dan 94% of minder dan

91% bij patiënten met COPD (3) bij shock (tensie < 90/60mmHg, en een bleke, vochtige huid) (4) bij gedaald bewustzijn (5) bij hypothermie (<36 graden Celsius (6) bij hypoglykemie (< 3,5 nmol/L) (7) als er aanwijzingen zijn voor bijkomend gebruik van drugs (8) en bij vermoeden van zwaar letsel of trauma.

De werkgroep heeft de volgende overwegingen ten aanzien van detoxificatie van alcohol overgenomen uit de *Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve stoffen* en aangevuld met eigen overwegingen.

1. Vroege herkenning van onthoudingsinsulten, -delirium, psychotische stoornissen, hyponatriëmie, osmotisch demyelinisatiesyndroom (ODS), Syndroom van Wernicke en hepatische encefalopathie is van belang om de patiënt tijdig te kunnen behandelen, en indien nodig, tijdig te kunnen verwijzen naar een algemeen ziekenhuis.
2. Het is van belang bij opname een zorgvuldige anamnese uit te voeren, waarin de volgende zaken aan bod komen: somatische en psychiatrische voorgeschiedenis, medicatie (op recept en via zwarte markt), eerdere detoxificaties inclusief doorgemaakte (ernstige) onthoudingssymptomen, uitgebreide anamnese over gebruik van alcohol (hoeveelheid, soort, frequentie, laatste gebruik), voedsel- en vochtintake (met name ondervoeding vanwege het optreden van refeeding syndroom en uitdroging), optreden van melaena, hematemesis, perifere neuropathie, familieanamnese en sociale anamnese. Het is van belang aandacht te hebben voor psychologische en psychiatrische problemen.
3. Het is van belang om op de dag van opname lichamelijk onderzoek te doen bestaande uit:
    a. algemeen onderzoek zoals bloeddruk, pols, ademfrequentie, saturatie, temperatuur.
    b. volledig cardiaal, pulmonaal en abdomen onderzoek, neurologisch onderzoek (zoals vermindering van bewustzijn, verwardheid, geheugenproblemen, nystagmus, abducens parese en ataxie), de huid (tekenen van caput medusa, erythema palmare, spider naevi), extremiteiten en eventueel verwondingen.
4. Het is van belang om bij iedere patiënt met een SGA zo snel mogelijk laboratoriumonderzoek te verrichten, teneinde somatische complicaties vroegtijdig op te kunnen sporen en behandelen waar nodig. Bij klinische detoxificatie dient dit bij voorkeur binnen enkele uren na opname uitgevoerd te worden. Een bloedonderzoek dient in ieder geval een algeheel bloedbeeld, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, albumine, INR, APTT, nierfunctie, elektrolyten (Na, K, Mg, fosfaat, calcium) en glucose te bevatten. Op geleide van de anamnese en/of het lichamelijk onderzoek kan het wenselijk zijn om aanvullend te kijken naar de schildklier, ijzer/ferritine, vitaminestatus, lipase/amylase. Bij anamnestische aanwijzing voor methanolingestie dient een methanolspiegel bepaald te worden.
5. Wanneer men de elektrolyten tijdig bepaalt, zoals natrium (hyponatriëmie: cave ODS), kalium (hypokaliëmie: cave aritmie), fosfaat (cave hypofosfatemie bij refeeding syndroom) en magnesium (hypomagnesiëmie: cave insulten, aritmie en coronairspasme) is het mogelijk om deze ook tijdig te corrigeren waar nodig. Indien een patiënt bij de start van een opname een slechte voedingstoestand heeft is het van belang de bepaling van de elektrolyten inclusief fosfaat, magnesium en kalium bij klachten te herhalen tijdens de detoxificatie, in verband met risico op refeeding syndroom.
6. De differentiaaldiagnoses van het alcoholonthoudingssyndroom betreffen het benzodiazepine-onthoudingssyndroom en GHB-onthoudingssyndroom. Deze syndromen lijken op elkaar vanwege symptomen als onrust, angst en autonome dysregulatie die bij alle drie de onthoudingssyndromen kunnen optreden. Daarnaast kunnen hypoglykemie en hyponatriëmie symptomen tonen die lijken op symptomen behorend bij het alcoholonthoudingssyndroom, waaronder verwardheid, somnolentie,

bewustzijnsdaling en tremoren. Een alcohol delier is niet te onderscheiden van een delier door andere oorzaken bij somatisch zieke patiënten (MDR alcohol, 2009). De presentatie ervan is divers en kan aspecifiek zijn, hetgeen ertoe kan leiden dat deze, mogelijk dodelijke aandoening niet herkend wordt (Harrington & Vardi, 2014). Om delirante klachten te objectiveren wordt in de praktijk gebruik gemaakt van de Delirium Observatie Schaal (DOS).

Overige overwegingen detoxificatie

1. De werkgroep heeft de ervaring dat bij te lage frequentie van doseren van oxazepam de kans bestaat dat bescherming tegen insulten niet optimaal is vanwege de korte halfwaardetijd. Bij lorazepam en oxazepam wordt in de praktijk gebruik gemaakt van het doseringsinterval van viermaal daags vanwege een respectievelijk middellange en korte werkingsduur.
2. In de verslavingszorg worden leverfunctiestoornissen met regelmaat gezien, echter een duidelijke afkapwaarde ontbreekt wanneer men voor de verschillende benzodiazepinen kiest. Daarbij komt dat er zelden echt diagnostiek verricht wordt naar leverfunctiestoornissen en wordt er in veel gevallen uitgegaan van afwijkingen in leverenzymen. Ook hierbij is een grens voor de leverenzymstoornissen niet op te stellen, maar dient de klinische blik en beschikbare diagnostiek te worden afgewogen. Een hulpmiddel dat in de praktijk wordt gebruikt is het bijhouden van de bloedalcoholconcentratie, welke normaal gesproken daalt tussen de 0,1 tot 0,25‰ per uur, wanneer dit langzamer gaat kan dit duiden op een slechte leverfunctie.
3. Bij optreden van alcoholonthoudingsdelier en bij een voorgeschiedenis van onttrekkingsinsult heeft diazepam de voorkeur, vanwege een snelle T-max en een lange halfwaardetijd. De snelle T-max zorgt voor snelle sedatie en een vlot effect. De lange halfwaardetijd zorgt ervoor dat nieuwe doses enige tijd later gegeven kan worden, dit is specifiek nuttig bij patiënten die wantrouwig of moeilijk te instrueren zijn.
4. Professionals in de werkgroep zijn van mening dat vanwege de anticholinerge werking van atypische antipsychotica er een lichte voorkeur bestaat voor het gebruik van de selectieve dopamine receptor antagonist haloperidol bij persisterende delirante kenmerken.
5. Professionals zijn het eens dat een vast afbouwschema bij het toedienen van benzodiazepinen de voorkeur heeft boven symptoom gestuurd toedienen indien er sprake is van een voorgeschiedenis met een gecompliceerd alcoholonthoudingssyndroom of te verwachten ernstige alcohol onthoudingssymptomen, inclusief onttrekkingsdelier of onttrekkingsinsult.
6. Bij het gebruik van de CIWA-Ar bij symptoom-gestuurde toediening van medicatie dient het zorgpersoneel goed op de hoogte te zijn van het alcoholonthoudingssyndroom en ervaring te hebben met symptoom-gestuurde toediening van medicatie, omdat te weinig verstrekken van benzodiazepinen kan leiden tot een alcoholonttrekking insult, aangezien dit geen onderdeel is van de inhoudelijke punten van de CIWA-Ar
7. Professionals zien in de praktijk dat bij het gebruik van de CIWA-Ar onthoudingssymptomen snel worden gecoupeerd, omdat verplegend personeel medicatie kan verstrekken op basis van de ernst van onthouding.
8. Er bestaat discrepantie in de verschillende gebruikte richtlijnen over frequentie en dosering van thiamine. De NHG-standaard spreekt over 25mg 4dd, de richtlijn detoxificatie van psychoactieve middelen adviseert 50mg 2dd1. Sommigen betogen dat gezien de lage opnamecapaciteit van thiamine per dosering in de darmen bij orale tabletten 25mg 4dd de voorkeur geniet. Anderen beargumenteren

dat vanwege hogere passieve opname via de darm bij hogere dosis juist 50mg 2dd de voorkeur geniet. Tevens kan therapietrouw een reden zijn om lager frequent te doseren. Vanwege gebrek aan empirische evidentie voor deze tegenstrijdige theoretische modellen wordt in de MDR uit praktische overwegingen gekozen voor een advies van 2dd 50mg.

9. De werkgroep is van mening dat wanneer het onmogelijk blijkt om in de ambulante setting orale thiamine te verstrekken, het kan worden overwogen om periodiek (bijvoorbeeld eens per maand) een injectie thiamine te zetten.
10. Ten aanzien van de intramusculaire toediening van thiamine bij verhoogd risico op Wernicke wordt een dosering van 250mg geadviseerd in de *Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve stoffen*, maar wordt in de praktijk vanwege beschikbaarheid van ampullen van 100mg of 200mg vaak gekozen voor een dosering van 200mg per gift.
11. Professionals zijn het eens dat het kan worden overwogen om bij een groot risico op recidief alcoholgebruik een onderhoudsdosering thiamine aanmerkelijk langer te continueren dan drie maanden, in het bijzonder bij een eerder doorgemaakte WE. Vitamine B complex wordt wel na 28 dagen gestopt.
12. Gezien de potentiële deficiënties van vitamine B bij langdurig alcoholgebruik wordt doorgaans gekozen voor 4 weken suppletie van vitamine B complex forte tijdens detoxificatie.
13. De werkgroep ziet geen meerwaarde in het voorschrijven van vitamine C tijdens detoxificatie, gezien de lage frequentie van een klinisch relevante vitamine C deficiëntie.

Settings voor detoxificatie

1. De werkgroep is van mening dat er in grote lijnen drie settings kunnen worden beschreven voor het uitvoeren van een detoxificatie, te weten in de eerste lijn, ambulant in de specialistische GGZ en klinisch in de specialistische GGZ. Daarnaast vinden detoxificaties ook regelmatig plaats in een algemeen ziekenhuis. Voor een detoxificatie in de eerste lijn worden de volgende aanbevelingen overgenomen uit de NHG standaard:
    a. Alcoholdetoxificatie in de eerste lijn kan worden overwogen bij milde tot matige onthoudingsverschijnselen.
    b. Bij milde onthoudingsverschijnselen is er geen noodzaak voor inzet van benzodiazepinen.
    c. Bij matige onthoudingsverschijnselen wordt aanbevolen om te starten met benzodiazepinen.
    d. Het is aan te bevelen om dagelijks het effect van medicatie te controleren zolang de onthoudingsverschijnselen aanwezig zijn.
    e. Het is aan te bevelen om te starten met afbouw van benzodiazepinen als de onthoudingsverschijnselen voldoende onderdrukt zijn.
2. Voor detoxificatie in de specialistische GGZ worden de volgende indicatoren *overgenomen uit de Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve stoffen* voor de individuele afweging of een ambulante of klinische detoxificatie moet worden ingezet.

    - Niet succesvol afronden van eerdere ambulante detoxificaties
    - Ernstige somatische en/of psychiatrische comorbiditeit
    - Hoge hoeveelheid en frequentie van gebruik
    - Niet succesvolle stabilisatie van het gebruik voorafgaand aan detoxificatie
    - Complexe meervoudige detoxificatie bij polydruggebruik

- Eerdere of actuele hevige of ernstige onthoudingsverschijnselen (bijv delier of insult)
- Aanzienlijke sociale problemen, waaronder gebrek aan adequate sociale steun, geen vaste woon- of verblijfplaats, ernstige verwaarlozing, noodzaak tot bescherming van anderen bijvoorbeeld kinderen
- Agressie in de voorgeschiedenis
- Zwangerschap
- Ouderen
- Wens van de patiënt/omgeving

Nota Bene: er bestaat geen uniformiteit of zwaarte bij deze indicatoren, het zijn slechts overwegingen die door de behandelaar kunnen worden gebruikt bij de keuze tussen een ambulante of klinische setting. Er dient altijd een individuele afweging te worden gemaakt.

3. De werkgroep signaleert dat bij het bepalen van de setting van detoxificatie grote verschillen bestaan tussen instellingen. Bij de mogelijkheid om (meer)dagelijkse bezoeken in te zetten, een snelle mogelijkheid tot opschalen van medische zorg en het achter de hand hebben van een klinische plek heeft een ambulant team meer mogelijkheden om een meer complexe ambulante detoxificatie uit te voeren
4. De werkgroep signaleert dat er terughoudendheid kan heersen bij een algemeen ziekenhuis om een patiënt met verdenking Wernicke over te nemen voor behandeling met thiamine, aangezien vaak hetzelfde beleid wordt gevoerd als binnen een verslavingszorginstelling, namelijk het parenteraal geven van hoge doses thiamine. Intraveneuze toediening van thiamine conform vigerende richtlijnen is vaak niet mogelijk binnen de verslavingszorg of GGZ-instelling. Dit rechtvaardigt verwijzing naar een algemeen ziekenhuis.

Eerstelijnszorg
Professionals zijn van mening dat er in de eerste lijn de inzet van diazepam kan worden overwogen bij ontwenningsklachten gezien de snelle T-max en lange werkingsduur, mits er geen sprake is van een leeftijd boven de 65 of leverfunctiestoornissen. De langere werking kan het risico op een alcohol onthoudingsinsult tegengaan, gezien bij een te lage frequentie van korter werkende benzodiazepines tussen de giften een te lage bloedspiegel kan ontstaan.

Specifieke groepen
Professionals zijn het eens dat het inzetten van benzodiazepinen bij zwangerschap alleen in goed overleg plaats kan vinden, na het gezamenlijk bespreken van de mogelijke risico's van alcoholonttrekking en daarmee gepaard gaande stressreactie aan de ene kant en onthoudingsklachten van benzodiazepinen van het kind of het "floppy infant syndrome" als gevolg van benzodiazepinegebruik aan de andere kant. Professionals raden aan met de zwangere verwijzing naar een POP poli (Psychiatrie, Obstetrie, Pediatrie) in het ziekenhuis te bespreken voor geïntegreerde zorg voor patiënt en ongeboren kind. Tevens is het advies alcoholgebruik te staken voor en tijdens de zwangerschap.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Intoxicatie door alcohol

Alcoholintoxicatie treedt op wanneer in korte tijd veel alcohol wordt gedronken. Een lichte vorm van intoxicatie kenmerkt zicht door ontremming, licht gestoorde motoriek en euforie. Bij matige intoxicatie kunnen ataxie, analgesie, stemmingswisselingen, misselijkheid, braken en paranoïdie optreden. Complicaties van een ernstige intoxicatie kunnen zijn: dehydratatie, hypoglykemie, ketoacidose, elektrolytstoornissen, rhabdomyolyse, hypotensie, tachycardie, hypothermie, black-out of geheugenverlies, verlaagd bewustzijn met risico op aspiratie, ademdepressie, stupor en/of coma. Symptomen van ernstige intoxicatie zijn levensbedreigend en vereisen medische behandeling in het ziekenhuis. De volgende fysieke kenmerken vereisen doorverwijzing: de patiënt kan de ademweg niet meer vrijhouden, er zijn bloeddruk- of hartritmeproblemen of de patiënt is zodanig in coma dat hij/zij niet meer reageert op prikkels.
De aard en ernst van alcoholintoxicatie is afhankelijk van de dosering, het tijdsbestek waarbinnen de alcohol is geconsumeerd, en persoonlijke eigenschappen/risicofactoren die van invloed zijn op de farmacokinetiek en -dynamiek van de geconsumeerde alcohol. Naar verwachting kunnen er vanaf inname van 600 mg/kg en/of een bloedspiegel van 1000 mg/L alcohol toxische effecten ontstaan. Concentraties van > 5000 mg/L (kort na inname) of >4000 Mg/L (5 uur na inname) en doseringen van 5-8 g/kg bij volwassenen en 3 g/kg bij kinderen kunnen levensbedreigend zijn (Dijkstra et al. (Red.), 2017).
In 2018 werden in Nederland naar schatting 3.500 personen[1] behandeld voor verschijnselen van een alcoholintoxicatie bij een huisartsenpost (waarvan 700 in de leeftijd van 5-17 jaar) en ongeveer 6.000 personen (waarvan 52% jonger dan 25 jaar) op een afdeling voor spoedeisende hulp (SEH). Ruim een kwart van de SEH-bezoekers (27%) werd opgenomen in een ziekenhuis. Onder de 12 tot 17-jarigen was dit 56% (Valkenberg & Nijman, 2019).
Acute alcoholintoxicatie komt relatief vaak voor onder adolescenten en jongvolwassenen, mogelijk mede door het vaker voorkomende drinkpatroon met binge drinken en ‘comazuipen’. De NHG-standaard Problematisch alcoholgebruik bevat specifieke richtlijnen voor acute alcoholintoxicatie bij deze doelgroep (Boomsma et al. 2014, zie pag. 35). Daarbij is voorlichting aan de jongere en diens ouders/verzorgers belangrijk om waar mogelijk een volgende intoxicatie te voorkomen.

[1] Dit is inclusief het aantal personen dat vervolgens wordt doorgestuurd naar een SEH.

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van (farmacologische) interventies in geval van intoxicatie ten gevolge van het gebruik van alcohol?

Alcoholintoxicatie herstelt meestal spontaan. Behandeling van ernstige intoxicatieverschijnselen bestaat uit monitoring van de ademhaling, circulatie en bewustzijn en indien nodig ondersteuning via beademing en toediening van zuurstof en/of vloeistoffen. Daarnaast dienen elektrolytstoornissen en hypoglykemieën te worden gecorrigeerd. Bij een – ondanks correcties - aanhoudend gecompliceerd beloop door ademdepressie, cardiovasculaire problemen, coma of convulsies kan peritoneaal dialyse of hemodialyse overwogen worden.Buiten de setting van een ziekenhuis zijn interventies voornamelijk gericht op expectatief beleid en het tijdig signaleren van ernstige symptomen die levensbedreigend kunnen zijn en doorverwijzing naar een ziekenhuis vereisen (watchful waiting). De *Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen. Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren* (Dijkstra et al. (Red.), 2017) bevat geen aanbevelingen over interventies gericht op behandeling van alcoholintoxicatie.

Onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de *NHG standaard Problematisch alcoholgebruik* van het Nederlands Huisartsen Genootschap (Boomsma et al., 2014).

- Bij acute alcoholintoxicatie dient te worden gevraagd naar de hoeveelheid en soort alcohol, het tijdsbestek van het drinken, het aanvullend gebruik van drugs en of er sprake is van letsel/trauma, indien mogelijk aangevuld vanuit heteroanamnese.
- Op basis van lichamelijk onderzoek met toepassing van de ABCDE-systematiek dienen de volgende functies te worden gecontroleerd:

A: Ademweg, evt nekletsel
B: Ademhaling waaronder frequentie en saturatie
C: Circulatie waaronder bloeddruk en pols. Hierbij hoort ook de capillairy refill.
D: Mate van bewustzijn (EMV), agitatie, verwardheid, glucose
E: Temperatuur, oppervlakkige wonden

- Aandacht voor braken, aspiratie en verwondingen
- Verwijzing naar het ziekenhuis is noodzakelijk wanneer sprake is van:
- Leeftijd < 15 jaar
- 1 of meer van de volgende risicofactoren:
- Bewustzijnsdaling
- Shock (bloeddruk < 90/60, vertraagde capillaire refill, verminderde turgor)
- Ademhalingsdepressie
- Hypothermie (<36 graden C)
- Hypoglykemie (<3,5 nmol/L)
- Aanwijzingen voor aanvullend gebruik van drugs, die bijdragen aan bedreiging van vitale functies.
- In andere gevallen is bij een adequaat sociaal netwerk een expectatief beleid gerechtvaardigd, waarbij een wekadvies wordt gegeven. Dat betekent dat iemand de patiënt de eerste 24 uur regelmatig moet wekken om te controleren hoe het gaat. De eerste 6 uur wekt u de patiënt ieder uur, daarna iedere 2 uur
- Bij aanwijzingen voor aspiratie worden de patiënt en zijn begeleiders geïnstrueerd om bij tekenen van een aspiratiepneumonie contact op te nemen met een arts.

Detoxificatie van alcohol

Na een periode van langdurig overmatige alcoholconsumptie kunnen bij het staken of bij snelle substantiële reductie van alcoholgebruik onthoudingsverschijnselen optreden. Deze kunnen binnen enkele uren tot een paar dagen na de laatste alcoholinname ontstaan. Bij patiënten met alcoholafhankelijkheid komen de volgende onthoudingsverschijnselen frequent voor: transpireren, trillen, misselijkheid, braken, tachycardie en verhoogde bloeddruk, angst, opwinding en slapeloosheid. Dit beeld kan zich zonder interventie ontwikkelen tot een ernstig ziektebeeld, waaronder status epilepticus of het delirium tremens, dat door de autonome dysregulatie dodelijk kan zijn (Dijkstra et al., 2017). De mortaliteit van dit beeld is rond de 5% (Khan et al., 2008).

In de DSM-5 is de classificatie 'alcoholonthoudingssyndroom' van toepassing bij twee of meer van de volgende symptomen: autonome hyperactiviteit (bijvoorbeeld transpireren of een polsfrequentie hoger dan 100 p/min), toegenomen tremor van de handen, insomnia, misselijkheid of braken, passagère visuele, tactiele of auditieve hallucinaties of illusoire vervalsingen, psychomotorische agitatie, angst, en gegeneraliseerde tonisch-clonische insulten. Deze symptomen dienen gepaard te gaan met ernstige lijdensdruk of beperkingen in functioneren en de symptomen kunnen niet worden toegeschreven aan een somatische of andere psychiatrische stoornis, zoals een andere middelengerelateerde stoornis. Er wordt daarnaast een 'gecompliceerd onthoudingssyndroom' onderscheiden wanneer sprake is van complicaties als onthoudingsdelier of -insulten, het refeeding syndroom, Wernicke encefalopathie, alcohol geïnduceerde psychotische stoornissen en het – veel minder vaak voorkomend- osmotisch demyelinisatiesyndroom. Farmacotherapeutische behandeling van een (gecompliceerd) alcoholonthoudingssyndroom is gericht op het voorkómen en behandelen van (ernstige) onthoudingsverschijnselen en risicovolle complicaties.

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van farmacotherapie bij de detoxificatie van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Voor de beantwoording van deze vraag zijn de aanbevelingen uit de Nederlandse*Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen. Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren* (Dijkstra et al. (Red.), 2017) als uitgangspunt genomen. Informatie uit enkele recent verschenen (internationale) richtlijnen (ASAM, 2020; Butt et al., 2020; Caputo et al., 2019) gaven geen aanleiding tot voorstellen voor wijzigingen of aanvullingen op de aanbevelingen door Dijkstra et al. (2017).

De volgende aanbevelingen zijn overgenomen uit hoofdstuk 6 van de*Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen* (Dijkstra et al. (Red.), 2017).

- Bij de behandeling van een (ongecompliceerd) alcoholonthoudingssyndroom zijn langwerkende benzodiazepinen de eerste keus.
- De werkgroep kan geen voorkeur uitspreken voor een benzodiazepine, maar benoemt mogelijke voor- en nadelen van verschillende benzodiazepinen:
    - Langwerkende benzodiazepinen zoals chloordiazepoxide of diazepam hebben mogelijk een lager misbruik potentieel en bieden mogelijk meer comfort dan kortwerkende benzodiazepinen door de lange halfwaardetijd en langere T-max. Chloordiazepoxide is echter niet meer verkrijgbaar in Nederland.
    - Bij kans op onthoudingsinsulten wordt diazepam aanbevolen vanwege de snelle T-max, in combinatie met een lange halfwaardetijd en actieve metabolieten.
    - Bij leverfunctiestoornissen of ouderen (zie ook Butt et al., 2020) is er een voorkeur voor lorazepam of oxazepam, omdat deze middelen geen actieve metabolieten hebben. Hierbij kan tevens gekozen worden voor symptoom gestuurd doseren, teneinde de hoeveelheid voorgeschreven benzodiazepinen te minimaliseren.
- Het is van belang ***niet*** te wachten met de benzodiazepine behandeling tot een bepaalde Bloed Alcohol Concentratie (BAC) bereikt is. Bij een patiëntengroep die hoog tolerant is kan de onthouding al bij een hogere BAC inzetten en bij leverfunctiestoornissen kan het promillage zeer traag dalen.
- Bij optreden van delirante symptomen worden eerst zorgvuldig lichamelijk onderzoek en

bloedonderzoek verricht om somatische oorzaken uit te sluiten. Na uitsluiting van andere somatische oorzaken wordt gestart met benzodiazepinen, conform bovengenoemde adviezen. Zo nodig kan direct met benzodiazepinen worden gestart als het klinisch beeld dit vereist. Indien benzodiazepinen niet afdoende blijken, of er sprake is van andere somatische oorzaken van het delier kan een antipsychoticum worden toegevoegd aan de behandeling (bijvoorbeeld haloperidol).

- Vanwege de grote kans op verslaving in deze populatie is het van belang benzodiazepinen niet langer voor te schrijven dan noodzakelijk voor de periode van detoxificatie.
- Het is van belang om aan de hand van de ernst van het onthoudingsbeeld en de mogelijkheden voor monitoring van onthoudingsklachten de farmacotherapie in te stellen. Daarbij kan worden gekozen tussen symptoom gestuurd toedienen van medicatie of een vast afbouwschema. Symptoom gestuurd toedienen van medicatie gaat gepaard met gemiddeld een kortere duur van de detoxificatie en minder gebruik van benzodiazepinen dan gebruik van een vast afbouwschema. Bij ouderen en mensen met leverfunctiestoornissen kan dit een voordeel zijn vanwege een mogelijk lager risico op stapeling van benzodiazepinen. Symptoom gestuurd doseren vereist echter goede monitoring en observatie. Indien deze niet georganiseerd kan worden dient een vast afbouwschema overwogen te worden.
- Bij de keuze voor het symptoom gestuurd toedienen van medicatie kan de Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised (CIWA-Ar; De Jong & Van Hoek, 2001) worden gebruikt. In de eerste drie dagen dient deze lijst tenminste vier keer per dag te worden afgenomen, op basis waarvan de benzodiazepine dosering kan worden aangepast. Na de eerste drie dagen kan de frequentie van afname van de CIWA worden afgebouwd op geleide van het klinisch beeld. Zo nodig kan de afname van de CIWA-Ar na zeven dagen worden voortgezet totdat de onthouding vermindert. Bij een vast afbouwschema van medicatie wordt de CIWA-Ar ten minste tweemaal daags afgenomen gedurende de eerste 3 dagen. Zo nodig kan de CIWA ook na drie dagen worden gecontinueerd, totdat de onthouding vermindert.
- Bij interpretatie van de CIWA scores gelden de volgende afkappunten:
    - Een CIWA-Ar score > 15 is kenmerkend voor een ernstig alcoholonthoudingssyndroom en indiceert regelmatige controles (elke 2 uur) en inzet van medicatie (bijvoorbeeld 30 mg chloordiazepoxide, 10 mg diazepam of 2 mg lorazepam). Op het moment van verschijnen van de MDR alcohol is chloordiazepoxide echter niet verkrijgbaar.
    - Bij een CIWA-Ar score tussen 8 en 15 is er sprake van een matige alcoholonthouding en kunnen de controles minder intensief (elke 6 uur) plaatsvinden. Er blijft wel een indicatie voor medicatie (bijvoorbeeld 15 mg chloordiazepoxide, 5 mg diazepam of 1 mg lorazepam).
    - Bij een CIWA-Ar score < 8 is er sprake van lichte alcoholonthouding en is geen aanvullende medicatie noodzakelijk. Indien de CIWA-Ar score 3 keer < 8 is, dan kunnen de controles gestaakt worden.

De NHG standaard *Problematisch alcoholgebruik* van het Nederlands Huisartsen Genootschap (Boomsma et al., 2014) wijkt op enkele punten af van de adviezen in de richtlijn detoxificatie van psychoactieve stoffen. Voor de farmacologische behandeling van onthoudingsverschijnselen wordt in de NHG-standaard eveneens behandeling met benzodiazepinen aanbevolen voor de behandeling van alcoholonthoudingsverschijnselen, waarbij wordt gesteld dat er geen verschillen zijn gevonden in effectiviteit tussen de verschillende

benzodiazepines (Amato, Minozzi, Davoli, 2011). De NHG-standaard geeft echter – op basis van farmacokinetiek en praktijkervaring – de voorkeur aan lorazepam of indien langere sedatie gewenst een langwerkende benzodiazepine zoals diazepam of chloordiazepoxide.

De NHG-standaard vermeldt specifiek de volgende aanbevelingen:

- Bij lichte onthoudingsverschijnselen is er geen noodzaak voor medicamenteuze behandeling.
- Bij (matig) ernstige onthoudingsverschijnselen is er een indicatie voor medicamenteuze behandeling.
- De medicamenteuze behandeling van onthoudingsverschijnselen bestaat uit:
    - lorazepam 3 dd 1 mg (indien nodig verhogen naar 3 dd 2,5 mg) of indien langduriger sedatie gewenst is een langwerkende benzodiazepine zoals diazepam 4dd 10mg of chloordiazepoxide 4 dd 25 mg.
    - bij ouderen (arbitrair > 65 jaar) of patiënten met een leverfunctiestoornis: lorazepam 3 dd 1 mg
    - indien directe werking is vereist of orale medicatie niet mogelijk is: midazolam 5 mg intramusculair of nasaal
    - bij een insult: diazepam 10 mg rectiole, of midazolam 10mg nasaal zie ook het NHG-formularium
- Controles:
    - meet bij elke controle bloeddruk, hartritme en temperatuur
    - controleer na 1 dag het effect van de medicijnen
    - controleer dagelijks zolang de onthoudingsverschijnselen matig ernstig zijn
    - start met afbouwen van de medicatie bij voldoende onderdrukking van de onthoudingsverschijnselen (doorgaans na 2 dagen): verlaag de dosering elke 2 dagen met 1 tablet
    - overweeg een verwijzing naar een gespecialiseerde instelling bij onvoldoende onderdrukking van de onthoudingsverschijnselen.

Thiamine en andere supplementen
Door het alcoholgebruik en/of gebrekkig voedingspatroon kan een thiamine-deficiëntie (vitamine B1) ontstaan die kan leiden tot een Wernicke encefalopathie. Deze complicatie kan zich manifesteren bij het staken of drastisch verminderen van het alcoholgebruik en kan worden voorkómen door thiaminesuppletie. Een Wernicke encefalopathie kenmerkt zicht door de combinatie van oogbewegingsstoornissen, loopstoornissen en verwardheid. Echter, de diagnose Wernicke encefalopathie wordt klinisch vaak gemist doordat een Wernicke slechts in de minderheid van de gevallen met deze combinatie presenteert. Diagnostiek naar Wernicke encefalopathie is daarom geoperationaliseerd conform de Caine criteria, met een sensitiviteit van 85% (Caine et al., 1997):

- Voedingstekort/ onvolwaardig dieet gedurende enkele weken
- Oogbewegingsstoornis
- Cerebellaire dysfunctie (loopstoornis)
- Cognitieve stoornis: een veranderde mentale staat (actuele of recente desoriëntatie, slaperigheid/ coma, niet toe te schrijven aan alcoholintoxicatie en verwardheid) of geheugenstoornis.

Eén aanwezig criterium vertaalt zich in een verhoogd risico op Wernicke encefalopathie, bij twee aanwezige criteria kan gesproken worden over verdenking op Wernicke encefalopathie (Pitel et al. Neuropsychopharmacology, 2011 en Caine, 1997).

Volgens de NHG-standaard is thiaminesuppletie geïndiceerd bij (een vermoeden op) een insufficiënt dieet bij problematisch alcoholgebruik en tijdens alcoholontwenning. Bij een verdenking op Wernicke-encefalopathie conform Caine criteria is verwijzing voor een intraveneuze behandeling met een hoge dosis thiamine aangewezen. Gezien het risico op onder-diagnostiek, dient brede toepassing van thiamine-suppletie bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol te worden overwogen.

De Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen (Dijkstra et al. (Red.), 2017) vermeldt de volgende aanbevelingen:

1. Toediening van parenterale thiamine is essentieel vooraf aan de herstart van opname van koolhydraten na een periode van ondervoeding. Het is van belang er rekening mee te houden dat na herstart van de opname van koolhydraten refeeding syndroom kan optreden, waarop de patiënt gemonitord moet worden.
2. Het is belangrijk niet te wachten met het verstrekken van thiaminesuppletie op een bepaalde lage bloed-alcoholwaarde of uitslagen van bloedonderzoeken. Er dient gestart te worden met thiaminesuppletie alvorens de patiënt glucose te eten of drinken krijgt. Een normaal eetpatroon kan gestart worden direct na toediening van thiamine. Indien sprake is van hypoglykemie dient thiamine tegelijkertijd met de glucose gesuppleerd te worden (Schabelman, Kuo; J Emerg Med 2012 Apr;42(4):488-94. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.076).
3. Bij een verhoogd risico op een Wernicke encefalopathie (één positief Caine criterium) wordt gestart met thiamine 250mg intramusculair of intraveneus gedurende vijf dagen, in combinatie met eenmaal daags oraal vitamine-B-complex-forte en 500 mg vitamine C. Hierna volgt orale thiaminesuppletie, bij voorkeur tweemaal daags 50mg, gedurende zes weken tot drie maanden.
4. Bij een verdenking op een Wernicke encephalopathie (twee positieve Caine criteria) wordt gedurende drie tot vijf dagen een behandeling met driemaal daags 500 mg thiamine intraveneus (langzaam, in 100 ml fysiologisch zout) gegeven in combinatie met (driemaal daags oraal) vitamine-B-complex-forte en 500 mg vitamine C. Eventueel kan overwogen worden deze dosering intramusculair toe te dienen. Nadeel hiervan is dat de dikte en hoeveelheid van de injectievloeistof lokaal ongemak kan veroorzaken. De thiamine behandeling wordt gevolgd door eenmaal daags 250 mg intraveneus (of intramusculair) thiamine totdat geen vooruitgang meer wordt gezien, gevolgd door orale thiaminesuppletie, bij voorkeur tweemaal daags 50mg, gedurende zes weken tot drie maanden.
5. Het is van belang vitamine B-complex niet langer dan een maand te verstrekken, omdat bij langer durend gebruik pyridoxine kan stapelen tot toxische niveaus.
6. Geef vanaf het moment van opname de patiënt (preventief) niet alleen water, maar wissel dit af met zout water of bouillon. Het is aan te raden om de elektrolytenbalans te monitoren en zonodig te corrigeren, in het bijzonder het natriumgehalte.
7. Zorg bij lichamelijke klachten aanvullend voor bloedafname met voorrang/cito, zodat een elektrolyten verschuiving vastgesteld en gecorrigeerd kan worden.

Setting: ambulante of klinische detoxificatie van alcohol

Uitgangsvraag: Wanneer is ambulante dan wel klinische detoxificatie aangewezen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

De volgende aanbevelingen zijn overgenomen uit hoofdstuk 6 van de*Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen* (Dijkstra et al. (Red.), 2017) en de NHG standaard *Problematisch alcoholgebruik* (Boomsma et al., 2014):

1. Bij milde tot matige onthoudingsverschijnselen en indien er geen indicatie is voor klinische detoxificatie kan alcoholdetoxificatie in de eerste lijn plaatsvinden. Consulteer bij twijfel iemand met voldoende expertise op het gebied van detoxificatie voor advies.
2. Bij de bepaling van de setting dient het uitgangspunt te zijn ambulant als het kan, intramuraal als het moet vanwege somatische, psychiatrische of sociale comorbiditeit.
3. Milde tot matige onthoudingssymptomen kunnen ambulant behandeld worden. Intramurale detoxificatie is aangewezen bij patiënten met een ernstige vorm van afhankelijkheid, ernstige psychiatrische en/of somatische comorbiditeit, co-gebruik van andere sedativa (waaronder benzodiazepinen of GHB), leerstoornis of cognitieve beperking, insult of delier in de voorgeschiedenis.
4. Bij mensen zonder steunsysteem wordt eerder een intramurale detoxificatie geïndiceerd.
5. Bij ernstige neurologische aandoeningen (waaronder het syndroom van Wernicke en het osmotische demyelinisatie syndroom) dient de patiënt terstond verwezen te worden naar een ziekenhuis voor nadere diagnostiek en behandeling.
6. Het is van belang de patiënt te verwijzen naar een algemeen ziekenhuis bij een plasma Na < 122 mmol per liter in verband met het risico op osmotisch demyelinisatiesyndroom.

Specifieke doelgroepen

Vrouwen

Uit een review van Devaud, Risinger, & Selvage (2006) komt naar voren dat vrouwen minder en minder ernstige onthoudingsverschijnselen ervaren dan mannen. In een uitgebreide meta-analyse naar voorspellers van de ontwikkeling van een ernstig alcoholonthoudingssydroom is dit sekseverschil echter niet gevonden (Goodson, Clark, & Douglas, 2014; Hallers-Haalboom, Langeland, Kunst & Bekker, 2017). Wat betreft de behandeling van onthoudingsverschijnselen bij vrouwen met een stoornis in het gebruik van alcohol concluderen Hallers-Haalboom en collega's (2017) op basis van een uitgebreide literatuurstudie dat het onduidelijk is of medicijnen voor het behandelen van onthoudingsverschijnselen even effectief zijn voor mannen als vrouwen. Dit is vooral toe te schrijven aan het verhoudingsgewijs lage percentage vrouwen in onderzoek naar farmacotherapie bij stoornissen in het gebruik van alcohol, naast andere methodologische tekortkomingen, zoals het onvoldoende bestuderen van eventuele variaties op grond van de maandelijkse

hormonale cyclus bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Zo is in het onderzoek naar benzodiazepines maar 3% van de patiënten vrouw en in onderzoek naar anticonvulsiva was dit 13% (Hallers-Haalboom et al., 2017). Op basis hiervan kunnen geen specifieke aanbevelingen voor vrouwen worden gedaan.

Ouderen
Voor de behandeling van onthoudingsverschijnselen bij ouderen hebben kortwerkende benzodiazepinen, zonder actieve metabolieten (oxazepam en lorazepam) de voorkeur (Dijkstra et al., 2017). Vanwege de grote kans op rebound verschijnselen bij kortwerkende benzodiazepinen wordt bij ouderen een langzame stapsgewijze afbouw aanbevolen. Bovendien dient er bij ouderen aandacht te zijn voor vaak aanwezige comorbiditeit en polyfarmacie.

Jongeren
De richtlijn van de NHS (2011) adviseert onder de 16 jaar een indicatie voor intramurale detoxificatie. Verder wordt detoxificatie met benzodiazepinen zoals gebruikelijk geadviseerd (Dijkstra et al., 2017).

Zwangerschap
Bij zwangerschap dient alcoholgebruik te worden gestaakt vanwege de risico's op aangeboren afwijkingen bij de foetus, zoals foetaal alcohol syndroom (FAS) (Heberlein et al., 2012; Dijkstra et al., 2017). Wanneer er bij het abrupt stoppen van langdurig overmatig alcoholgebruik onthoudingsverschijnselen ontstaan, kan dit leiden tot verhoogde stress wat nadelig is voor zowel moeder als foetus vanwege hypercortisolisme (Heberlein et a;., 2012; Thibaut et al., 2019). Ook kan er bij de moeder sprake zijn van verhoogde bloeddruk door autonome dysregulatie, waardoor de doorstroming van de placenta vermindert. Vanwege deze risico's wordt bij zwangere vrouwen met alcoholonthoudingsverschijnselen een zorgvuldige intensieve behandeling in een klinische setting geadviseerd zodat beleid sneller kan worden aangepast bij hevige onthoudingsverschijnselen (DeVido et al. 2015; Dijkstra et al., 2017). Voor de behandeling van onthoudingsverschijnselen bij zwangerschap worden benzodiazepinen als 1e keus aanbevolen. Benzodiazepinen zijn niet teratogeen en relatief veilig, maar in de laatste weken van de zwangerschap bestaat het risico op onthoudingsklachten of floppy infant syndrome bij de pasgeborene. Tot slot kan er door overmatig alcoholgebruik sprake zijn van een ontregeld eetpatroon en is voldoende inname van vitamine C voor de opname van foliumzuur tijdens de zwangerschap van extra belang (Dijkstra et al., 2017). Tevens moet men bedacht zijn op optreden van foetaal alcohol syndroom (FAS) bij het pasgeboren kind.

Zoeken en selecteren

Voor het in kaart brengen van de evidentie voor behandeling van intoxicatie/overdosering en detoxificatie is geen systematische literatuurstudie uitgevoerd, maar zijn aanbevelingen overgenomen uit de *Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen. Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren* (Dijkstra et al. (Red.), 2017), de *NHG standaard Problematisch alcoholgebruik* van het Nederlands Huisartsen Genootschap (Boomsma et al., 2014), de eerder verschenen *MDR alcohol* (NVVP, 2009)[2] en de richtlijn Acute neurologie, hoofdstuk Acute neurologie bij alcoholgebruik (NVN, 2015).

[2] Per onderzoeksvraag is aanvullend literatuuronderzoek verricht naar relevante publicaties die na 2017 zijn verschenen. Ook zijn recente internationale richtlijnen geraadpleegd zoals: de Amerikaanse richtlijn voor behandeling van alcoholonthouding (American Society of Addiction Management (ASAM), 2020), de Canadese richtlijn over alcoholstoornissen bij ouderen (Canadian Coalition for Seniors Mental Health (CCSMH),

2019; Butt et al., 2020), een Italiaans position paper over diagnose en behandeling van alcoholintoxicatie en onthouding van the Italian Society on Alcohol (Caputo et al., 2020) en een internationale praktische richtlijn voor behandeling van alcoholstoornissen bij zwangere vrouwen (the International Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry and the International Association for Women's Mental Health; Thibaut et al., 2019).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Amato L, Minozzi S, Davoli M. (2011). Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Cochrane Database Syst Rev;CD008537.
American Society of Addiction Medicine (2020). The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management, geraadpleegd op 10 december 2020: https://www.asam.org/docs/default-source/quality-science/the_asam_clinical_practice_guideline_on_alcohol-1.pdf
Boomsma, L. J., Drost, I. M., Larsen, I. M., Luijkx, J. J. H. M., Meerkerk, G. J., Valken, N., ... & Sijbom, M. (2014). NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik (derde herziening). Geraadpleegd op 10 december 2020 van: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/problematisch-alcoholgebruik
Butt, P. R., White-Campbell, M., Canham, S., Dowsett Johnston, A., Indome, E. O., Purcell, B., Tung, J. (2020). Canadian guidelines on alcohol use disorder among older adults. Canadian Geriatrics Journal, 23(1), 143-148.
Caine, D., Halliday, G. M., Kril, J. J., & Harper, C. G. (1997). Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 62(1), 51-60.
Caputo, F., Agabio, R., Vignoli, T., Patussi, V., Fanucchi, T., Cimarosti, P., ... & Mioni, D. (2019). Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: Position paper of the Italian Society on Alcohol. Internal and Emergency Medicine, 14(1), 143-160.
Devaud, L. L., Risinger, F. O., & Selvage, D. (2006). Impact of the hormonal milieu on the neurobiology of alcohol dependence and withdrawal. The Journal of General Psychology, 133(4), 337-356.
DeVido, J., Bogunovic, O., & Weiss, R. D. (2015). Alcohol use disorders in pregnancy. Harvard Review of Psychiatry, 23(2), 112.
Dijkstra, B., Van Oort, M., Schellekens, A., De Haan, H., & De Jong, C. (Red.) (2017). Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen. Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren. Amersfoort: Stichting Resultaten Scoren. Utrecht: Perspectief Uitgevers.
Goodson, C. M., Clark, B. J., & Douglas, I. S. (2014). Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta?analysis. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38(10), 2664-2677.
Hallers-Haalboom, E. T., Langeland, W., Kunst, L. E., & Bekker, M. H. J. (2017). Sekse en gender bij problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol. Alliantie Gender & Gezondheid. Tilburg University.
Heberlein, A., Leggio, L., Stichtenoth, D., & Thomas, H. (2012). The treatment of alcohol and opioid dependence in pregnant women. Current Opinion in Psychiatry, 25(6), 559.
Jong, De, C. A. J., Hoek, A. van. (2001) Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised (CIWA-Ar). CIWA-Ar.PDF (trimbos.nl)
Khan A, Levy P, DeHorn S, Miller W, Compton S. Predictors of mortality in patients with delirium tremens. Acad Emerg Med. 2008 Aug;15(8):788-90.
Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (2009) Multidisciplinaire richtlijn stoornissen in het gebruik van alcohol: richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. Utrecht: Trimbos-instituut
Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome.

Neuropsychopharmacology. 2011 Feb;36(3):580-8. doi: 10.1038/npp.2010.189.
Pruckner, N., Baumgartner, J., Hinterbuchinger, B., Glahn, A., Vyssoki, S., & Vyssoki, B. (2019). Thiamine substitution in alcohol use disorder: a narrative review of medical guidelines. European Addiction Research, 25(3), 103-110.
Thibaut, F., Chagraoui, A., Buckley, L., Gressier, F., Labad, J., Lamy, S., ... & Soyka, M. (2019). WFSBP and IAWMH guidelines for the treatment of alcohol use disorders in pregnant women. The World Journal of Biological Psychiatry, 20(1), 17-50.
Valkenberg, H., Nijman, S., (2019). Alcoholvergiftigingen en ongevallen met alcohol. SEH-bezoeken 2018. Rapport 836, Projectnummer 20.0274. Amsterdam VeiligheidNL. Geraadpleegd op 10 december 2020 van: https://www.veiligheid.nl/organisatie/publicaties/rapport-alcoholvergiftigingen-en-ongevallen-met-alcohol

Farmacologische behandelingen van stoornissen in het gebruik van alcohol

Uitgangsvraag

Wat is bekend over de vraag welke farmacologische behandeling de voorkeur heeft bij welke (subgroep(en)) patiënten met een SGA en voor welk behandeldoel?

Wat is de effectiviteit en veiligheid van farmacologische behandelingen van patiënten met een SGA?

Wat is bekend over de effectiviteit van gecombineerde farmacologische behandelingen (polyfarmacie) van een SGA?

Wat zijn de meest recente bevindingen omtrent farmacogenetisch onderzoek bij een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wat is bekend over de effectiviteit van gecombineerde farmacologische behandelingen van een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wat is de effectiviteit van antidepressiva in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Aanbeveling

Op basis van de conclusies uit de wetenschappelijke literatuur en praktijkoverwegingen komt de werkgroep tot de volgende aanbevelingen.

1. Bij alle volwassen patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (SGA) dient medicamenteuze behandeling te worden aangeboden, in combinatie met een evidence-based psychologische behandeling en/of gestructureerde medische begeleiding ('medication management').

2. Wees terughoudend met op alcohol gerichte medicamenteuze behandeling van jongeren met een SGA.

3. Voorafgaand aan de keuze van de medicamenteuze behandeling dienen behandelaar en patiënt tot een gemeenschappelijk behandeldoel (abstinentie, minder drinken) te komen.

4. De keuze voor een specifieke bewezen effectieve farmacologische behandeling dient in samenspraak met de patiënt tot stand te komen.

5. Bij het doel abstinentie van alcohol
    a. dienen disulfiram, acamprosaat en naltrexon als farmacologische behandeling aangeboden te worden.
    b. is disulfiram *met ondersteuning bij inname* eerste keuze.
    c. indien disulfiram, acamprosaat en/of naltrexon niet effectief gebleken zijn, dient topiramaat als behandeling aangeboden te worden.
    d. indien topiramaat evenmin effectief gebleken is, kan baclofen als behandeling overwogen worden (monitor op misbruik baclofen en interactie tussen baclofen en doorgaand alcoholgebruik).

6. Bij het doel minder drinken van alcohol dienen
    a. naltrexon en nalmefeen als behandeling aangeboden te worden.
    b. indien naltrexon of nalmefeen niet effectief gebleken zijn, dient topiramaat als behandeling aangeboden te worden.
    c. indien topiramaat evenmin effectief gebleken is, kan gabapentine als behandeling overwogen worden (monitor op misbruik gabapentine en interactie tussen gabapentine en doorgaand alcoholgebruik).

7. Wees terughoudend met een gecombineerde farmacologische behandeling gericht op de SGA.

8. Andere farmacologische interventies gericht op de behandeling van SGA worden ontraden.

9. Het is aan te bevelen om 4-6 weken na het bereiken van de beoogde dosering het effect van farmacotherapie met de patiënt te evalueren en de behandeling zo nodig aan te passen.

10. Het is aan te bevelen om bij succesvolle farmacologische behandeling deze behandeling in overleg met de patiënt ten minste 6 tot 12 maanden voort te zetten.

Overwegingen

Artsen uit de werkgroep zijn van mening dat alle patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (SGA) die in de tweede lijn worden behandeld een medicamenteuze behandeling aangeboden dienen te krijgen en bij voorkeur in combinatie met een psychosociale behandeling. Ook ervaringsdeskundigen zien de inzet van een medicamenteuze behandeling als steun bij de behandeling van een SGA.

Artsen en ervaringsdeskundigen zijn het erover eens dat via gemeenschappelijke besluitvorming een gezamenlijk behandeldoel voor het toepassen van farmacotherapie moet worden geformuleerd en dat dit zal leiden tot betere therapietrouw en meer kans op het halen van het gestelde doel. De doelen die hierbij onderscheiden kunnen worden zijn: volledige abstinentie of minder drinken. Volledige abstinentie heeft als behandeldoel in eerste instantie altijd de voorkeur. Wanneer een behandeldoel niet als reëel wordt ingeschat door een voorschrijver, bijvoorbeeld bij een wens tot gecontroleerd gebruik bij een patiënt die in het verleden meerdere onsuccesvolle pogingen heeft verricht om dit te bereiken, kunnen motiverende gesprekstechnieken ingezet worden om tot een realistisch behandeldoel te komen. Een behandeldoel kan ook tijdens de behandeling veranderd worden als het oorspronkelijke doel niet meer geschikt geacht wordt of een beter behandeldoel in zicht komt.

Artsen zijn het erover eens dat farmacotherapie altijd moet plaatsvinden in de context van goede 'medication management' met aandacht voor uitleg over de werking, monitoring van mogelijke bijwerkingen en stimulering van therapietrouw. In de praktijk wordt er gezien dat er niet altijd een snelle monitoring is van effecten en bijwerkingen van de gestarte medicatie. Extra monitoring van de patiënt, door controle twee keer per week in de eerste weken na het starten van de medicatie, kan het vroegtijdig staken van deze medicatie voorkomen. Ervaringsdeskundigen onderschrijven het belang van het regelmatig monitoren en bijsturen van de medicatie door korte evaluatiegesprekken, eventueel middels een telefonisch contact of via e-health.

De werkgroep meent dat de keuze voor een bepaald medicijn alleen plaats kan vinden na uitleg over de werking, effectiviteit, bijwerkingen en voor- en nadelen. De arts en patiënt bespreken de mogelijkheden van inzet van verschillende medicijnen bij een behandeldoel, waarbij een gericht advies wordt uitgebracht rekening houdend met specifieke patiëntkenmerken, te verwachten bijwerkingen en contra-indicaties. Speciale aandacht dient daarbij besteed te worden aan de mogelijke interactie van (voortgaand) alcoholgebruik en de anti-alcohol medicatie.

Geregistreerde middelen zijn eerste keuze en topiramaat is in het algemeen een middel van tweede keuze. Professionals in de werkgroep zijn het erover eens dat het in uitzonderlijke gevallen mogelijk is om als tweede of derde keuze een ander (off-label) middel dan topiramaat voor te schrijven (baclofen of gabapentine). Dit dient bij voorkeur te worden toegepast als alle andere middelen hebben gefaald en hierbij wordt de situatie besproken met de patiënt en worden de specifieke overwegingen genoteerd in het patiëntendossier.

Professionals zijn het erover eens dat in uitzonderlijke gevallen een combinatie van medicijnen met een verschillend werkingsmechanisme kan worden toegepast. Een voorbeeld daarvan is disulfiram met een middel dat zuchtremmend werkt (bijvoorbeeld acamprosaat). Dit wordt toegepast om het risico op terugval vanuit twee verschillende werkingsmechanismen te reduceren en kan worden ingezet om riskante momenten te overbruggen.

Professionals zijn het erover eens dat het moment van stoppen met medicatie aan het eind van de behandeling in overleg met de patiënt wordt bepaald en dit te baseren op de effectiviteit, bijwerkingen bij de patiënt en risico op terugval na het stoppen met de medicatie.

De werkgroep is het erover eens dat de eerste twee weken van het gebruik van nieuwe medicatie ter voorkoming van terugval of voor behoud van abstinentie kritisch zijn voor het slagen van de behandeling. Op basis van praktijkervaring vinden professionals in die periode twee contactmomenten per week aanbevolen, gericht op monitoring van eventuele bijwerkingen en motivatie gericht op therapietrouw en voorkomen van drop-out.

Het is van belang om het effect van de farmacotherapie ook na deze eerste periode regelmatig te evalueren. Als er 4-6 weken na bereiken van de beoogde dosering van de medicatie geen duidelijk of voldoende effect wordt bemerkt en de dosering kan niet verder worden verhoogd, kan in overleg met de patiënt worden besloten om andere medicatie te starten. Als er na het starten van de medicatie onverdraaglijke, niet voorbijgaande bijwerkingen optreden kan binnen 1-2 weken worden besloten om andere medicatie te starten.

Als een farmacologische behandeling succesvol is wordt samen met de patiënt een termijn van gebruik vastgelegd. In de praktijk gaat dat meestal om een termijn van 6 tot 12 maanden. Hierna wordt met de patiënt geëvalueerd of continuering van de medicatie geïndiceerd is of dat de medicatie kan worden afgebouwd of gestaakt. In de praktijk hebben sommige patiënten baat bij langdurig gebruik van medicatie ter ondersteuning bij hun herstelproces. Bij continuering van medicatie wordt nogmaals een termijn vastgesteld waarop geëvalueerd wordt.

De werkgroep meent dat veel patiënten bij het gebruik van disulfiram steun ervaren omdat ze niet kúnnen drinken vanwege de dreiging van de disulfiram-alcohol reactie . Hierbij dient te worden opgemerkt dat dit middel altijd als ondersteuning wordt aanbevolen en niet vanuit de “straffende” werking van het middel. Professionals zijn van mening dat disulfiram als eerste middel kan worden ingezet als de patiënt ervoor gemotiveerd is, en als er aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- Disulfiram kan het beste ingenomen kan worden in aanwezigheid van een betrokken derde, zoals familie, een vriend of een behandelaar. In individuele gevallen kan hier echter van afgeweken worden, bijvoorbeeld op verzoek van de patiënt, bij voldoende motivatie of als inname onder toezicht niet goed mogelijk is.
- De werkgroep meent dat het voorschrijven van disulfiram als verplichte zorg niet effectief is.
- Voorafgaand aan de behandeling met disulfiram dient de cardiovasculaire voorgeschiedenis in kaart gebracht te worden en moet worden uitgesloten dat er sprake is van een ernstige leverziekte. Als er mogelijk sprake is van hart- of leverproblemen, wordt geadviseerd vooraf te overleggen met respectievelijk de cardioloog of internist/MDL arts.
- De patiënt dient gewezen te worden op het risico van een disulfiram-alcohol reactie, ook bij inname of gebruik van kleine hoeveelheden alcohol.
- Terughoudendheid ten aanzien van het voorschrijven van disulfiram is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis of een familiaire belasting met psychose wegens de zeldzame bijwerking ‘psychose door disulfiram’ (met name bij hoge doseringen disulfiram). Bij op antipsychotica gestabiliseerde patiënten kan disulfiram veilig voorgeschreven worden.
- In de praktijk wordt gezien dat bij sommige patiënten ook een lage dosis van disulfiram effectief is, bijvoorbeeld 3 maal per week 125mg.
- Terughoudendheid is geboden bij patiënten waarbij te verwachten is dat ze de gevolgen van de disulfiram-alcohol reactie niet voldoende kunnen overzien (bijvoorbeeld mensen met een verstandelijke beperking of cognitieve stoornissen). Als toch wordt besloten om dit voor te schrijven bij deze groep, kan een lage dosis worden overwogen.
- Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het feit dat de disulfiram-alcohol reactie na het staken van het gebruik van disulfiram nog enige tijd aanwezig blijft.

Professionals zijn van mening dat naltrexon het beste in een dosis van 50mg per dag kan worden voorgeschreven. Er kan met een lagere dosis gestart worden in geval van bijwerkingen. Artsen dienen de patiënt een document mee te geven waarin het gebruik van naltrexon is vastgelegd, zodat bekend is dat opioïde pijnstillers mogelijk minder werkzaam zijn als deze worden toegediend, bijvoorbeeld in spoedeisende situaties waarbij de patiënt het gebruik niet zelf kan aangeven. Er is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

In de praktijk blijkt dat topiramaat ook bij lagere doseringen (bij 50 tot 150mg) dan de beschreven effectieve dosering (200-300mg per dag) gunstige effecten kan hebben bij de behandeling van een SGA. Topiramaat wordt gestart in een dosis van 25mg per dag, bij voorkeur in de avond. Vervolgens kan de dosering topiramaat op geleide van klinisch effect en bijwerkingen opgehoogd worden met 25-50mg per 5 á 7 dagen. Bij een hoge begindosis of snelle verhogingen worden vaker bijwerkingen gerapporteerd. Dit benadrukt de noodzaak van rustig opbouwen van deze medicatie. In een klinische setting kan de opbouw mogelijk sneller plaatsvinden dan in een ambulante setting vanwege betere mogelijkheden tot monitoring. De patiënt dient

geïnformeerd te worden over het off-label gebruik van het middel en de mogelijke bijwerkingen.

Uit de recente literatuur blijkt dat er enige aanwijzingen zijn voor de effectiviteit van baclofen bij de behandeling van een SGA. In de praktijk is gebleken dat patiënten vragen naar baclofen. In de praktijk wordt bij hogere doses vaak sedatie geobserveerd. Dit effect wordt door sommige patiënten als prettig ervaren. Professionals zijn het erover eens dat er bij het gebruik van baclofen gewaakt moet worden voor overmatige sedatie als de patiënt nog niet volledig abstinent is. Bij het voorschrijven van baclofen dient in ieder geval rekening te worden gehouden met het risico op sedatie/ademdepressie bij te snelle opbouw. Veel professionals in Nederland houden een maximum van 100-120/dag om de vraag naar te hoge doses te vermijden. In de praktijk wordt soms afhankelijkheid van baclofen gezien. Bij te snelle afbouw of bij acuut staken is er een risico op ontwenning en insulten. De patiënt dient geïnformeerd te worden over het off-label gebruik van het middel en de mogelijke bijwerkingen.

Professionals zijn het erover eens dat – net als bij baclofen - er bij het gebruik van gabapentine gewaakt moet worden voor overmatige sedatie als de patiënt nog niet abstinent is. De patiënt dient geïnformeerd te worden over het off-label gebruik van het middel en de mogelijke bijwerkingen.

Professionals zijn het erover eens dat het in uitzonderlijke gevallen mogelijk is om als tweede of derde keuze een ander (off-label) middel dan topiramaat voor te schrijven (baclofen of gabapentine). Dit dient bij voorkeur te worden toegepast als alle andere middelen hebben gefaald en hierbij wordt de situatie besproken met de patiënt en worden de specifieke overwegingen genoteerd in het patiëntendossier.

Onderbouwing

Conclusies

Conclusies Farmacotherapie met geautoriseerde medicijnen

Conclusies Acamprosaat

Acamprosaat is ten opzichte van placebo geassocieerd met een klein gunstig effect op het behouden van abstinentie van alcohol en een klein effect op het verminderen van het aantal drinkdagen. Omdat patiënten in vrijwel alle studies een psychologische behandeling kregen, gaat het hierbij om toegevoegde effecten. Er zijn geen aanwijzingen dat acamprosaat een gunstig effect heeft op het voorkómen van terugval in zwaar drinken, percentage zware drinkdagen, of aantal glazen per drinkdag. Gecontroleerde studies naar acamprosaat met een langere behandelduur dan 1 jaar ontbreken. Beslissingen over (langere) behandelduur en het al dan niet voortzetten van de behandeling dienen dus gebaseerd te zijn op de individuele behandelrespons, voorkeur van de patiënt en tolereerbaarheid van de medicatie (Reus et al., 2017). Acamprosaat is een veilig middel.

Op basis van de geraadpleegde meta-analyse en systematische review zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat acamprosaat bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol effectief is in het handhaven van abstinentie van alcohol en het verminderen van het aantal drinkdagen. De omvang van het effect is klein.

A1 Jonas et al. (2014); Reus et al. (2017)

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat acamprosaat niet effectief is in het verminderen van terugval in zwaar drinken, percentage zware drinkdagen, of aantal glazen per drinkdag.

A1 Jonas et al. (2014); Reus et al. (2017)

Niveau 2 Uit studies met directe vergelijkingen komen aanwijzingen dat acamprosaat en naltrexon niet verschillen in effectiviteit wat betreft het staken of verminderen van het alcoholgebruik.

A1 Jonas et al. (2014); Reus et al. (2017)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om acamprosaat 'preciezer' voor te kunnen schrijven op basis van patiëntkenmerken (zoals geslacht, leeftijdsgroep, XXX)

A2 Hallers-Haalboom et al. (2017)

B Niederhofer & Staffen (2003)

Conclusies Disulfiram

Samenvattend kan gesteld worden dat disulfiram effectief is in het handhaven van abstinentie van alcohol, maar alleen wanneer de medicatie met ondersteuning/supervisie wordt ingenomen. De omvang van het effect is in dat geval groot. In dubbelblinde trials is geen effect van disulfiram gevonden, maar gezien het werkingsmechanisme is een effect van disulfiram in een geblindeerde context ook niet te verwachten. Dat neemt niet weg dat het open-label karakter van de trials waarin disulfiram wél effectief was, bijdraagt aan het risico op bias in deze studies, en dat dit risico op bias ook los van het ontbreken van blindering in vrijwel alle onderzochte trials hoog was. Hierdoor is het effect van disulfiram in de trials waarschijnlijk overschat. Daarbij is van belang dat vrijwel alle trials naar disulfiram werden uitgevoerd in een tijd waarin lagere eisen dan tegenwoordig werden gesteld aan de methodologische kwaliteit van trials, en waarin het nog niet gebruikelijk was om een studieprotocol over voorgenomen onderzoek vast te leggen in een trialregister.

Op basis van de geraadpleegde meta-analyse en aanvullende literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat disulfiram bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol effectief is in het handhaven van abstinentie van alcohol, mits de medicatie met ondersteuning/supervisie wordt ingenomen.

A1 Skinner et al. (2014); Yoshimura et al. (2014)

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat disulfiram met ondersteunde inname voor patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol effectiever kan zijn dan naltrexon en acamprosaat in het behouden van abstinentie. Bij de vergelijking tussen disulfiram en naltrexon geldt dit ook voor adolescenten.

A1 Skinner et al. (2014)
B Niederhofer & Staffen (2003); De Sousa & De Sousa (2008); De Sousa (2014)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van disulfiram in vergelijking met topiramaat in het behouden van abstinentie.

A1 Skinner et al. (2014)
B De Sousa et al. (2008)

Niveau 3 Er is bij ouderen (>60 jaar) en bij vrouwen geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van disulfiram in het behouden van abstinentie in deze deelgroepen.

A1 Skinner et al. (2014)
A2 Hallers-Haalboom et al. (2017)
B De Sousa & Jagtap (2009)

Conclusies Naltrexon en nalmefeen

Op basis van de systematische literatuurreviews en meta-analyses van Jonas et al. (2014), Palpacuer et al. (2018) en Murphy et al. (2021), de later gepubliceerde studie van Miyata et al. (2019) en enkele andere onderzoeken en reviews zijn de volgende conclusies getrokken – waarbij onderscheid wordt gemaakt naar onderzoeken waarbij de patiënten reeds abstinent waren bij aanvang van de behandeling (Jonas et al., 2014) en onderzoeken waarbij de patiënten over het algemeen nog alcohol dronken en niet abstinent waren (Palpacuer et al., 2018):

Niveau 1 Het is aangetoond dat naltrexon (50 mg/dag, oraal) een klein effect heeft in het voorkomen van terugval, na abstinentie, in alcoholgebruik (zowel ongeacht de hoeveelheid als in *heavy drinking)* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Jonas et al. (2014)

Niveau 3 Er is enige aanwijzing dat naltrexon in andere doseringen (100 mg/dag, oraal) niet effectief is in het voorkomen van terugval, na abstinentie, in alcoholgebruik (zowel ongeacht de hoeveelheid als in *heavy drinking)* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Jonas et al. (2014)

Niveau 3 Er is enige aanwijzing dat een behandeling met herhaalde injecties met langwerkend naltrexon (380 mg) een klein positief effectief heeft op het reduceren van het aantal dagen waarop – 'fors' – alcohol wordt gedronken, maar niet op het bestendigen van abstinentie of het voorkomen van terugval in 'fors' drinken.

A1 Murphy et al. (2021)

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat naltrexon (50–100 mg/dag) niet effectief is in het bewerkstelligen van 'gecontroleerd' alcoholgebruik (zowel de totale alcohol consumptie als het aantal *heavy drinking days)* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol, die actueel alcohol drinken en niet eerst geabstineerd zijn.

A1 Palpacuer et al. (2018)

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat nalmefeen (*'as needed')* een klein effect heeft in het bewerkstelligen van 'gecontroleerd' alcoholgebruik (zowel de totale alcohol consumptie als het aantal *heavy drinking days)* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol, die actueel alcohol drinken en niet eerst geabstineerd zijn.

A1 Palpacuer et al. (2018)
A2 Miyata et al. (2019)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om naltrexon 'preciezer' voor te kunnen schrijven op basis van patiëntkarakteristieken (zoals geslacht, leeftijd, kenmerken van de (ernst van de) alcoholverslaving).

A2 Garbutt et al. (2014); Canidate et al. (2017); Hallers-Haalboom et al. (2017)
A2 O'Malley et al. (2007; 2015)

Niveau 2 Uit studies met directe vergelijkingen komen aanwijzingen dat naltrexon en acamprosaat niet verschillen in effectiviteit wat betreft het staken of verminderen van het alcoholgebruik.

A1 Jonas et al. (2014); Reus et al. (2017)

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat naltrexon minder effectief is dan disulfiram met ondersteunde inname voor patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol in het behouden van abstinentie. Dit geldt dit ook voor adolescenten.

A1 Skinner et al. (2014)
B De Sousa & De Sousa (2008); De Sousa (2014)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om uitspraken te doen over de effectiviteit van naltrexon ten opzichte van nefazodon, aripiprazol, topiramaat of gamma-hydroxyboterzuur in het verminderen van *'heavy drinking'* en het bevorderen van abstinentie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A2/B Kranzler et al. (2000) (nefazodon)
A2/B Martinotti et al. (2009) (aripiprazol)
B Baltieri et al. (2008); Flórez et al. (2008); Flórez et al. (2011) (topiramaat)
B Caputo et al., 2003; 2007 (gamma-hydroxyboterzuur)

Conclusies Farmacotherapie met tweede keus *off-label* medicijnen

Conclusies Topiramaat

Niveau 1 Het is aangetoond dat topiramaat (200-300 mg/dag) een klein tot medium effect heeft op het bevorderen van abstinentie en het verminderen van *'heavy drinking'* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A1 Pani et al. (2014); Blodgett et al. (2014); Reus et al. (2017)
A2 Kranzler et al. (2021)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om uitspraken te doen over de effectiviteit van topiramaat in lagere (< 150 mg/dag) doseringen in het bevorderen van abstinentie en het verminderen van *'heavy drinking'* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A1 Pani et al. (2014); Blodgett et al. (2014)
B Martinotti et al. (2014)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om uitspraken te doen over de effectiviteit van topiramaat ten opzichte van naltrexon, baclofen en disulfiram in het bevorderen van abstinentie en het verminderen van *'heavy drinking'* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
B Baltieri et al. (2008); Flórez et al. (2008); Flórez et al. (2011); De Sousa et al. (2008); Jose et al. (2019)
Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om topiramaat 'preciezer' voor te kunnen schrijven op basis van patiëntkenmerken (zoals geslacht en leeftijdsgroep)
A2 Hallers-Haalboom et al. (2017); Hammond (2016); Miranda & Treloar (2017); Squeglia et al. (2019)
B Miranda (2012)

Conclusies Baclofen

Vier meta-analyses van (vrijwel dezelfde) 12 tot 14 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies naar baclofen met in totaal 1128 tot 1522 patiënten laten grote verscheidenheid zien in onderzoeksopzet, patiëntkenmerken, onderzochte doses, behandelsetting, duur van de behandeling, additioneel aanbod van psychosociale behandeling en uitkomstmaten in de studies. Van alle onderzochte primaire uitkomstmaten die betrekking hebben op alcoholconsumptie was baclofen op slechts twee maten significant effectiever dan placebo: volledige abstinentie bij einde van de behandeling (effect in 2 meta-analyses: Pierce et al.; Rose & Jones; geen effect op deze uitkomstmaat in Minozzi et al.) en tijd tot terugval (1 meta-analyse: Pierce et al.), met voor beide een klein tot medium effect. In vrijwel alle analyses was de heterogeniteit van de bevindingen significant en substantieel.

De grote heterogeniteit in bevindingen suggereert dat het effect van baclofen op alcoholgebruik gemodereerd en/of gemedieerd zou kunnen worden door belangrijke andere factoren. In drie van de vier

meta-analyses gaven de auteurs echter aan dat subgroepanalyses niet mogelijk waren vanwege het kleine aantal trials in de analyses. Pierce et al. deden wél subgroepanalyses en vonden enige aanwijzing dat lage, maar niet hoge doses baclofen een significant effect hadden op de tijd tot terugval. Op de overige twee uitkomstmaten in Pierce et al. – percentage abstinente dagen en percentage abstinente patiënten bij einde behandeling – werd dit moderatie-effect niet gevonden. In een tweede subgroepanalyse vonden Pierce et al. enige aanwijzing dat de mate van alcoholgebruik op baseline het effect van baclofen modereert, met een groter effect van baclofen bij personen met een hogere baseline alcoholconsumptie. In de Cochrane meta-analyse van Minozzi et al. vonden de auteurs in een kwalitatieve analyse echter geen aanwijzingen voor een dergelijk moderatie-effect. Beide subgroepanalyses betreffen exploratieve post-hoc analyses, waarvan de bevindingen in prospectief onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit gerepliceerd zouden moeten worden.

Tot slot is van belang dat in twee van de vier meta-analyses (Pierce et al.; Bschor et al.) de (voorlopige) bevindingen uit de – terecht sterk bekritiseerde – Bacloville trial van Rigal et al. (2020) zijn meegenomen. Het is waarschijnlijk dat de inclusie van deze omvangrijke trial (N=320) heeft bijgedragen aan de heterogeniteit van de bevindingen. Dit probleem speelt ook in de meta-analyse van Agabio et al. (2021) naar de mogelijke invloed van angstsymptomen op de effectiviteit van baclofen. In post-hoc analyses vonden zij een effect van baclofen op het behouden van abstinentie bij patiënten met hoge angst, maar niet bij degenen met lage angst, maar het effect in de hoge angstgroep had betrekking op slechts 2 trials en werd sterk gedreven door één van deze trials: de Bacloville studie.

Op basis van de geraadpleegde meta-analyses van Minozzi et al. (2018), Pierce et al. (2018), Bschor et al. (2018) en Rose & Jones (2018) en enkele aanvullende studies kan worden geconstateerd dat er grote verschillen in onderzoeksopzet, patiëntkenmerken, behandelgerelateerde kenmerken en uitkomstmaten zijn, mede waardoor de uitkomsten sterke heterogeniteit vertonen (Bschor et al. (2018); Minozzi et al. (2018); Pierce et al. (2018); Rose & Jones (2018); Gupta et al. (2016); Naudet et al. (2020)).

Desondanks kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

Niveau 3 Er is enige aanwijzing dat baclofen (30-300 mg/dag) bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol effectief kan zijn in het bevorderen of behouden van abstinentie aan het einde van de behandeling.

A1 Pierce et al. (2018); Rose & Jones (2018)
D Naudet et al. (2020)

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat baclofen niet effectief is in het verminderen van zwaar drinken of op andere alcoholconsumptiematen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Bschor et al. (2018); Minozzi et al. (2018); Pierce et al. (2018); Rose & Jones (2018)
B Gupta et al. (2016)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over verschil in effectiviteit van baclofen tussen hoge versus lage doseringen baclofen, personen met hoge versus lage baseline alcoholconsumptie, personen met hoge versus lage baseline angst, of de invloed van andere onderzochte

moderatoren of mediatoren op het effect van behandeling met baclofen.

A1 Bschor et al. (2018); Minozzi et al. (2018); Pierce et al. (2018); Rose & Jones (2018); Agabio et al. (2021)

B Gupta et al. (2016)

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat baclofen (30-300 mg/dag) bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol niet effectief is in het verminderen van angst en depressie.

A1 Minozzi et al. (2018); Agabio et al. (2021)

Conclusies Gabapentine

Samenvattend kan worden gesteld dat Kranzler et al. (2019) – op basis van 7 RCTs met 730 deelnemers – op slechts één van de zes onderzochte uitkomstmaten (percentage *heavy drinking days)* een medium effect vonden (g=-0.64), waarbij tevens sprake was van grote heterogeniteit (^{2}=0.92), die niet kon worden verklaard uit de onderzochte moderatoren (dosering, proportie patiënten dat de behandeling voltooide of duur van de behandeling). In de later gepubliceerde studie van Anton et al. (2020) bleek gabapentine (1.200 mg/dag) effectief in het voorkomen van terugval in *heavy drinking* (primaire uitkomstmaat) onder patiënten die voorafgaand aan de behandeling 3 of meer dagen abstinent waren. Op basis hiervan zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3 Er is enige aanwijzing dat gabapentine (doseringen: 600–3.600 mg/dag) effectief is in het reduceren van *heavy drinking days* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Kranzler et al., 2019; Cheng et al., 2020

A2 Anton et al., 2020

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat gabapentine (doseringen: 600–3.600 mg/dag) niet effectief is in het bewerkstelligen van abstinentie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Kranzler et al., 2019; Cheng et al., 2020

A2 Anton et al., 2020

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over mogelijke verschillen in effectiviteit tussen lage en hogere doses gabapentine, noch over de mogelijke effectiviteit van gabapentine bij patiënten met ernstige alcoholonthoudingsverschijneselen (in vergelijking met patiënten met geen of minder ernstige onthoudingsverschijnselen).

A1 Kranzler et al., 2019

A2 Anton et al., 2020

Conclusies Varenicline

Op basis van de systematische literatuurreviews en meta-analyses van Gandhi et al. (2020) en Oon-arom et al.

(2019) die betrekking had op respectievelijk tien en negen gerandomiseerde studies en de later gepubliceerde studie van Miranda et al. (2020) zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 1 Het is aangetoond dat varenicline (2×1 mg/dag) niet effectief is in het reduceren van *heavy drinking* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol, noch in het bewerkstelligen van abstinentie van alcohol.
A1 Gandhi et al. (2020); Oon-arom et al. (2019)
A2/B Miranda et al. (2020)

Conclusies Carbamazepine / oxcarbazepine

Vanwege het ontbreken van placebogecontroleerde trials van voldoende omvang en de beperkte kwaliteit van de enige head-to-head trial naar carbamazepine/ oxcarbazepine bij volwassenen met een alcoholstoornis wordt geen conclusie geformuleerd over de effectiviteit van carbamazepine/ oxcarbazepine ten opzichte van placebo of actieve medicatie voor het bevorderen van abstinentie of het reduceren van *heavy drinking* bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik.

Conclusies Valproaat

De effectiviteit van valproaat voor de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol is in drie trials onderzocht. Twee van de drie trials werden beoordeeld met een hoog risico op bias (Pani et al., 2014; RoB 2). Een meta-analyse gebaseerd op de resultaten van deze drie trials laat geen robuuste effecten zien (Pani et al., 2014). Op basis van deze bevindingen wordt de volgende conclusie getrokken:

Niveau 3 Er is geen consistent bewijs om een uitspraak te doen over de effectiviteit van valproaat in het bevorderen van abstinentie en het verminderen van *'heavy drinking'* bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik.
A1 Pani et al. 2014

Conclusies Ondansetron

Voor de literatuurstudie naar de effectiviteit van ondansetron bij stoornissen in het gebruik van alcohol kwamen twee trials in aanmerking. Eén van deze trials is primair gericht op het moderatie-effect van polymorfismen in het het serotonine transporter 5-HTT gen en wordt besproken in paragraaf 4.4 'Farmacogenetica' van dit hoofdstuk. De andere trial werd beoordeeld met een hoog risico op bias. Tot slot werd één trial gevonden naar de effectiviteit van ondansetron voor de behandeling van stoornissen in

alcoholgebruik bij jongeren (Dawes et al., 2005). De studie voldoet echter niet aan de vooraf opgestelde inclusiecriteria en wordt daarom buiten beschouwing gelaten.

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om uitspraken te doen over de effectiviteit van ondansetron ten opzichte van placebo in het bevorderen van abstinentie en het verminderen van *'heavy drinking'* bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik.
B Jonas et al. (2014)

Conclusie Antipsychotica

Op basis van de geraadpleegde literatuur is de volgende conclusie getrokken:

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat de eerste generatie (klassieke) antipsychotica – amisulpride, flupentixol en tiapride – en de tweede generatie (atypische) antipsychotica – aripiprazol, olanzapine en quetiapine – niet effectief zijn in het voorkomen van terugval noch in het reduceren van *heavy drinking days* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol die ten minste één dag geen alcohol gedronken hadden.
A1 Kishi et al. (2013)
B Littlewood et al. (2015)

Conclusie Antidepressiva

Samenvattend kan worden gesteld (a) dat er geen aanwijzingen zijn dat antidepressiva effectief zijn in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol, en (b) dat er mogelijk nadelige effecten van antidepressiva zijn voor de meer problematische, *'early onset'* alcoholisten (Cloninger Type II; Babor's Type B) (zie ook: Reus et al., 2017).

Op basis van het voorgaande komen wij tot de volgende conclusie:

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat antidepressiva niet effectief zijn in de behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A1 Reus et al. (2017)
A2 Charney et al. (2015); Kranzler et al. (2011); Pettinati et al. (2001)
B Chick et al. (2004)

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat antidepressiva een ongunstig effect hebben bij de behandeling van *early onset,* meer problematische alcoholverslaafden (Cloninger's Type II; Babor's Type B).
A1 Reus et al. (2017)
A2 Kranzler et al. (2011); Pettinati et al. (2001)
B Chick et al. (2004)

Conclusie Anxiolytica / benzodiazepines

Samenvattend hebben de studies naar benzodiazepines die we in aanvullend literatuuronderzoek vonden geen betrekking op de effectiviteit van deze medicamenten in het bevorderen van abstinentie en verminderd alcoholgebruik maar op het behandelen van alcoholonthoudingsverschijnselen. Deze studies zijn vermoedelijk al in beschouwing genomen bij het tot stand komen van de *Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen. Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren* (Dijkstra et al. (Red.), 2017) en/of bieden onvoldoende aanleiding tot aanvullende conclusies en aanbevelingen.

Conclusies Prazosine / doxasozine

In de systematische literatuurreview en meta-analyse van Vanderkam et al. (2021) die betrekking had op zes gerandomiseerde studies werd geen effect gevonden op de belangrijkste uitkomstmaten: volledige abstinentie (RR=1.00; p=0.98) en het aantal *heavy drinking days* (SMD=-0.44; p=0.08). Ten aanzien van de niet significante daling in het aantal *heavy drinking days* is bovendien van belang dat slechts drie van de zes studies in de richting wezen dat prazosine/doxasozine effectiever zou kunnen zijn, en dat maar één van deze drie studies significant was (de kleine (n=41) studie van Haas-Koffler et al., 2017). Ten aanzien van het kleine effect van prazosine/doxazosine op het aantal dagen waarop alcohol werd gedronken (SMD=-0.32; p=0.01) dient de kanttekening geplaatst te worden dat weliswaar op één na alle studies in die richting wezen, maar slechts één kleine studie (n=34; Simpson et al., 2009) liet een significante daling zien. Het later gepubliceerde onderzoek van Sinha et al. (2021) geeft weliswaar enige indicatie dat prazosine mogelijk effectief is in het reduceren van het aantal *heavy drinking days,* maar dan uitsluitend onder patiënten met ernstiger onthoudingsverschijnselen, waarbij niet vooraf werd bepaald wanner hiervan sprake was.

Op basis van deze bevindingen zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat prazosine alsmede doxazosine (8–16 mg/dag) niet effectief zijn in het bewerkstelligen van abstinentie noch in het reduceren van het aantal dagen waarop 'fors' alcohol wordt gedronken.

A1 Vanderkam et al., 2021
A2 Sinha et al., 2021

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de mogelijke invloed van de ernst van onthoudingsverschijnselen op de effectiviteit van prazosine (of doxazosine) in het reduceren van het aantal dagen waarop ('fors') alcohol wordt gedronken.

A2 Sinha et al., 2021

Conclusies Natriumoxybaat / gamma-hydroxyboterzuur (GHB)

Op basis van de systematische literatuur review en meta-analyse van Leone et al. (2010) die betrekking had op 13 gerandomiseerde studies en de later gepubliceerde overzichtsstudie van Van den Brink et al. (2018) waarin twee niet in *peer reviewed* tijdschriften gepubliceerde studies zijn beschreven en waarin in een aantal post hoc subgroep analyses is uitgevoerd, zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van natriumoxybaat (ook bekend als: sodiumoxybaat, gamma-hydroxyboterzuur of GHB) in het bestendigen van abstinentie of het voorkomen van terugval in *heavy drinking* nadat abstinentie is bereikt.
A1 Leone et al., 2010
A2/B Van den Brink et al., 2018

Niveau 3 Er is vooralsnog geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van natriumoxybaat in de behandeling van volwassenen met een hoog tot zeer hoog niveau van alcoholgebruik die niet zelf in staat zijn om tot abstinentie te komen.
A2/B Van den Brink et al., 2018

Conclusie Psychedelica

Op basis van de systematische literatuurreview van Walsh et al. (2022), de meta-analyse van Krebs & Johansen (2012) en de trials van Dakwar (2020) en Grabski (2022) zijn de volgende conclusies getrokken:
Niveau 3 Er is enige aanwijzing dat LSD en ketamine effectief kunnen zijn in het bevorderen van abstinentie of het verminderen van heavy drinking days bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A1 Krebs et al., 2010
A2 Walsch et al., 2022; Dakwar et al., 2020
B Grabski et al., 2022

Niveau 3 Er is momenteel onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van MDMA en psilocybine in het bevorderen van abstinentie of het verminderen van *heavy drinking days* bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
B Sessa et al., 2019; Bogenschutz et al., 2015; 2018

Overige medicatie

Conclusie modafinil

Niveau 2 Er is enige aanwijzing dat modafinil niet effectief is in het bevorderen van abstinentie en het verminderen van alcoholgebruik bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A2 Joos et al. (2013)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van modafinil bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een lage response inhibitie.

A2 Joos et al. (2013)

Conclusie

Niveau 2 Er is enige aanwijzing dat glycine, trazodon en mecalamine niet effectief zijn in het bevorderen van abstinentie of het verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A2 de Bejczy et al. (2014) (Glycine)

A2 Friedman et al. (2008) (Trazadon)

A2 Petrakis et al. (2018) (Mecamylamine)

Conclusie

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van ifenprodil, nociceptine of samidorphan in het bevorderen van abstinentie of het verminderen van alcoholgebruik bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

B Sugaya et al. (2018) (Ifenprodil)

B Post et al. (2016) (Nociceptine)

B O'Malley, et al. (2018) (Samidorphan)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van metadoxine bij het bevorderen van abstinentie van alcoholgebruik bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol en ernstige hepatitis.

B Higuera-de la Tijera (2015)

Conclusies

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van benfotiamine, cyanamide, melatonine, onverzadigde (omega 3/6) vetzuren, odelepran (LY2196044) en pioglitazone bij het bevorderen van abstinentie of het verminderen van alcoholgebruik bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

B Manzardo et al. (2013) (Benfotiamine)

B Niederhofer et al. (2003); Tamai et al. (2000) (Cyanamide)

B Gendy, et al. (2020) (Melatonine)

B Wong et al. (2014) (Odelepran (LY2196044))

B Fogaça, et al. (2011) (Onverzadigde (omega 3/6) vetzuren)

B Schwandt et al. (2020) (Pioglitazone)

Conclusie Farmacogenetica

Conclusie Naltrexon

Er zijn meerdere systematische literatuurreviews en meta-analyses gepubliceerd naar het modererende effect van het OPRM1 gen op de effectiviteit van naltrexon bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (Chamorro et al., 2012; Jonas et al., 2014 en Hartwell et al., 2020). Na het verschijnen van de meta-analyse van Chamorro et al. (2012), die uitsluitend betrekking had op *post hoc* analyses van 4 RCTs en 2 cohortstudies, zijn twee RCTs gepubliceerd waarin het modererende effect van het OPRM1 gen op de effectiviteit van naltrexon bij de behandeling van alcoholverslaving *prospectief* werd onderzocht: Oslin et al. (2015) en Schacht et al. (2017). In beide prospectieve onderzoeken werd geen significant modererend effect van het OPRM1 gen gevonden op de effectiviteit van naltrexon op de primaire uitkomst terugval in *heavy drinking* (Oslin et al., 2015) of aantal *heavy drinking days* (Schacht et al., 2017), noch op één van de vier secundaire alcoholgerelateerde uitkomstmaten (Oslin et al., 2015).

In de meest recente meta-analyse van Hartwell et al. zijn 7 RCTs geïncludeerd; bovengenoemde 2 prospectieve onderzoeken en 5 RCTs waarin het modererende effect van het OPRM1 gen op de effectiviteit van naltrexon in *post hoc,* secundaire analyses werd onderzocht. In deze meta-analyse vonden Hartwell et al. (2020) op alle 5 alcoholgerelateerde uitkomstmaten geen aanwijzing (bij over het algemeen verwaarloosbare heterogeniteit) dat de effectiviteit van naltrexon – in vergelijking met placebo – bij de behandeling van alcohol-afhankelijke patiënten gemodereerd wordt door het G-allel (Asp40) polymorfisme op het OPRM1 gen.
Hartwell et al. (2020) geven een aantal mogelijke verklaringen voor het (teleurstellende) resultaat van hun meta-analyse. Zij wijzen tevens op toekomstige routes voor het preciseren van de behandeling van alcoholafhankelijke patiënten met naltrexon aan de hand van polymorfismen van het OPRM1 gen, zoals combinaties met andere genen of fenotypes (zie ook het commentaar van Agrawal & McCutcheon, 2020). Zo suggereert een *pre planned* secundaire analyse van het onderzoek van Schacht et al. (2017) een mogelijk aanvullend modererend effect van dopamine genen (DAT9; COMT) (Anton et al., 2020). Gegeven de huidige bevindingen en resultaten van hun meta-analyse, concluderen Hartwell et al. (2020: p. 1433) dat *"Asn40Asp SNP does not appear to be a useful candidate variant for predicting treatment response for the traits we evaluated, although its contribution to the development of substance use disorders remains to be fully elucidated."*
Samenvattend**:** Op basis van eerdere, *post hoc* analyses leek het OPRM1 gen een potentiële moderator van de effectiviteit van naltrexon bij het reduceren van het aantal *heavy drinking days*. Twee recente, *prospectieve* gerandomiseerde studies, waarbij deelnemers werden gestratificeerd naar OPRM1 polymorfisme (G-allel (Asp40) *vs.* homozygoot A-allel (ASN40)) konden geen modererend effect van het OPRM1 gen aantonen op de effectiviteit van naltrexon in het reduceren van *heavy drinking days,* in het voorkomen van terugval in 'fors' drinken of het bevorderen van abstinentie.

Hoewel niet kan worden uitgesloten dat toekomstig onderzoek laat zien dat het OPRM1 gen – eventueel in combinatie met andere genen en/of fenotypen – mogelijk toch een modererend effect heeft op de effectiviteit van naltrexon bij de behandeling van alcoholverslaving, komen wij tot de volgende conclusie:

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat er geen modererend effect is van het G-allel (Asp40) polymorfisme van het OPRM1 (rs1799971) gen (als enkelvoudig SNP) op de effectiviteit van naltrexon in het voorkomen van terugval in *heavy drinking* of het bewerkstelligen van abstinentie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Jonas et al. (2014); Hartwell et al. (2020)
A2 Oslin et al. (2015); Schacht et al. (2017)

Conclusies – Overige medicatie

Op basis van de literatuurreviews van Ragia & Manolopoulos (2017) en Zastrozhin et al. (2019) en aanvullend literatuuronderzoek zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3 Er is in prospectief onderzoek enige aanwijzing dat specifieke varianten van het serotonine transporter 5-HTT gen het effect van ondansetron vergeleken met placebo op alcoholconsumptie modereren bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A2 Johnson et al. (2011)

Niveau 2 Er is tot dusverre geen bewijs van voldoende kwaliteit in prospectief onderzoek om op basis van genotypering de effectiviteit van nalmefeen, acamprosaat, disulfiram, topiramaat of baclofen bij subgroepen patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol te verhogen.
A2 Ragia & Manolopoulos (2017); Zastrozhin et al. (2019)
B Mutschler et al. (2021); Morley et al. (2018); Kranzler et al. (2021)

Conclusies Polyfarmacie

Op basis van deze literatuur, aangevuld met RCTs die wij vonden in ons literatuuronderzoek, zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit over het combineren van **acamprosaat** en **naltrexon** om een uitspraak te doen over de mogelijke meerwaarde of nadelen van zo'n gecombineerde behandeling.
A1 Reus et al. (2017)
A2 Kiefer et al. (2003); Anton et al. (2006)
B Kiefer & Wiedemann, 2004; Feeney et al. (2006)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit over het combineren van **disulfiram** met acamprosaat of naltrexon om een uitspraak te doen over de mogelijke meerwaarde of nadelen van zo'n gecombineerde behandeling.
A2 Besson et al. (1998); Pettinati et al. (2008)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit over het combineren van **naltrexon** met sertraline, gabapentine, aripiprazol, quetiapine, ondansetron, meervoudig onverzadigde vetzuren of natriumoxybaat (GHB) om een uitspraak te doen over de mogelijke meerwaarde of nadelen van zo'n gecombineerde behandeling.
A2 Anton et al. (2011a; 2011b); Farren et al. (2009); Guardia et al. (2011); Johnson et al. (2000); O'Malley et al. (2008); Pettinati et al. (2010)

B Caputo et al. (2007); Fogaça et al. (2011); Stella et al. (2008)
C Caputo et al. (2016)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit over het combineren van **topiramaat** met aripiprazol om een uitspraak te doen over de mogelijke meerwaarde of nadelen van zo'n gecombineerde behandeling.
B Haass-Koffler et al. (2018)

Niveau 3 Er zijn vooralsnog geen eenduidige aanwijzingen dat andere combinaties van medicijnen (gabapentine + flumazinil) effectief zijn bij de behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A2 Anton et al. (2009)

Samenvatting literatuur

Zie het PDF-bestand 'Samenvatting literatuur Farmacologische behandelingen van stoornissen in het gebruik van alcohol' in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Referenties - Acamprosaat
Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A., Cisler, R. A., Cooper, D., et al. (2006). COMBINE Study Research Group: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA, 295(17), 2003-2017.
Baltieri, D. A., & De Andrade, A. G. (2004). Acamprosate in alcohol dependence: a randomized controlled efficacy study in a standard clinical setting. J Stud Alcohol 65(1), 136-139.
Berger, L., Fisher, M., Brondino, M., Bohn, M., Gwyther, R., et al. (2013) Efficacy of acamprosate for alcohol dependence in a family medicine setting in the United States: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Alcohol Clin Exp Res, 37(4), 668-674.
Besson, J., Aeby, F., Kasas, A., Lehert, P., & Potgieter, A. (1998). Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. Alcohol Clin Exp Res, 22(3), 573-579.
Chick, J., Howlett, H., Morgan, M. Y., & Ritson, B. (2000). United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. Alcohol Alcohol, 35(2), 176-187.
Feeney, G. G. X., Connor, J. P., Young, R., Tucker, J., & McPherson, A. (2006). Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: a single centres' experience with pharmacotherapy. Alcohol Alcohol, 41(3), 321-327.
Geerlings, P. J., Ansoms, C., & Van Den Brink, W. (1997). Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholics in the Netherlands, Belgium and Luxembourg. Eur Addict Res, 3(3), 129-137.
Gual, A., & Lehert, P. (2001). Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. Alcohol Alcohol, 36(5), 413-418.

Hallers-Haalboom, E. T., Langeland, W., Kunst, L. E., & Bekker, M. H. J. (2017). Sekse en gender bij problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol. Retrieved from https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/4decd06e08810815ef45d2e9451392ad.pdf
Higuchi, S., Japanese Acamprosate Study Group (2015). Efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence long after recovery from withdrawal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in Japan (Sunrise study). J Clin Psychiatry, 76(2), 181-188.
Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., et al. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatients settings. A systematic review and meta-analysis. JAMA, 311(18), 1889-1900.
Kiefer, F., Jahn, H., Tarnaske, T., Helwig, H., Briken, P., et al. (2003). Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry,60(1), 92-99.
Kiritzé-Topor, P., Huas, D., Rosenzweig, C., Comte, S., Paille, F., & Lehert, P. (2004). A pragmatic trial of acamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care. Alcohol and alcoholism, 39(6), 520-527.
Lhuintre, J. P., Daoust, M., Moore, N. D., Chretien, P., Saligaut, C., et al. (1985). Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. Lancet, 8436, 1014-1016.
Lhuintre, J. P., Moore, N., Tran, G., Steru, L., Langrenon, S., et al. (1990). Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. Alcohol Alcohol, 25(6), 613622.
Mann, K., Lemenager, T., Hoffmann, S., Reinhard, I., Hermann, D., et al. (2013). PREDICT Study Team: Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. Addict Biol, 18(6), 937-946.
Mason, B. J., Goodman, A. M., Chabac, S., & Lehert, P. (2006). Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. J Psychiatr Res, 40(5):383-393.
Morley, K. C., Teesson, M., Reid, S. C., Sannibale, C., Thomson, C., et al. (2006). Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Addiction, 101(10), 1451-1462.
Namkoong, K., Lee, B.-O., Lee, P.-G., Choi, M.-J., & Lee, E. (2003). Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Alcohol and alcoholism, 38(2), 135-141.
Niederhofer, H., & Staffen, W. (2003). Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry, 12(3), 144-148. doi: 10.1007/s00787-003-0327-1
Paille, F. M., Guelfi, J. D., Perkins, A. C., Royer, R. J., Steru, L., & Parot, P. (1995). Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. Alcohol Alcohol, 30(2), 239-247.
Pelc, I., Verbanck, P., Le Bon, O., Gavrilovic, M., Lion, K., & Lehert, P. (1997). Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients: a 90-day placebo-controlled dose-finding study. Br J Psychiatry, 171, 73-77.
Poldrugo, F. (1997). Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. Addiction,92(11), 1537-1546.
Ralevski, E., O'Brien, E., Jane, J. S., Dean, E. M. H. S., Dwan, R. B. A., & Petrakis, I. M. D. (2011). Effects of acamprosate on cognition in a treatment study of patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. J Nerv Ment Dis, 199(7), 499-505.
Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A., Hilty, D. M., et al. (2017). American Psychiatric Association Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. American Psychiatric Association - Publishing. Washington DC.
Sass, H., Soyka, M., Mann, K., & Zieglgänsberger, W. (1996). Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry, 53(8),673-680.
Tempesta, E., Janiri, L., Bignamini, A., Chabac, S., & Potgieter, A. (2000). Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. Alcohol Alcohol, 35(2), 202-209.
Whitworth, A. B., Fischer, F., Lesch, O. M., Walter, H., Nimmerrichter, A., et al. (1996). Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. Lancet, 347(9013):1438-1442.
Wölwer, W., Frommann, N., Jänner, M., Franke, P. E., Scherbaum, N., et al. (2011). The effects of combined acamprosate and integrative behaviour therapy in the outpatient treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. Drug Alcohol Depend, 118(2-3), 417-422.

Referenties - Antidepressiva

Agabio, R., Trogu, E., & Pani, P. P. (2018). Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev, 4, Cd008581. doi:10.1002/14651858.CD008581.pub2

Charney, D. A., Heath, L. M., Zikos, E., Palacios-Boix, J., & Gill, K. J. (2015). Poorer Drinking Outcomes with Citalopram Treatment for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Alcohol Clin Exp Res, 39(9), 1756-1765. doi:10.1111/acer.12802

Chick, J., Aschauer, H., & Hornik, K. (2004). Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. Drug Alcohol Depend, 74(1), 61-70. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.11.012

Dundon, W., Lynch, K. G., Pettinati, H. M., & Lipkin, C. (2004). Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy. Alcohol Clin Exp Res, 28(7), 1065-1073. doi:10.1097/01.alc.0000130974.50563.04

Evans, S. M., Levin, F. R., Brooks, D. J., & Garawi, F. (2007). A pilot double-blind treatment trial of memantine for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res, 31(5), 775-782. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00360.x

Kranzler, H. R., Armeli, S., & Tennen, H. (2012). Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res, 36(4), 739-744. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01659.x

Kranzler, H. R., Armeli, S., Tennen, H., & Covault, J. (2013). 5-HTTLPR genotype and daily negative mood moderate the effects of sertraline on drinking intensity. Addict Biol, 18(6), 1024-1031. doi:10.1111/adb.12007

Kranzler, H. R., Armeli, S., Tennen, H., Covault, J., Feinn, R., Arias, A. J., . . . Oncken, C. (2011). A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype. J Clin Psychopharmacol, 31(1), 22-30. doi:10.1097/JCP.0b013e31820465fa

Kranzler, H. R., Feinn, R., Armeli, S., & Tennen, H. (2012). Comparison of alcoholism subtypes as moderators of the response to sertraline treatment. Alcohol Clin Exp Res, 36(3), 509-516. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01609.x

Kranzler, H. R., Modesto-Lowe, V., & Van Kirk, J. (2000). Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology, 22(5), 493-503. doi:10.1016/s0893-133x(99)00135-9

Pettinati, H. M., Dundon, W., & Lipkin, C. (2004). Gender differences in response to sertraline pharmacotherapy in Type A alcohol dependence. Am J Addict, 13(3), 236-247. doi:10.1080/10550490490459906

Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Kranzler, H. R., Luck, G., Rukstalis, M. R., & Cnaan, A. (2000). Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. Alcohol Clin Exp Res, 24(7), 1041-1049.

Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Luck, G., Kranzler, H. R., Rukstalis, M. R., & Cnaan, A. (2001). Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol, 21(2), 143-153. doi:10.1097/00004714-200104000-00005

Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A., Hilty, D. M., et al. (2017). American Psychiatric Association Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. American Psychiatric Association - Publishing. Washington DC.

Wetzel, H., Szegedi, A., Scheurich, A., Lörch, B., Singer, P., Schläfke, D., . . . Hautzinger, M. (2004). Combination treatment with nefazodone and cognitive-behavioral therapy for relapse prevention in alcohol-dependent men: a randomized controlled study. J Clin Psychiatry, 65(10), 1406-1413. doi:10.4088/jcp.v65n1017

Referenties - Antipsychotica

Anton, R.F., Kranzler, H., Breder, C., Marcus, R.N., Carson, W.H., & Han, J. (2008). A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. Journal of Clinical Psychopharmacology, 28(1), 5-12. doi:10.1097/jcp.0b013e3181602fd4

Bender, S., Scherbaum, N., Soyka, M., Ruther, E., Mann, K., & Gastpar, M. (2007). The efficacy of the dopamine D2/D3 antagonist tiapride in maintaining abstinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 299 alcohol-dependent patients. International Journal of Neuropsychopharmacology, 10(5), 653-660.

Brown, E.S., Davila, D., Nakamura, A., Carmody, T.J., Rush, A.J., Lo, A., ... Bret, M.E. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 38(7), 2113-2118. doi:10.1111/acer.12445

Brunette, M.F., Correll, C.U., O'Malley, S.S., McDonnell, D., DiPetrillo, L., Jiang, Y., ... Green, A.I. (2020). Olanzapine Plus Samidorphan (ALKS 3831) in Schizophrenia and Comorbid Alcohol Use Disorder: A Phase 2, Randomized Clinical Trial. Journal of Clinical Psychiatry, 81(2). doi:10.4088/JCP.19m12786

Green, A.I., Brunette, M.F., Dawson, R., Buckley, P., Wallace, A.E., Hafez, H., ... Weeks, M. (2015). Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. Journal of Clinical Psychiatry, 76(10), 1359-1365. doi:10.4088/JCP.13m08838
Guardia, J., Roncero, C., Galan, J., Gonzalvo, B., Burguete, T., & Casas, M. (2011). A double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study comparing quetiapine with placebo, associated to naltrexone, in the treatment of alcohol-dependent patients. Addict Behav, 36(3), 265-269. doi:10.1016/j.addbeh.2010.11.006
Guardia, J., Segura, L., Gonzalvo, B., Iglesias, L., Roncero, C., Cardus, M., & Casas, M. (2004). A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 28(5), 736-745.
Hutchison, K.E., Ray, L., Sandman, E., Rutter, M.C., Peters, A., Davidson, D., & Swift, R. (2006). The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. Neuropsychopharmacology, 31(6), 1310-1317. doi:10.1038/sj.npp.1300917
Kampman, K.M., Pettinati, H.M., Lynch, K.G., Whittingham, T., Macfadden, W., Dackis, C., ... O'Brien, C.P. (2007). A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. Journal of Clinical Psychopharmacology, 27(4), 344-351.
Kishi, T., Sevy, S., Chekuri, R., & Correll, C.U. (2013). Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry, 74(7), e642-654. doi:10.4088/JCP.12r08178
Litten, R.Z., Fertig, J.B., Falk, D.E., Ryan, M.L., Mattson, M.E., Collins, J.F., ... Group, N.S. (2012). A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 36(3), 406-416. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01649.x
Littlewood, R.A., Claus, E.D., Arenella, P., Bogenschutz, M., Karoly, H., Ewing, S.W.F., ... Hutchison, K.E. (2015). Dose specific effects of olanzapine in the treatment of alcohol dependence. Psychopharmacology, 232(7), 1261-1268. doi:10.1007/s00213-014-3757-1
Marra, D., Warot, D., Berlin, I., Hispard, E., Notides, C., Tilikete, S., ... Aubin, H.-J. (2002). Amisulpride does not prevent relapse in primary alcohol dependence: results of a pilot randomized, placebo-controlled trial. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 26(10), 1545-1552.
Martinotti, G., di Nicola, M., Frustaci, A., Romanelli, R., Tedeschi, D., Guglielmo, R., ... Janiri, L. (2010). Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. Addiction, 105(2), 288-299. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02792.x
Myrick, H., Li, X., Randall, P.K., Henderson, S., Voronin, K., & Anton, R.F. (2010). The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. J Clin Psychopharmacol, 30(4), 365-372. doi:10.1097/JCP.0b013e3181e75cff
Ray, L.A., Chin, P.F., Heydari, A., & Miotto, K. (2011). A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. Psychopharmacology, 217(3), 341-351. doi:10.1007/s00213-011-2287-3
Shaw, G.K., Majumdar, S.K., Waller, S., MacGarvie, J., & Dunn, G. (1987). Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious or depressive temperament. Br J Psychiatry, 150, 164-168. doi:10.1192/bjp.150.2.164
Shaw, G.K., Waller, S., Majumdar, S.K., Alberts, J.L., Latham, C.J., & Dunn, G. (1994). Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. Br J Psychiatry, 165(4), 515-523. doi:10.1192/bjp.165.4.515
Stedman, M., Pettinati, H.M., Brown, E.S., Kotz, M., Calabrese, J.R., & Raines, S. (2010). A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 34(10), 1822-1831. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01270.x
Vatsalya, V., Kong, M., Marsano, L.M., Kurlawala, Z., Chandras, K.V., Schwandt, M.L., ... McClain, C.J. (2020). Interaction of Heavy Drinking Patterns and Depression Severity Predicts Efficacy of Quetiapine Fumarate XR in Lowering Alcohol Intake in Alcohol Use Disorder Patients. Substance Abuse: Research and Treatment, 14, 1178221820955185. doi:10.1177/1178221820955185
Wiesbeck, G.A., Weijers, H.G., Lesch, O.M., Glaser, T., Toennes, P.J., & Boening, J. (2001). Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. Alcohol and Alcoholism, 36(4), 329-334.
Wiesbeck, G.A., Weijers, H.G., Wodarz, N., Lesch, O. M., Glaser, T., & Boening, J. (2003). Gender-related differences in pharmacological relapse prevention with flupenthixol decanoate in detoxified alcoholics. Archives of Women's Mental Health, 6(4), 259-262.

Referenties - Anxiolytica / benzodiazepines

Huang, M.-C., Chen, C.-H., Pan, C.-H., & Lin, S.-K. (2014). Lack of efficacy of dextromethorphan in managing alcohol withdrawal: a preliminary report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of clinical psychopharmacology, 34(1), 149-152.
Krupitsky, E. M., Rudenko, A. A., Burakov, A. M., Slavina, T. Y., Grinenko, A. A., Pittman, B., . . . Krystal, J. H. (2007). Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. Alcoholism, clinical and experimental research, 31(4), 604-611.
Martinotti, G., di Nicola, M., Frustaci, A., Romanelli, R., Tedeschi, D., Guglielmo, R., . . . Janiri, L. (2010). Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. Addiction (Abingdon, England), 105(2), 288-299.
Nava, F., Premi, S., Manzato, E., Campagnola, W., Lucchini, A., & Gessa, G. L. (2007). Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam. The American journal of drug and alcohol abuse, 33(3), 379-392.
Referenties - Baclofen
Addolorato, G., Caputo, F., Capriso, E., Domenicali, M., Bernardi, M., & Janiri, L. (2002).Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Alcohol Alcohol., 37, 504-508.
Addolorato, G., Leggio, L., Ferulli, A., Cardonne, S., Vonghia, L., Mirijello, A., et al. (2007). Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: a randomised, double-blind controlled study. The Lancet, 370(9603), 1915-1922. doi:10.1016/S0140-6736(07)61814-5
Agabio, R., Baldwin, D. S, Amaro, H., Leggio, L., & Sinclair, J. M. A. (2021). The influence of anxiety symptoms on clinical outcomes during baclofen treatment of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 125, 296-313.
Beaurepaire, R. de, Sinclair, J. M. A., Heydtmann, M., Addolorato, G., Aubin, H., Beraha, E. M., et al. (2019). The use of baclofen as a treatment for alcohol use disorder: A clinical practice perspective. Frontiers in Psychiatry, 9. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00708.
Beraha, E. M., Salemink, E., Goudriaan, A. E., Bakker, A., De Jong, D., Smits, N., et al. (2016). Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. Eur Neuropsychopharm, 26(12), 1950-1959.
Braillon, A., & Naudet, F. (2021). Baclofen, a French exception, seriously harms alcohol use disorder patients without benefit. J Clin Psychiatry, 82(1):20lr13642.
Bschor, T., Henssler, J., Müller, M. & Baethge, C. (2018). Baclofen for alcohol use disorder a systematic meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 1-11. doi:10.1111.acps.12905.
Garbutt, J. C., Kalka-Juhl, L., Kampov-Polevoy, A. B., Wells, A., Nicholas, L., Gallop, R., et al. (2010a). Feasibility and tolerability of combining baclofen and naltrexone for alcohol dependence: a pilot study. Alcohol Clin Exp Res, 34(6), 178A.
Garbutt, J. C., Kampov-Polevoy, A. B., Gallop, R., Kalka-Juhl, L., & Flannery, B. A. (2010b). Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Clin Exp Res, 34(11),1849-1857. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x
Gupta, M., Verma, P., Rastogi, R., Arora, S., & Elwadhi, D. (2016). Randomized open-label trial of baclofen for relapse prevention in alcohol dependence. The American journal of drug and alcohol abuse, 43(3), 324-331. doi:https://dx.doi.org/10.1080/00952990.2016.1240797
Hauser, P., Fuller, B., Ho, S. B., Thuras, P., Kern, S., & Dieperink, E. (2017). The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. Addiction, 112(7),1173-1183. doi:10.1111/add.13787
Jaury, P. (2016). Bacloville: Clinical efficacy study of high-dose baclofen in reducing alcohol consumption in high-risk drinkers. Paper presented at the World Congress on Alcohol and Alcoholism. Berlin, September 2016.
Krupitsky, E. M., Rybakova, K. V., Kiselev, A. S., Alekseeva, Y. V., Berntsev, V. A., Chekhlatyi, E. I., et al. (2017). Efficacy and safety of the use of baclofen in the treatment of alcohol dependent (a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study). Neuroscience and Behavioral Physiology, 47(2), 153-62. doi: 10.1007/s11055-016-0379-6
Leggio, L., Zywiak, W. H., Edwards, S. M., Tidy, J. W., Swift, R. M., & Kenna, G. A. (2015). A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. Psychopharmacology, 232(1), 233-243. doi:10.1007/s00213-014-3652-9

Lesouef, N., Bellet, F., Mounier, G., & Beyens, M. N. (2014). Efficacy of baclofen on abstinence and craving in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Therapie, 69(5), 427-435. doi:10.2515/therapie/2014038
Marsot, A., Imbert, B., Alvarez, J. C., Grassin-Delyle, S., Jaquet, I., Lançon, C., et al. (2014). High variability in the exposure of baclofen in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res, 38, 316-321.
Minozzi, S., Saulle, R., & Rösner, S. (2018). Baclofen for alcohol use disorder (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No: CD012557. doi:10.1002/14651858.
Mishra, S. N., Rath, N. M., Mishra, A., Swain, S. P., & Shukla, R. K. (2010). A study of comparative efficacy of baclofen vs acamprosate in reducing alcohol craving and abuse. Indian Journal of Psychiatry, 52, S69.
Morley, K. C., Baillie, A., Leung, S., Addolorato, G., Legio, L., & Haber, P. S. (2014). Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety. Alcohol Alcoholism, 49(6), 654-660. doi:10.1093/alcalc/agu062
Morley, K. C., Baillie, A., Fraser, I., Furneaux-Bate, A., Dore, G., Roberts, M., et al. (2018). Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without alcoholic liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry, 1-8. doi:10.1192/bjp.2018.13
Müller, C. A., Geisel, O., Pelz, P., Higl, V., Kruger, J., Stickel, A., et al. (2015). High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharm, 25(8),1167-1177. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
Naudet, F., Braillon, A., Cristea, I. A., & Lexchin, J. (2020). Restoring the Bacloville trial: efficacy and harms. Letter to the editor. Addiction. doi:10.1111/add.15109
Pierce, M. Sutterland, A., Behara, E. M., Morely, K., & van den Brink, W. (2018). Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharm, 28, 795-806. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.03.017
Ponizovsky, A. M., Rosca, P., Aronovich, E., Weizman, A., & Grinshpoon, A. (2015). Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. J Subst Abuse Treat, 52, 24-30. doi:10.1016/j.jsat.2014.11.007
Rigal, L., Sidorkiewicz, S., Tréluyer, J., Perrodeau, E., Le Jeunne, C., Porcher, R., & Jaury, P. (2019). Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: a randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. Addiction, 115, 1265-1276. doi:10.1111/add.14927
Reynaud, M., Aubin, H. J., Trinquet, F., Zakine, B., Dano, C., Dematteis, M., et al. (2017). A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients - The ALPADIR Study. Alcohol Alcoholism, 52(4), 439-446.
Rolland, B., Jaillette, E., Carton, L., Bence, C., Deheul, S., Saulnier, F., et al. (2014). Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. J Clin Psychopharm, 34(1):153-156.
Rolland, B., Labreuche, J., Duhamel, A., Deheul, S., Gautier, S, Auffret, M., et al. (2015). Baclofen for alcohol dependence: Relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. Eur Neuropsychopharm, 25(10):1631-1635. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.05.008
Rose, A. K., & Jones, A. (2018). Baclofen: its effeciveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. Addiction, 113, 1396-1406. doi:10.1111/add.14191

Referenties - Carbamezepine/ Oxcarbazepine

Bajovic, B., Zivkovic, N., Djokic, G., & Pavicevic, D. (2012). Oxcarbazepine, topiramate, and lamotrigine in treatment of alcohol craving. European Neuropsychopharmacology, Vol. 22, pp. S65-S66).
Croissant, B., Diehl, A., Klein, O., Zambrano, S., Nakovics, H., Heinz, A., & Mann, K. (2006). A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 30(4), 630-635.
Dijkstra, B., van Oort, M., Schellekens, A., de Haan, H., & DeJong, C. (Red.) (2017). Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen. Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren. Amersfoort: Stichting Resultaten Scoren. Utrecht: Perspectief Uitgevers.
Malcolm, R., Myrick, H., Roberts, J., Wang, W., Anton, R. F., & Ballenger, J. C. (2002). The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. Journal of General Internal Medicine, 17(5), 349-355.
Martinotti, G., Di Nicola, M., Romanelli, R., Andreoli, S., Pozzi, G., Moroni, N., & Janiri, L. (2007). High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 22(3), 149-156.

Mueller, T. I., Stout, R. L., Rudden, S., Brown, R. A., Gordon, A., Solomon, D. A., & Recupero, P. R. (1997). A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 21(1), 86-92.
Kranzler, H. R., Bauer, L. O., Hersh, D., & Klinghoffer, V. (1995). Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. Drug and Alcohol Dependence, 38(3), 203-211.
Pani, P. P., Trogu, E., Pacini, M., & Maremmani, I. (2014). Anticonvulsants for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).
Referenties - Disulfiram
Bardeleben, U. K. H., Biedert, E, Ihde, T., & Ladewig, D. (1999) Randomized open efficacy study of naltrexone vs. acamprosate vs. disulfiram combined with cognitive-behavioral psychotherapy in preventing alcohol relapse. In: Ladewig, D., editor. Basic and Clinical Science of Substance Related Disorders. Basel: Karger. pp. 45-48.
Brewer, C., Streel, E, & Skinner, M. (2017). Supervised disulfiram's superior effectiveness in alcoholism treatment: Ethical, methodological, and psychological aspects. Alcohol Alcoholism, 52(2), 213-219. doi:10.1093/alcalc/agw093
Carroll, K., Fetnon, L. R., Ball, S. A., Nich, C., Frankforter, T. L., et al. (2004). Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients. Archives of General Psychiatry, 61(3), 264-272.
Carroll, K. M., Nich, C., Ball, S. A., McCance, E., & Rounsavile, B. J. (1998) Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. Addiction 93(5), 713-727.
Carroll, C., Ziedonis, D., O'Malley, S., McCance-Katz, E., Gordon, L., et al. (1993). Pharmacologic interventions for alcohol and cocaine abusing individuals - a pilot study of disulfiram and naltrexone. American Journal on Addictions, 2(1), 77-79.
Chick, J., Gough, K., Falkowski, W., Kershaw, P., Hore, B., et al. (1992). Disulfiram treatment of alcoholism. Br J Psychiatry, 161, 84-89.
De Sousa, A. (2014). A comparative study using disulfiram and naltrexone in alcohol-dependent adolescents. J Substance Use, 19(5), 341-345.
De Sousa, A., & De Sousa, A. (2004). A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. Alcohol Alcohol, 39(6), 528-531.
De Sousa, A,, & De Sousa, A. (2005). An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. Alcohol Alcohol, 40(6), 545-548.
De Sousa, A., & De Sousa, A. (2008). An open randomized trial comparing disulfiram and naltrexone in adolescents with alcohol dependence. Journal of Substance Use, 13(6), 382-388.
De Sousa, A. A., De Sousa, J., & Kapoor, H. (2008). An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. J Subst Abuse Treat, 34(4), 460-463.
De Sousa, A., & Jagtap, J. (2009). An open label trial of naltrexone versus disulfiram in elderly patients with alcohol dependence. JPPS, 6(2), 85-89.
Duckert, F., & Johnsen, J. (1987). Behavioral use of disulfiram in the treatment of problem drinking. Int J Addict, 22(5), 445-454.
Fuller, R. K., Branchey, L., Brightwell, D. R., Derman, R. M., Emrick, C. D., et al. (1986). Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. JAMA 256(11), 1449-1455.
Fuller, R. K., & Roth, H. P. (1979). Disulfiram for the treatment of alcoholism. An evaluation in 128 men. Ann Intern Med, 90(6),901-904.
Gerrein, J. R., Rosenberg, C. M., & Manohar, V. (1973). Disulfiram maintenance in outpatient treatment of alcoholism. Arch Gen Psychiatry, 28(6),798-802.
Grassi, M. C., Cioce, A. M., Giudici, F. D., Antonilli, L., & Nencini, P. (2007). Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers: A pilot study. Pharmacological Research, 55(2), 117-121.
Hallers-Haalboom, E. T., Langeland, W., Kunst, L. E., & Bekker, M. H. J. (2017). Sekse en gender bij problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol. Retrieved from https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/4decd06e08810815ef45d2e9451392ad.pdf
Higgins, J. P., & Altman, D. G. (2008). Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins, J. P., & Green, S., editors. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
Laaksonen, E., Koski-Jannes, A., Salaspuro, M., Ahtinen, H., & Alho, H. (2008). A randomized, multicentre, open-label,

comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. Alcohol Alcohol, 43(1), 53-61.
Ling, W., Weiss, D. G., Charuvastra, V. C., & O'Brien, C. P. (1983). Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs. A Veterans Administration Cooperative Study. Arch Gen Psychiatry, 40(8), 851-854.
Malcolm, R., Olive, M. F., & Lechner, W. (2008). The safety of disulfiram for the treatment of alcohol and cocaine dependence in randomized clinical trials: guidance for clinical practice. Expert Opin Drug Saf, 7(4), 459-472.
Mutschler, J., Grosshans, M., Soyka, M, & Rösner, S. (2016). Current findings and mechanisms of action of disulfiram in the treatment of alcohol dependence. Pharmacopsychiatry, 49, 137-141. doi: 10.1055/s-0042-103592
Nava, F., Premi, S., Manzato, E., & Lucchini, A. (2006). Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. J Psychoactive Drugs, 38(3), 211-217.
Niederhofer, H., Staffen, W. (2003). Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents. Drug Alcohol Rev, 22(3), 295-297.
Petrakis, I. L., Carroll, K. M., Nich, C., Gordon, L. .T, McCance-Katz, E. F., et al. (2000). Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. Addiction, 95(2), 219-228.
Petrakis, I. L., Poling, J., Levinson, C., Nich, C., Carroll, K., et al. (2005). Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. Biol Psychiatry, 57(10), 1128-1137.
Pettinati, H. M., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Xie, H., Dackis, C., et al. (2008). A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. Addict Behav, 33(5), 651-667.
Skinner, M. D., Lahmek, P., Pham, H., & Aubin, H-J (2014). Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis. PloS ONE 9(2):e87366. doi:10.1371/journal.pone.0087366
Ulrichsen, J., Nielsen, M. K., & Ulrichsen, M. (2010). Disulfiram in severe alcoholism an open controlled study. Nord J Psychiatry, 64, 356362.
Yoshimura, A., Kimura, M., Nakayama, H., Matsui, T., Okudaira, F., Akazawa, S., . . . Higuchi, S. (2014). Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence assessed with a multicenter randomized controlled trial. Alcoholism, clinical and experimental research, 38(2), 572-578.

Referenties - Gabapentine

Anton, R. F., Latham, P., Voronin, K., Book, S., Hoffman, M., Prisciandaro, J., & Bristol, E. (2020). Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0249
Brower, K. J., Myra Kim, H., Strobbe, S., Karam-Hage, M. A., Consens, F., & Zucker, R. A. (2008). A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. Alcohol Clin Exp Res, 32(8), 1429-1438. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00706.x
Cheng, Y. C., Huang, Y. C., & Huang, W. L. (2020). Gabapentinoids for treatment of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. Hum Psychopharmacol, 35(6), 1-11. doi:10.1002/hup.2751
Chompookham, P., Rukngan, W., Nilaban, S., Suwanmajo, S., Yoosom, P., & Kalayasiri, R. (2018). A randomized trial of low-dose gabapentin for post hospitalization relapse prevention in a Thai clinical sample of alcohol dependence. Psychiatry Res, 270, 34-40. doi:10.1016/j.psychres.2018.09.002
Falk, D. E., Ryan, M. L., Fertig, J. B., Devine, E. G., Cruz, R., Brown, E. S., . . . Litten, R. Z. (2019). Gabapentin Enacarbil Extended-Release for Alcohol Use Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multisite Trial Assessing Efficacy and Safety. Alcohol Clin Exp Res, 43(1), 158-169. doi:10.1111/acer.13917
Furieri, F. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2007). Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry, 68(11), 1691-1700. doi:10.4088/jcp.v68n1108
Kranzler, H. R., Feinn, R., Morris, P., & Hartwell, E. E. (2019). A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. Addiction, 114(9), 1547-1555. doi:10.1111/add.14655
Mariani, J. (2018). Gabapentin for abstinence initiation in alcohol dependence. Clinical Trials Gov, NCT01141049.
Mason, B. J., Quello, S., Goodell, V., Shadan, F., Kyle, M., & Begovic, A. (2014). Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med, 174(1), 70-77. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11950
Torrance, N., Veluchamy, A., Zhou, Y., Fletcher, E. H., Moir, E., Hebert, H. L., . . . Smith, B. H. (2020). Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland. British Journal of Anaesthesia. doi:10.1016/j.bja.2020.05.017

Trevisan, L. A., Ralevski, E., Keegan, K., Oville, A., Vuppalapati, D., Gonzalez, G., . . . Petrakis, I. L. (2008). Alcohol Detoxification and Relapse Prevention Using Valproic Acid Versus Gabapentin in Alcohol-dependent Patients. Addict Disord Their Treat, 7(3), 119-128. doi:10.1097/ADT.0b013e31812e6a3c
Vickers-Smith, R., Sun, J., Charnigo, R. J., Lofwall, M. R., Walsh, S. L., & Havens, J. R. (2020). Gabapentin drug misuse signals: A pharmacovigilance assessment using the FDA adverse event reporting system. Drug and Alcohol Dependence, 206, 107709. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107709

Referenties - Naltrexon en nalmefeen

Ahmadi, J., Babaeebeigi, M., Maany, I., Porter, J., Mohagheghzadeh, M., Ahmadi, N., & Dehbozorgi, G. (2004). Naltrexone for alcohol-dependent patients. Ir J Med Sci, 173(1), 34-37. doi:10.1007/bf02914522
ALK21-014. (2014). Efficacy and safety of Medisorb naltrexone (Vivitrol) after enforced abstinence.
Anton, R.F., Baros, A., Latham, P., Randall, P., Stewart, S., Vergne, D., & Voronin, K. (2011). Naltrexone plus aripiprazole compared to naltrexone alone and placebo in the treatment of alcohol dependence - A double blind pilot study. Neuropsychopharmacology, 36(1), S198-S323. doi:10.1038/npp.2011.292
Anton, R.F., Moak, D.H., Latham, P., Waid, L.R., Myrick, H., Voronin, K., ... Woolson, R. (2005). Naltrexone Combined With Either Cognitive Behavioral or Motivational Enhancement Therapy for Alcohol Dependence. Journal of Clinical Psychopharmacology, 25(4), 349-357. doi:10.1097/01.jcp.0000172071.81258.04
Anton, R.F., Moak, D.H., Waid, L.R., Latham, P.K., Malcolm, R.J., & Dias, J.K. (1999). Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Outpatient Alcoholics: Results of a Placebo-Controlled Trial. American Journal of Psychiatry, 156(11), 1758-1764. doi:10.1176/ajp.156.11.1758
Anton, R.F., Myrick, H., Wright, T.M., Latham, P.K., Baros, A.M., Waid, L.R., & Randall, P.K. (2011). Gabapentin Combined With Naltrexone for the Treatment of Alcohol Dependence. American Journal of Psychiatry, 168(7), 709-717. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10101436
Anton, R.F., O'Malley, S.S., Ciraulo, D.A., Cisler, R.A., Couper, D., Donovan, D.M., ... Zweben, A. (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA, 295(17), 2003-2017.
Anton, R.F., Pettinati, H., Zweben, A., Kranzler, H.R., Johnson, B., Bohn, M.J., ... Karhuvaara, S. (2004). A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol, 24(4), 421-428. doi:10.1097/01.jcp.0000130555.63254.73
Balldin, J., Berglund, M., Borg, S., Månsson, M., Bendtsen, P., Franck, J., ... Willander, A. (2003). A 6-Month Controlled Naltrexone Study: Combined Effect With Cognitive Behavioral Therapy in Outpatient Treatment of Alcohol Dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27(7), 1142-1149. doi:10.1097/01.ALC.0000075548.83053.A9
Baltieri, D. A., Daró, F. R., Ribeiro, P. L., & De Andrade, A. G. (2008). Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Addiction, 103(12), 2035-2044.
Canidate, S. S., Carnaby, G. D., Cook, C. L., & Cook, R. L. (2017). A Systematic Review of Naltrexone for Attenuating Alcohol Consumption in Women with Alcohol Use Disorders. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 41(3), 466-472. doi:10.1111/acer.13313
Caputo, F., Addolorato, G., Lorenzini, F., Domenicali, M., Greco, G., del Re, A., . . . Bernardi, M. (2003). Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. Drug and Alcohol Dependence, 70(1), 85-91. doi:https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00340-X
Caputo, F., Addolorato, G., Stoppo, M., Francini, S., Vignoli, T., Lorenzini, F., . . . Alcohol Treatment Study, G. (2007). Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. Eur Neuropsychopharmacol, 17(12), 781-789.
Caputo, F., Maremmani, A. G. I., Addolorato, G., Domenicali, M., Zoli, G., DAmore, A., . . . Bernardi, M. (2016). Sodium oxybate plus nalmefene for the treatment of alcohol use disorder: A case series. Journal of Psychopharmacology, 30(4), 402-409. doi:10.1177/0269881116629126
Chamorro, A. J., Marcos, M., Miron-Canelo, J. A., Pastor, I., Gonzalez-Sarmiento, R., & Laso, F. J. (2012). Association of μ-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. Addict Biol, 17(3), 505-512. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00442.x
Chick, J., Anton, R., Checinski, K., Croop, R., Drummond, D.C., Farmer, R., Ritson, B. (2000). A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. Alcohol and Alcoholism,

35(6), 587-593. doi:10.1093/alcalc/35.6.587
Davidson, D., Saha, C., Scifres, S., Fyffe, J., O'Connor, S., & Selzer, C. (2004). Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking in hazardous drinkers. Addict Behav, 29(6), 1253-1258. doi:10.1016/j.addbeh.2004.03.027
DeMartini, K. S., Gueorguieva, R., Leeman, R. F., Corbin, W. R., Fucito, L. M., Kranzler, H. R., & O'Malley, S. S. (2016). Longitudinal findings from a randomized clinical trial of naltrexone for young adult heavy drinkers. J Consult Clin Psychol, 84(2), 185-190. doi:10.1037/ccp0000053
De Sousa, A. (2014). A comparative study using disulfiram and naltrexone in alcohol-dependent adolescents. J Substance Use, 19(5), 341-345.
De Sousa, A., & De Sousa, A. (2008). An open randomized trial comparing disulfiram and naltrexone in adolescents with alcohol dependence. Journal of Substance Use, 13(6), 382-388.
Edelman, E. J., Moore, B. A., Holt, S. R., Hansen, N., Kyriakides, T. C., Virata, M., ... Fiellin, L. E. (2019). Efficacy of Extended-Release Naltrexone on HIV-Related and Drinking Outcomes Among HIV-Positive Patients: A Randomized-Controlled Trial. AIDS Behav, 23(1), 211-221. doi:10.1007/s10461-018-2241-z
Flórez, G., García-Portilla, P., Alvarez, S., Saiz, P. A., Nogueiras, L., & Bobes, J. (2008). Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol?dependent patients. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32(7), 1251-1259.
Flórez, G., Saiz, P. A., García-Portilla, P., Álvarez, S., Nogueiras, L., & Bobes, J. (2011). Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. European Addiction Research, 17(1), 29-36.
Garbutt, J. C., Greenblatt, A. M., West, S. L., Morgan, L. C., Kampov-Polevoy, A., Jordan, H. S., & Bobashev, G. V. (2014). Clinical and Biological Moderators of Response to Naltrexone in Alcohol Dependence: A Systematic Review of the Evidence. Addiction, n/a-n/a. doi:10.1111/add.12557
Garbutt, J.C., Kranzler, H.R., O'Malley, S.S., Gastfriend, D.R., Pettinati, H.M., Silverman, B.L., ... Ehrich, E.W. (2005). Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA, 293(13), 1617-1625. doi:10.1001/jama.293.13.1617
Gastpar, M., Bonnet, U., Böning, J., Mann, K., Schmidt, L. G., Soyka, M., ... Croop, R. (2002). Lack of Efficacy of Naltrexone in the Prevention of Alcohol Relapse: Results From a German Multicenter Study. Journal of Clinical Psychopharmacology, 22(6), 592-598.
Gual, A., He, Y., Torup, L., van den Brink, W., & Mann, K. (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol, 23(11), 1432-1442. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.02.006
Guardia, J., Caso, C., Arias, F., Gual, A., Sanahuja, J., Ramírez, M., ... Casas, M. (2002). A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naltrexone in the Treatment of Alcohol-Dependence Disorder: Results from a Multicenter Clinical Trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 26(9), 1381-1387. doi:10.1111/j.1530-0277.2002.tb02682.x
Hallers-Haalboom, E. T., Langeland, W., Kunst, L. E., & Bekker, M. H. J. (2017). Sekse en gender bij problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol. Retrieved from https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/4decd06e08810815ef45d2e9451392ad.pdf
Hartwell, E. E., Feinn, R., Morris, P. E., Gelernter, J., Krystal, J., Arias, A. J., ... Kranzler, H. R. (2020). Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder. Addiction, 115(8), 1426-1437. doi:10.1111/add.14975
Heinälä, P., Alho, H., Kiianmaa, K., Lönnqvist, J., Kuoppasalmi, K., & Sinclair, J.D. (2001). Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol, 21(3), 287-292. doi:10.1097/00004714-200106000-00006
Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Aubin, H. J., Van Den Brink, W., Guzzetta, R., Loewy, J., ... Ehrich, E. (2004). A pilot evaluation of the safety and tolerability of repeat dose administration of long- acting injectable naltrexone (Vivitrex) in patients with alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res, 28(9), 1356-1361. doi:10.1097/01.alc.0000139823.30096.52
Jonas, D.E., Amick, H.R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., Wines, R., ... Garbutt, J.C. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 311(18), 1889-1900. doi:10.1001/jama.2014.3628
Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., Wines, R., ... Garbutt, J. C. (2014). Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings - AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Karhuvaara, S., Simojoki, K., Virta, A., Rosberg, M., Löyttyniemi, E., Nurminen, T., ... Mäkelä, R. (2007). Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. Alcohol Clin Exp Res, 31(7), 1179-1187. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00401.x
Kiefer, F., Jahn, H., Tarnaske, T., Helwig, H., Briken, P., Holzbach, R., ... Wiedemann, K. (2003). Comparing and Combining Naltrexone and Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. Archives of general psychiatry, 60(1), 92-99. doi:10.1001/archpsyc.60.1.92
Killeen, T.K., Brady, K.T., Gold, P.B., Simpson, K.N., Faldowski, R.A., Tyson, C., & Anton, R.F. (2004). Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. Alcohol Clin Exp Res, 28(11), 1710-1717. doi:10.1097/01.alc.0000145688.30448.2c
Kranzler, H.R., Wesson, D.R., Billot, L., & DrugAbuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. (2004). Naltrexone Depot for Treatment of Alcohol Dependence: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 28(7), 1051-1059. doi:10.1097/01.ALC.0000130804.08397.29
Kranzler, H.R., Armeli, S., Tennen, H., Blomqvist, O., Oncken, C., Petry, N., & Feinn, R. (2003). Targeted naltrexone for early problem drinkers. J Clin Psychopharmacol, 23(3), 294-304. doi:10.1097/01.jcp.0000084030.22282.6d
Kranzler, H.R., Modesto-Lowe, V., & Van Kirk, J. (2000). Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology, 22(5), 493-503. doi:10.1016/s0893-133x(99)00135-9
Kranzler, H.R., Tennen, H., Armeli, S., Chan, G., Covault, J., Arias, A., & Oncken, C. (2009). Targeted naltrexone for problem drinkers. J Clin Psychopharmacol, 29(4), 350-357. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ac5213
Krystal, J.H., Cramer, J.A., Krol, W.F., Kirk, G.F., & Rosenheck, R.A. (2001). Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence. New England Journal of Medicine, 345(24), 1734-1739. doi:10.1056/NEJMoa011127
Latt, N.C., Jurd, S., Houseman, J., & Wutzke, S.E. (2002). Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. Medical Journal of Australia, 176(11), 530-534. doi:10.5694/j.1326-5377.2002.tb04550.x
Leone, M. A., Vigna?Taglianti, F., Avanzi, G., Brambilla, R., & Faggiano, F. (2010). Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. Cochrane Database of Systematic Reviews(2). doi:10.1002/14651858.CD006266.pub2
Malone, M., McDonald, R., Vittitow, A., Chen, J., Obi, R., Schatz, D., ... Lee, J.D. (2019). Extended-release vs. oral naltrexone for alcohol dependence treatment in primary care (XON). Contemp Clin Trials, 81, 102-109. doi:https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.04.006
Mann, K., Bladström, A., Torup, L., Gual, A., & van den Brink, W. (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. Biol Psychiatry, 73(8), 706-713. doi:10.1016/j.biopsych.2012.10.020
Mann, K., Lemenager, T., Hoffmann, S., Reinhard, I., Hermann, D., Batra, A., ... The Predict Study Team. (2013). Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. Addiction Biology, 18(6), 937-946. doi:10.1111/adb.12012
Martinotti, G., Di Nicola, M., Di Giannantonio, M., & Janiri, L. (2009). Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. Journal of psychopharmacology, 23(2), 123-129. doi:10.1177/0269881108089596
Mason, B.J., Ritvo, E.C., Morgan, R.O., Salvato, F.R., Goldberg, G., Welch, B., & Mantero-Atienza, E. (1994). A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res, 18(5), 1162-1167. doi:10.1111/j.1530-0277.1994.tb00098.x
Mason, B.J., Salvato, F.R., Williams, L.D., Ritvo, E.C., & Cutler, R.B. (1999). A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry, 56(8), 719-724. doi:10.1001/archpsyc.56.8.719
Miyata, H., Takahashi, M., Murai, Y., Tsuneyoshi, K., Hayashi, T., Meulien, D., ... Higuchi, S. (2019). Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. Psychiatry Clin Neurosci, 73(11), 697-706. doi:10.1111/pcn.12914
Monti, P.M., Rohsenow, D.J., Swift, R.M., Gulliver, S.B., Colby, S.M., Mueller, T.I., ... Asher, M.K. (2001). Naltrexone and Cue Exposure With Coping and Communication Skills Training for Alcoholics: Treatment Process and 1-Year Outcomes. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 25(11), 1634-1647. doi:10.1111/j.1530-0277.2001.tb02170.x
Morgenstern, J., Kuerbis, A.N., Chen, A.C., Kahler, C.W., Bux, D.A., Jr., & Kranzler, H.R. (2012). A randomized clinical trial of

naltrexone and behavioral therapy for problem drinking men who have sex with men. J Consult Clin Psychol, 80(5), 863-875. doi:10.1037/a0028615
Morley, K.C., Teesson, M., Reid, S.C., Sannibale, C., Thomson, C., Phung, N., ... Haber, P.S. (2006). Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Addiction, 101(10), 1451-1462. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01555.x
Morris, P.L., Hopwood, M., Whelan, G., Gardiner, J., & Drummond, E. (2001). Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. Addiction, 96(11), 1565-1573. doi:10.1046/j.1360-0443.2001.961115654.x
Murphy, C. E., Wang, R. C., Montoy, J. C., Whittaker, E., & Raven, M. (2021). Effect of Extended-Release Naltrexone on Alcohol Consumption: A Systematic Review and Meta-analysis. Addiction, n/a(n/a). doi:10.1111/add.15572
Naudet, F. (2016). Comparing Nalmefene and Naltrexone in Alcohol Dependence: Is there a Spin? Pharmacopsychiatry, 49(6), 260-261. doi:10.1055/s-0042-110493
O'Malley, S.S., Corbin, W.R., Leeman, R.F., DeMartini, K.S., Fucito, L.M., Ikomi, J., ... Kranzler, H.R. (2015). Reduction of alcohol drinking in young adults by naltrexone: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety. J Clin Psychiatry, 76(2), e207-213. doi:10.4088/JCP.13m08934
O'Malley, S.S., Jaffe, A.J., Chang, G., Schottenfeld, R.S., Meyer, R.E., & Rounsaville, B. (1992). Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. Arch Gen Psychiatry, 49(11), 881-887.
O'Malley, S.S., Robin, R.W., Levenson, A.L., GreyWolf, I., Chance, L.E., Hodgkinson, C.A., ... Goldman, D. (2008). Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res, 32(7), 1271-1283. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00682.x
O'Malley, S.S., Sinha, R., Grilo, C.M., Capone, C., Farren, C.K., McKee, S.A., ... Wu, R. (2007). Naltrexone and Cognitive Behavioral Coping Skills Therapy for the Treatment of Alcohol Drinking and Eating Disorder Features in Alcohol-Dependent Women: A Randomized Controlled Trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 31(4), 625-634. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00347.x
Oslin, D. W., Leong, S. H., Lynch, K. G., Berrettini, W., O'Brien, C. P., Gordon, A. J., & Rukstalis, M. (2015). Naltrexone vs Placebo for the Treatment of Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry, 72(5), 430-437. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3053
Oslin, D.W., Liberto, J.G., O'Brien, J., Krois, S., & Norbeck, J. (1997). Naltrexone as an Adjunctive Treatment for Older Patients With Alcohol Dependence. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 5(4), 324-332. doi:10.1097/00019442-199700540-00007
Oslin, D.W., Lynch, K.G., Pettinati, H.M., Kampman, K.M., Gariti, P., Gelfand, L., ... O'Brien, C.P. (2008). A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. Alcohol Clin Exp Res, 32(7), 1299-1308. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00698.x
Palpacuer, C., Duprez, R., Huneau, A., Locher, C., Boussageon, R., Laviolle, B., & Naudet, F. (2018). Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. Addiction, 113(2), 220-237. doi:10.1111/add.13974
Palpacuer, C., Laviolle, B., Boussageon, R., Reymann, J. M., Bellissant, E., & Naudet, F. (2015). Risks and Benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Double-Blind Randomized Controlled Trials. PLOS Medicine, 12(12), e1001924. doi:10.1371/journal.pmed.1001924
Petrakis, I.L., Poling, J., Levinson, C., Nich, C., Carroll, K., & Rounsaville, B. (2005). Naltrexone and Disulfiram in Patients with Alcohol Dependence and Comorbid Psychiatric Disorders. Biological Psychiatry, 57(10), 1128-1137. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.016
Pettinati, H. M., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Dundon, W. D., Mahoney, E. M., Wierzbicki, M. R., & O'Brien, C. P. (2014). A pilot trial of injectable, extended-release naltrexone for the treatment of co-occurring cocaine and alcohol dependence. Am J Addict, 23(6), 591-597. doi:10.1111/j.1521-0391.2014.12146.x
Pettinati, H.M., Oslin, D.W., Kampman, K.M., Dundon, W.D., Xie, H., Gallis, T.L., ... O'Brien, C.P. (2010). A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Combining Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence. American Journal of Psychiatry, 167(6), 668-675. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08060852
Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A., Hilty, D. M., et al. (2017). American Psychiatric Association Practice

guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. American Psychiatric Association - Publishing. Washington DC.
Schacht, J. P., Randall, P. K., Latham, P. K., Voronin, K. E., Book, S. W., Myrick, H., & Anton, R. F. (2017). Predictors of Naltrexone Response in a Randomized Trial: Reward-Related Brain Activation, OPRM1 Genotype, and Smoking Status. Neuropsychopharmacology, 42(13), 2640-2653. doi:10.1038/npp.2017.74
Skinner, M. D., Lahmek, P., Pham, H., & Aubin, H-J (2014). Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis. PloS ONE 9(2):e87366. doi:10.1371/journal.pone.0087366
Soyka, M., Friede, M., & Schnitker, J. (2016a). Comparing Nalmefene and Naltrexone in Alcohol Dependence: Are there any Differences? Results from an Indirect Meta-Analysis. Pharmacopsychiatry, 49(2), 66-75. doi:10.1055/s-0035-1565184
Soyka, M., Friede, M., & Schnitker, J. (2016b). Comparing Nalmefene and Naltrexone in Alcohol Dependence: Are there any Differences? Results from an Indirect Meta-Analysis - Comment to Naudet. Pharmacopsychiatry, 49(2), 261-26275. doi:10.1055/s-0042-110494
Springer, S.A., Di Paola, A., Azar, M.M., Barbour, R., Krishnan, A., & Altice, F.L. (2017). Extended-release naltrexone reduces alcohol consumption among released prisoners with HIV disease as they transition to the community. Drug Alcohol Depend, 174, 158-170. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.01.026
Tidey, J.W., Monti, P.M., Rohsenow, D.J., Gwaltney, C.J., Miranda Jr., R., McGeary, J.E., ... Paty, J.A. (2008). Moderators of Naltrexones Effects on Drinking, Urge, and Alcohol Effects in Non-Treatment-Seeking Heavy Drinkers in the Natural Environment. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32(1), 58-66. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00545.x
Van den Brink, W., Sørensen, P., Torup, L., Mann, K., & Gual, A. (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. J Psychopharmacol, 28(8), 733-744. doi:10.1177/0269881114527362
Volpicelli, J.R., Rhines, K.C., Rhines, J.S., Volpicelli, L.A., Alterman, A.I., & O'Brien, C.P. (1997). Naltrexone and Alcohol Dependence: Role of Subject Compliance. Archives of General Psychiatry, 54(8), 737-742. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830200071010

Referenties - Natriumoxybaat / gamma-hydroxyboterzuur (GHB)

Addolorato, G., Balducci, G., Capristo, E., Attilia, M. L., Taggi, F., Gasbarrini, G., & Ceccanti, M. (1999). Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. Alcohol Clin Exp Res, 23(10), 1596-1604.
Addolorato, G., Lesch, O. M., Maremmani, I., Walter, H., Nava, F., Raffaillac, Q., & Caputo, F. (2020). Post-marketing and clinical safety experience with sodium oxybate for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and maintenance of abstinence in alcohol-dependent subjects. Expert Opin Drug Saf, 19(2), 159-166. doi:10.1080/14740338.2020.1709821
Caputo, F., Addolorato, G., Lorenzini, F., Domenicali, M., Greco, G., del Re, A., . . . Bernardi, M. (2003). Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. Drug and Alcohol Dependence, 70(1), 85-91. doi:10.1016/S0376-8716(02)00340-X
Caputo, F., Addolorato, G., Stoppo, M., Francini, S., Vignoli, T., Lorenzini, F., . . . Alcohol Treatment Study, G. (2007). Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. Eur Neuropsychopharmacol, 17(12), 781-789.
Caputo, F., Del Re, A., Brambilla, R., Grignaschi, A., Vignoli, T., Vigna-Taglianti, F., . . . Bernardi, M. (2014a). Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients according to Lesch typologies: a pilot study. J Psychopharmacol, 28(1), 23-30. doi:10.1177/0269881113504015
Caputo, F., Maremmani, A. G. I., Addolorato, G., Domenicali, M., Zoli, G., DAmore, A., . . . Bernardi, M. (2016). Sodium oxybate plus nalmefene for the treatment of alcohol use disorder: A case series. Journal of Psychopharmacology, 30(4), 402-409. doi:10.1177/0269881116629126
Caputo, F., Skala, K., Mirijello, A., Ferrulli, A., Walter, H., Lesch, O., & Addolorato, G. (2014b). Sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. The GATE 1 trial. CNS Drugs, 28(8), 743-752. doi:10.1007/s40263-014-0183-1
Chick, J., & Nutt, D. J. (2011). Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? Journal of Psychopharmacology, 26(2), 205-212. doi:10.1177/0269881111408463
Elsing, C., Stremmel, W., Grenda, U., & Herrmann, T. (2009). Gamma-hydroxybutyric acid versus clomethiazole for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in a medical intensive care unit: an open, single-center randomized study. Am J

Drug Alcohol Abuse, 35(3), 189-192. doi:10.1080/00952990902933852
Gallimberti, L., Canton, G., Gentile, N., Ferri, M., Cibin, M., Ferrara, S. D., . . . Gessa, G. L. (1989). Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. Lancet, 2(8666), 787-789. doi:10.1016/s0140-6736(89)90842-8
Gallimberti, L., Ferri, M., Ferrara, S. D., Fadda, F., & Gessa, G. L. (1992). gamma-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. Alcohol Clin Exp Res, 16(4), 673-676. doi:10.1111/j.1530-0277.1992.tb00658.x
Leone, M. A., Vigna-Taglianti, F., Avanzi, G., Brambilla, R., & Faggiano, F. (2010). Gamma?hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. Cochrane Database of Systematic Reviews(2). doi:10.1002/14651858.CD006266.pub2
Lesch, O. M., Dietzel, M., Musalek, M., Walter, H., & Zeiler, K. (1988). The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types. Forensic Sci Int, 36(1-2), 121-138. doi:10.1016/0379-0738(88)90225-3
Nava, F., Premi, S., Manzato, E., Campagnola, W., Lucchini, A., & Gessa, G. L. (2007). Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam. Am J Drug Alcohol Abuse, 33(3), 379-392. doi:10.1080/00952990701315046
Nava, F., Premi, S., Manzato, E., & Lucchini, A. (2006). Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptionst. J Psychoactive Drugs, 38(3), 211-217. doi:10.1080/02791072.2006.10399846
Nimmerrichter, A. A., Walter, H., Gutierrez-Lobos, K. E., & Lesch, O. M. (2002). Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. Alcohol Alcohol, 37(1), 67-73. doi:10.1093/alcalc/37.1.67
Stella, L., Addolorato, G., Rinaldi, B., Capuano, A., Berrino, L., Rossi, F., & Maione, S. (2008). An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. Pharmacol Res, 57(4), 312-317. doi:10.1016/j.phrs.2008.03.001
Van den Brink, W., Addolorato, G., Aubin, H.-J., Benyamina, A., Caputo, F., Dematteis, M., . . . Spanagel, R. (2018). Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. Addiction Biology, 23(4), 969-986. doi:10.1111/adb.12645

Referenties - Ondansetron

Corrêa, F. J. M. & Baltieri, D. A. (2013). A pilot study of full-dose ondansetron to treat heavy-drinking men withdrawing from alcohol in Brazil. Addictive behaviors, 38(4), 2044-2051.
Dawes, M. A., Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Ma, J. Z., & Cornelius, J. R. (2005). A prospective, open-label trial of ondansetron in adolescents with alcohol dependence. Addictive Behaviors, 30(6), 1077-1085.
Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Seneviratne, C., Roache, J. D., Javors, M. A., Wang, X. Q., ... Li, M. D. (2011). Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. Am J Psychiatry, 168(3), 265-275. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10050755
Johnson, B. A., Roache, J. D., Javors, M. A., DiClemente, C. C., Cloninger, C. R., Prihoda, T. J., ... & Hensler, J. (2000). Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. JAMA, 284(8), 963-971.
Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., et al. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatients settings. A systematic review and meta-analysis. JAMA, 311(18), 1889-1900.
Kenna, G. A., Zywiak, W. H., Swift, R. M., McGeary, J. E., Clifford, J. S., Shoaff, J. R., ... & Haass-Koffler, C. L. (2014). Ondansetron Reduces Naturalistic Drinking in nontreatment-seeking alcohol-dependent Individuals with the LL 5?-HTTLPR genotype: A laboratory study. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38(6), 1567-1574.

Referenties - Prazosine en doxazosine

Haass-Koffler, C.L., Goodyear, K., Zywiak, W.H., Magill, M., Eltinge, S.E., Wallace, P.M., . . . Leggio, L. (2017). Higher pretreatment blood pressure is associated with greater alcohol drinking reduction in alcohol-dependent individuals treated with doxazosin. Drug Alcohol Depend, 177, 23-28. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.03.016
Kenna, G.A., Haass-Koffler, C.L., Zywiak, W.H., Edwards, S.M., Brickley, M.B., Swift, R.M., & Leggio, L. (2016). Role of the ?1 blocker doxazosin in alcoholism: a proof-of-concept randomized controlled trial. Addict Biol, 21(4), 904-914. doi:10.1111/adb.12275
Petrakis, I.L., Desai, N., Gueorguieva, R., Arias, A., O'Brien, E., Jane, J.S., . . . Ralevski, E. (2016). Prazosin for Veterans with Posttraumatic Stress Disorder and Comorbid Alcohol Dependence: A Clinical Trial. Alcohol Clin Exp Res, 40(1), 178-186. doi:10.1111/acer.12926

Simpson, T.L., Malte, C.A., Dietel, B., Tell, D., Pocock, I., Lyons, R., . . . Saxon, A.J. (2015). A pilot trial of prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, for comorbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. Alcohol Clin Exp Res, 39(5), 808-817. doi:10.1111/acer.12703
Simpson, T.L., Saxon, A.J., Meredith, C.W., Malte, C.A., McBride, B., Ferguson, L.C., . . . Raskind, M. (2009). A pilot trial of the alpha-1 adrenergic antagonist, prazosin, for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res, 33(2), 255-263. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00807.x
Simpson, T.L., Saxon, A.J., Stappenbeck, C., Malte, C.A., Lyons, R., Tell, D., . . . Raskind, M. (2018). Double-Blind Randomized Clinical Trial of Prazosin for Alcohol Use Disorder. Am J Psychiatry, 175(12), 1216-1224. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17080913
Sinha, R., Wemm, S., Fogelman, N., Milivojevic, V., Morgan, P.M., Angarita, G.A., . . . Fox, H.C. (2021). Moderation of Prazosins Efficacy by Alcohol Withdrawal Symptoms. American Journal of Psychiatry, 0(0), appi.ajp.2020.20050609. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20050609
Vanderkam, P., Solinas, M., Ingrand, I., Doux, N., Ebrahimighavam, S., Jaafari, N., & Lafay-Chebassier, C. (2021). Effectiveness of drugs acting on adrenergic receptors in the treatment for tobacco or alcohol use disorders: systematic review and meta-analysis. Addiction, n/a(n/a). doi:10.1111/add.15265
Wilcox, C.E., Tonigan, J.S., Bogenschutz, M.P., Clifford, J., Bigelow, R., & Simpson, T. (2018). A Randomized, Placebo-controlled, Clinical Trial of Prazosin for the Treatment of Alcohol Use Disorder. J Addict Med, 12(5), 339-345. doi:10.1097/adm.0000000000000413

Referenties - Psychedelica

Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. Journal of psychopharmacology, 29(3), 289-299. doi:https://dx.doi.org/10.1177/0269881114565144
Bogenschutz, M. P., Podrebarac, S. K., Duane, J. H., Amegadzie, S. S., Malone, T. C., Owens, L. T., . Mennenga, S. E. (2018). Clinical Interpretations of Patient Experience in a Trial of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Alcohol Use Disorder. Frontiers in Pharmacology, 9, 100. doi:https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00100
Dakwar, E., Levin, F., Hart, C. L., Basaraba, C., Choi, J., Pavlicova, M., & Nunes, E. V. (2020). A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial. American Journal of Psychiatry, 177(2), 125-133.
Ezquerra-Romano, I. I., Lawn, W., Krupitsky, E., & Morgan, C. J. A. (2018). Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. Neuropharmacology, 142, 72-82.
Grabski, M., McAndrew, A., Lawn, W., Marsh, B., Raymen, L., Stevens, T., ... & Morgan, C. J. (2021). Adjunctive Ketamine With Relapse PreventionBased Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder. American Journal of Psychiatry..
Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Psychopharmacology, 26(7), 994-1002.
Krupitsky, E. M., & Grinenko, A. Y. (1997). Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. Journal of Psychoactive Drugs, 29(2), 165-183.
Sessa, B., Sakal, C., O'Brien, S., & Nutt, D. (2019). First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder: preliminary data on the first four participants. BMJ case reports, 12(7). doi:https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-230109
Van den Brink, W., Breeksema, J., Vermetten, E., Schoevers, R. A. (2020). Psychedelica bij de behandeling van verslaving en psychose. Tijdschrift voor Psychiatrie, 62(8), 613-617.
Walsh, Z., Mollaahmetoglu, O. M., Rootman, J., Golsof, S., Keeler, J., Marsh, B., ... & Morgan, C. J. (2022). Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. BJPsych open, 8(1).
Yoon, G., Petrakis, I. L., & Krystal, J. H. (2019). Association of combined naltrexone and ketamine with depressive symptoms in a case series of patients with depression and alcohol use disorder. JAMA psychiatry, 76(3), 337-338.

Referenties - Topiramaat

Agabio, R., Pani, P. P., Preti, A., Gessa, G. L., & Franconi, F. (2016). Efficacy of medications approved for the treatment of alcohol dependence and alcohol withdrawal syndrome in female patients: a descriptive review. European Addiction Research, 22(1), 1-16.
Baltieri, D. A., Daró, F. R., Ribeiro, P. L., & De Andrade, A. G. (2008). Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Addiction, 103(12), 2035-2044.

Blodgett, J. C., Del Re, A. C., Maisel, N. C., & Finney, J. W. (2014). A meta?analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38(6), 1481-1488.
De Sousa, A. A., De Sousa, J., & Kapoor, H. (2008). An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. Journal of Substance Abuse Treatment, 34(4), 460-463.
Flórez, G., García?Portilla, P., Alvarez, S., Saiz, P. A., Nogueiras, L., & Bobes, J. (2008). Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol?dependent patients. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32(7), 1251-1259.
Flórez, G., Saiz, P. A., García-Portilla, P., Álvarez, S., Nogueiras, L., & Bobes, J. (2011). Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. European Addiction Research, 17(1), 29-36.
Hallers-Haalboom, E. T., Langeland, W., Kunst, L. E., & Bekker, M. H. J. (2017). Sekse en gender bij problematisch alcoholgebruik of een stoornis in het gebruik van alcohol. Retrieved from https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/4decd06e08810815ef45d2e9451392ad.pdf
Hammond, C. J. (2016). The role of pharmacotherapy in the treatment of adolescent substance use disorders. Child and Adolescent Psychiatric Clinics, 25(4), 685-711.
Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Bowden, C. L., DiClemente, C. C., Roache, J. D., Lawson, K., ... & Ma, J. Z. (2003). Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. The Lancet, 361(9370), 1677-1685.
Johnson, B. A., Rosenthal, N., Capece, J. A., Wiegand, F., Mao, L., Beyers, K., ... & Kranzler, H. R. (2007). Topiramate for treating alcohol dependence: A randomized controlled trial. Jama, 298(14), 1641-1651.
Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., et al. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatients settings. A systematic review and meta-analysis. JAMA, 311(18), 1889-1900.
Jose, N. A., Yadav, P., Kapoor, A., & Mahla, V. P. (2019). Comparison between baclofen and topiramate in alcohol dependence: A prospective study. Industrial Psychiatry Journal, 28(1), 44.
Kampman, K. M., Pettinati, H. M., Lynch, K. G., Spratt, K., Wierzbicki, M. R., & OBrien, C. P. (2013). A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. Drug and Alcohol Dependence, 133(1), 94-99.
Knapp, C. M., Ciraulo, D. A., Sarid-Segal, O., Richardson, M. A., Devine, E., Streeter, C. C., ... & Waters, M. (2015). Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: Efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. Journal of Clinical Psychopharmacology, 35(1), 34.
Kranzler, H. R., Covault, J., Feinn, R., Armeli, S., Tennen, H., Arias, A. J., ... & Kampman, K. M. (2014). Topiramate treatment for heavy drinkers: Moderation by a GRIK1 polymorphism. American Journal of Psychiatry, 171(4), 445-452.
Kranzler, H. R., Morris, P. E., Pond, T., Crist, R. C., Kampman, K. M., Hartwell, E. E., & Lynch, K. G. (2021). Prospective randomized pharmacogenetic study of topiramate for treating alcohol use disorder. Neuropsychopharmacology, 1-7.
Likhitsathian, S., Saengcharnchai, P., Uttawichai, K., Yingwiwattanapong, J., Wittayanookulluk, A., & Srisurapanont, M. (2012). Cognitive changes in topiramate?treated patients with alcoholism: A 12?week prospective study in patients recently detoxified. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 66(3), 235-241.
Martinotti, G., Di Nicola, M., De Vita, O., Hatzigiakoumis, D. S., Guglielmo, R., Santucci, B., ... & Di Giannantonio, M. (2014). Low-dose topiramate in alcohol dependence: A single-blind, placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychopharmacology, 34(6), 709-715.
Miranda, R. (2012) Effects of topiramate on adolescent alcohol use: Efficacy and mechanisms (IMPACT), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01641445.
Miranda, R., & Treloar, H. (2016). Emerging pharmacologic treatments for adolescent substance use: Challenges and new directions. Current Addiction Reports, 3(2), 145-156.
Pani, P. P., Trogu, E., Pacini, M., & Maremmani, I. (2014). Anticonvulsants for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).
Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A., Hilty, D. M., et al. (2017). American Psychiatric Association Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. American Psychiatric Association - Publishing. Washington DC.
Rubio, G., Martínez-Gras, I., & Manzanares, J. (2009). Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence. Journal of Clinical Psychopharmacology, 29(6), 584-589.
Squeglia, L. M., Fadus, M. C., McClure, E. A., Tomko, R. L., & Gray, K. M. (2019). Pharmacological treatment of youth substance use disorders. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 29(7), 559-572.

Referenties - Valproaat

Brady, K. T., Myrick, H., Henderson, S., & Coffey, S. F. (2002). The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. Drug and Alcohol Dependence, 67(3), 323-330.
Lee, S. Y., Wang, T. Y., Chen, S. L., Chang, Y. H., Chen, P. S., Huang, S. Y., ... & Yang, Y. K. (2018). Add-On Memantine Treatment for Bipolar II Disorder Comorbid with Alcohol Dependence: A 12-Week Follow-Up Study. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 42(6), 1044-1050.
Pani, P. P., Trogu, E., Pacini, M., & Maremmani, I. (2014). Anticonvulsants for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).
Salloum, I. M., Cornelius, J. R., Daley, D. C., Kirisci, L., Himmelhoch, J. M., & Thase, M. E. (2005). Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. Archives of General Psychiatry, 62(1), 37-45.
Trevisan, L. A., Ralevski, E., Keegan, K., Oveille, A., Vuppalapati, D., Gonzalez, G., & Petrakis, I. L. (2008). Alcohol detoxification and relapse prevention using valproic acid versus gabapentin in alcohol-dependent patients. Addictive Disorders & Their Treatment, 7(3), 119-128.

Referenties - Varenicline

de Bejczy, A., Löf, E., Walther, L., Guterstam, J., Hammarberg, A., Asanovska, G., . . . Söderpalm, B. (2015). Varenicline for Treatment of Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 39(11), 2189-2199. doi:10.1111/acer.12854
Fucito, L. M., Toll, B. A., Wu, R., Romano, D. M., Tek, E., & O'Malley, S. S. (2011). A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers. Psychopharmacology (Berl), 215(4), 655-663. doi:10.1007/s00213-010-2160-9
Gandhi, K. D., Mansukhani, M. P., Karpyak, V. M., Schneekloth, T. D., Wang, Z., & Kolla, B. P. (2020). The Impact of Varenicline on Alcohol Consumption in Subjects With Alcohol Use Disorders: Systematic Review and Meta-Analyses. J Clin Psychiatry, 81(2), 19r12924. doi:10.4088/JCP.19r12924
Hurt, R. T., Ebbert, J. O., Croghan, I. T., Schroeder, D. R., Hurt, R. D., & Hays, J. T. (2018). Varenicline for tobacco-dependence treatment in alcohol-dependent smokers: A randomized controlled trial. Drug Alcohol Depend, 184, 12-17. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.11.017
Litten, R. Z., Ryan, M. L., Fertig, J. B., Falk, D. E., Johnson, B., Dunn, K. E., . . . Stout, R. (2013). A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. J Addict Med, 7(4), 277-286. doi:10.1097/ADM.0b013e31829623f4
Meszaros, Z. S., Abdul-Malak, Y., Dimmock, J. A., Wang, D., Ajagbe, T. O., & Batki, S. L. (2013). Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled pilot trial. J Clin Psychopharmacol, 33(2), 243-247. doi:10.1097/JCP.0b013e3182870551
Miranda Jr., R., O'Malley, S. S., Treloar Padovano, H., Wu, R., Falk, D. E., Ryan, M. L., . . . Litten, R. Z. (2020). Effects of Alcohol Cue Reactivity on Subsequent Treatment Outcomes Among Treatment-Seeking Individuals with Alcohol Use Disorder: A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Varenicline. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 44(7), 1431-1443. doi:https://doi.org/10.1111/acer.14352
Mitchell, J. M., Teague, C. H., Kayser, A. S., Bartlett, S. E., & Fields, H. L. (2012). Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. Psychopharmacology (Berl), 223(3), 299-306. doi:10.1007/s00213-012-2717-x
O'Malley, S. S., Zweben, A., Fucito, L. M., Wu, R., Piepmeier, M. E., Ockert, D. M., . . . Gueorguieva, R. (2018). Effect of Varenicline Combined With Medical Management on Alcohol Use Disorder With Comorbid Cigarette Smoking: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry, 75(2), 129-138. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3544
Oon-arom, A., Likhitsathain, S., & Srisurapanont, M. (2019). Efficacy and acceptability of varenicline for alcoholism: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Drug and Alcohol Dependence, 107631. doi:https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107631
Pfeifer, P., & Fehr, C. (2019). Efficacy of Varenicline in Patients With Severe Alcohol Dependence: A Pilot Double-Blind Randomized and Controlled Study. J Clin Psychopharmacol, 39(4), 398-402. doi:10.1097/jcp.0000000000001056
Plebani, J. G., Lynch, K. G., Rennert, L., Pettinati, H. M., O'Brien, C. P., & Kampman, K. M. (2013). Results from a pilot clinical trial of varenicline for the treatment of alcohol dependence. Drug and Alcohol Dependence, 133(2), 754-758. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.06.019
Schacht, J. P., Anton, R. F., Randall, P. K., Li, X., Henderson, S., & Myrick, H. (2014). Varenicline effects on drinking, craving

and neural reward processing among non-treatment-seeking alcohol-dependent individuals. Psychopharmacology (Berl), 231(18), 3799-3807. doi:10.1007/s00213-014-3518-1
Zawertailo, L., Ivanova, A., Ng, G., Le Foll, B., & Selby, P. (2020). Safety and Efficacy of Varenicline for Smoking Cessation in Alcohol-Dependent Smokers in Concurrent Treatment for Alcohol Use Disorder: A Pilot, Randomized Placebo-Controlled Trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 40(2), 130-136. doi:10.1097/jcp.0000000000001172

Referenties - Overige medicaties

Alho, H., Methuen, T., Paloheimo, M., Strid, N., Seppa, K., Tiainen, J., . . . Roine, R. (2002). Long-term effects of and physiological responses to nitrous oxide gas treatment during alcohol withdrawal: a double-blind, placebo-controlled trial. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 26(12), 1816-1822.
Burnette, E. M., Baskerville, W.-A., Grodin, E. N., & Ray, L. A. (2020). Ibudilast for alcohol use disorder: study protocol for a phase II randomized clinical trial. Trials, 21(1), 779. doi:https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04670-y
de Bejczy, A., Nations, K. R., Szegedi, A., Schoemaker, J., Ruwe, F., & Soderpalm, B. (2014). Efficacy and safety of the glycine transporter-1 inhibitor org 25935 for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcoholism, clinical and experimental research, 38(9), 2427-2435.
Coker, A. R., Weinstein, D. N., Vega, T. A., Miller, C. S., Kayser, A. S., & Mitchell, J. M. (2020). The catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone modulates alcohol consumption and impulsive choice in alcohol use disorder. Psychopharmacology, 237(10), 3139-3148. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00213-020-05599-5
Donoghue, K., Rose, A., Coulton, S., Milward, J., Reed, K., Drummond, C., & Little, H. (2016). Double-blind, 12 month follow-up, placebo-controlled trial of mifepristone on cognition in alcoholics: the MIFCOG trial protocol. BMC psychiatry, 16, 40. doi:https://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-0757-1
Farokhnia, M., Portelli, J., Lee, M. R., McDiarmid, G. R., Munjal, V., Abshire, K. M., . . . Leggio, L. (2020). Effects of exogenous ghrelin administration and ghrelin receptor blockade, in combination with alcohol, on peripheral inflammatory markers in heavy-drinking individuals: Results from two human laboratory studies. Brain research, 1740, 146851.
Fogaca, M. N., Santos-Galduroz, R. F., Eserian, J. K., & Galduroz, J. C. F. (2011). The effects of polyunsaturated fatty acids in alcohol dependence treatment--a double-blind, placebo-controlled pilot study. BMC clinical pharmacology, 11, 10. doi:https://dx.doi.org/10.1186/1472-6904-11-10
Friedmann, P. D., Rose, J. S., Swift, R., Stout, R. L., Millman, R. P., & Stein, M. D. (2008). Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: a double-blind, placebo-controlled trial. Alcoholism, clinical and experimental research, 32(9), 1652-1660. doi:https://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00742.x
Gendy, M. N. S., Lagzdins, D., Schaman, J., & Le Foll, B. (2020). Melatonin for Treatment-Seeking Alcohol Use Disorder patients with sleeping problems: A randomized clinical pilot trial. Scientific reports, 10(1), 8739. doi:https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-65166-y
Higuera-de la Tijera, F., Servin-Caamano, A. I., Serralde-Zuniga, A. E., Cruz-Herrera, J., Perez-Torres, E., Abdo-Francis, J. M., . . . Perez-Hernandez, J. L. (2015). Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. World journal of gastroenterology, 21(16), 4975-4985. doi:https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.4975
Joos, L., Goudriaan, A. E., Schmaal, L., Fransen, E., van den Brink, W., Sabbe, B. G. C., & Dom, G. (2013). Effect of modafinil on impulsivity and relapse in alcohol dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial. European neuropsychopharmacology, 23(8), 948-955.
Lahti, T., Methuen, T., Roine, R., Seppa, K.-L., Sinclair, D., Partinen, M., & Alho, H. (2011). The impacts of nitrous oxide gas on sleep quality during alcohol withdrawal. BMC research notes, 4, 108.
Lee, M. R., Farokhnia, M., Cobbina, E., Saravanakumar, A., Li, X., Battista, J. T., . . . Leggio, L. (2020). Endocrine effects of the novel ghrelin receptor inverse agonist PF-5190457: Results from a placebo-controlled human laboratory alcohol co-administration study in heavy drinkers. Neuropharmacology, 170, 107788.
Leggio, L., Zywiak, W. H., Fricchione, S. R., Edwards, S. M., de la Monte, S. M., Swift, R. M., & Kenna, G. A. (2014). Intravenous ghrelin administration increases alcohol craving in alcohol- dependent heavy drinkers: a preliminary investigation. Biological psychiatry, 76(9), 734-741.
Lukas, S. E., Penetar, D., Su, Z., Geaghan, T., Maywalt, M., Tracy, M., . . . Lee, D. Y. W. (2013). A standardized kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in nontreatment-seeking male heavy drinkers. Psychopharmacology, 226(1), 65-73. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00213-012-2884-9
Manzardo, A. M., He, J., Poje, A., Penick, E. C., Campbell, J., & Butler, M. G. (2013). Double-blind, randomized placebo-

controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. Drug and Alcohol Dependence, 133(2), 562-570.
Niederhofer, H., Staffen, W., & Mair, A. (2003). Comparison of cyanamide and placebo in the treatment of alcohol dependence of adolescents. Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 38(1), 50-53.
O'Malley, S. S., Todtenkopf, M. S., Du, Y., Ehrich, E., & Silverman, B. L. (2018). Effects of the Opioid System Modulator, Samidorphan, on Measures of Alcohol Consumption and Patient-Reported Outcomes in Adults with Alcohol Dependence. Alcoholism, clinical and experimental research, 42(10), 2011-2021. doi:https://dx.doi.org/10.1111/acer.13849
Petrakis, I. L., Ralevski, E., Gueorguieva, R., O'Malley, S. S., Arias, A., Sevarino, K. A., . . . Krystal, J. H. (2018). Mecamylamine treatment for alcohol dependence: a randomized controlled trial. Addiction, 113(1), 6-14. doi:10.1111/add.13943
Post, A., Smart, T. S., Jackson, K., Mann, J., Mohs, R., Rorick-Kehn, L., . . . Wong, C. J. (2016). Proof-of-Concept Study to Assess the Nociceptin Receptor Antagonist LY2940094 as a New Treatment for Alcohol Dependence. Alcoholism, clinical and experimental research, 40(9), 1935-1944. doi:https://dx.doi.org/10.1111/acer.13147
Roberts, W., Ralevski, E., Verplaetse, T. L., McKee, S. A., & Petrakis, I. L. (2018). Tobacco use during a clinical trial of mecamylamine for alcohol dependence: Medication effects on smoking and associations with reductions in drinking. Journal of substance abuse treatment, 94, 91-96.
Schwandt, M. L., Diazgranados, N., Umhau, J. C., Kwako, L. E., George, D. T., & Heilig, M. (2020). PPARgamma activation by pioglitazone does not suppress cravings for alcohol, and is associated with a risk of myopathy in treatment seeking alcohol dependent patients: a randomized controlled proof of principle study. Psychopharmacology, 237(8), 2367-2380. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00213-020-05540-w
Soyka, M., Koller, G., Schmidt, P., Lesch, O.-M., Leweke, M., Fehr, C., . . . Investigators, A. S. (2008). Cannabinoid receptor 1 blocker rimonabant (SR 141716) for treatment of alcohol dependence: results from a placebo-controlled, double-blind trial. Journal of clinical psychopharmacology, 28(3), 317-324. doi:https://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e318172b8bc
Sugaya, N., Ogai, Y., Aikawa, Y., Yumoto, Y., Takahama, M., Tanaka, M., . . . Ikeda, K. (2018). A randomized controlled study of the effect of ifenprodil on alcohol use in patients with alcohol dependence. Neuropsychopharmacology reports, 38(1), 9-17.
Tamai, H., Yokoyama, A., Okuyama, K., Takahashi, H., Maruyama, K., Suzuki, Y., & Ishii, H. (2000). Comparison of cyanamide and disulfiram in effects on liver function. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24, 97S-99S.
Wong, C. J., Witcher, J., Mallinckrodt, C., Dean, R. A., Anton, R. F., Chen, Y., . . . Kinon, B. J. (2014). A phase 2, placebo-controlled study of the opioid receptor antagonist LY2196044 for the treatment of alcohol dependence. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 38(2), 511-520.

Referenties - Farmacogenetica naltrexone

Agrawal, A., & McCutcheon, V. V. (2020). Commentary on Hartwell et al. (2020): Alcohol use disorder treatment response -- Where is the variability? Addiction, 115(8), 1438-1439. doi:10.1111/add.15085
Anton, R. F., Oroszi, G., O'Malley, S., Couper, D., Swift, R., Pettinati, H., & Goldman, D. (2008). An Evaluation of mu-Opioid Receptor (OPRM1) as a Predictor of Naltrexone Response in the Treatment of Alcohol Dependence: Results From the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) Study. Arch Gen Psychiatry, 65(2), 135-144. doi:10.1001/archpsyc.65.2.135
Anton, R. F., Voronin, K. E., Book, S. W., Latham, P. K., Randall, P. K., Glen, W. B., . . . Schacht, J. P. (2020). Opioid and Dopamine Genes Interact to Predict Naltrexone Response in a Randomized Alcohol Use Disorder Clinical Trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 44(10): 2084-2096. doi:10.1111/acer.14431
Arias, A. J., Gelernter, J., Gueorguieva, R., Ralevski, E., & Petrakis, I. L. (2014). Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans. The American Journal on Addictions, 23(3), 288-293. doi:10.1111/j.1521-0391.2014.12102.x
Chamorro, A. J., Marcos, M., Miron-Canelo, J. A., Pastor, I., Gonzalez-Sarmiento, R., & Laso, F. J. (2012). Association of μ-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. Addict Biol, 17(3), 505-512. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00442.x
Gelernter, J., Gueorguieva, R., Kranzler, H. R., Zhang, H., Cramer, J., Rosenheck, R., & Krystal, J. H. (2007). Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. Alcohol Clin Exp Res, 31(4), 555-563. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00339.x
Hartwell, E. E., Feinn, R., Morris, P. E., Gelernter, J., Krystal, J., Arias, A. J., ... Kranzler, H. R. (2020). Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder. Addiction, 115(8), 1426-1437. doi:10.1111/add.14975

Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., Wines, R., ... Garbutt, J. C. (2014). Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings - AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
Kim, S. G., Kim, C. M., Choi, S. W., Jae, Y. M., Lee, H. G., Son, B. K., ... Oslin, D. W. (2009). A mu opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcohol-dependent patients. Psychopharmacology (Berl), 201(4), 611-618. doi:10.1007/s00213-008-1330-5
Kranzler, H. R., Armeli, S., Covault, J., & Tennen, H. (2013). Variation in OPRM1 moderates the effect of desire to drink on subsequent drinking and its attenuation by naltrexone treatment. Addict Biol, 18(1), 193-201. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00471.x
O'Malley, S. S., Robin, R. W., Levenson, A. L., GreyWolf, I., Chance, L. E., Hodgkinson, C. A., ... Goldman, D. (2008). Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res, 32(7), 1271-1283. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00682.x
Oslin, D. W., Berrettini, W., Kranzler, H. R., Pettinati, H., Gelernter, J., Volpicelli, J. R., & O'Brien, C. P. (2003). A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. Neuropsychopharmacology, 28(8), 1546-1552.
Oslin, D. W., Leong, S. H., Lynch, K. G., Berrettini, W., O'Brien, C. P., Gordon, A. J., & Rukstalis, M. (2015). Naltrexone vs Placebo for the Treatment of Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry, 72(5), 430-437. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3053
Rubio, G., Ponce, G., Jiménez-Arriero, M. A., Hoenicka, J., Ampuero, I., Ramos, J. A., & Palomo, T. (2002). Polymorphism for m-opioid receptor (+118) as a prognostic variable of naltrexone in alcohol dependence treatment: Preliminary results. European Neuropsychopharmacology, 12, Supplement 3(0), 397. doi:10.1016/s0924-977x(02)80664-2
Schacht, J. P., Randall, P. K., Latham, P. K., Voronin, K. E., Book, S. W., Myrick, H., & Anton, R. F. (2017). Predictors of Naltrexone Response in a Randomized Trial: Reward-Related Brain Activation, OPRM1 Genotype, and Smoking Status. Neuropsychopharmacology, 42(13), 2640-2653. doi:10.1038/npp.2017.74

Referenties - Farmacogenetica overige medicaties

Johnson, B. A., et al. (2011). Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. The American Journal of Psychiatry 168(3): 265-275.
Johnson, B. A., et al. (2013). Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT(3) antagonist ondansetron. The American Journal of Psychiatry 170(9): 1020-1031.
Kiefer, F., Witt, S. H., Frank, J., Richter, A., Treutlein, J., Lemenager, T., et al. (2011). Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. The Pharmacogenomics Journal, 11, 368-374.
Kranzler, H. R., Covault, J., Feinn, R., Armeli, S., Tennen, H., Arias, A. J., ... & Kampman, K. M. (2014). Topiramate treatment for heavy drinkers: Moderation by a GRIK1 polymorphism. American Journal of Psychiatry, 171(4), 445-452.
Kranzler, H. R., Morris, P. E., Pond, T., Crist, R. C., Kampman, K. M., Hartwell, E. E., & Lynch, K. G. (2021). Prospective randomized pharmacogenetic study of topiramate for treating alcohol use disorder. Neuropsychopharmacology (2021)):1-7; doi:10.1038/s41386-020-00945-9.
Morley, K. C., Luquin, N., Baillie, A., Fraser, I. Trent, R. J., Dore, G., et al. (2018). Moderation of baclofen response by a GABAB receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial. Addiction, 113, 2205-2213.
Mutschler, J, Abbruzzese, E., Witt, S. H., Dirican, G., Nieratschker, V, Grosshans, M., et al. (2012). Functional polymorphism of the dopamine ?-hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. J Clin Psychopharm, 32(4), 578-580.
Ooteman, W., Naassila, M., Koeter, M. W., Verheul, R., Schippers, G. M., Houchi, H., et al. (2009). Predicting the efficacy of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. Addict. Biol., 14(3), 328-337.
Ragia, G., & Manolopoulos, V. G. (2017). Personalized medicine of alcohol addiction: Pharmaco-genomics and beyond. Current Pharmaceutical Biotechnology, 18, 221-230.
Ray, L. A., Miranda, R., MacKillop, J., McGeary, J., Tidey, J., Rohsenow, D. J., et al. (2009). A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. Exp Clin Psychopharmacol, 17(2), 122-129.
Zastrozhin, M. S., Skryabin, V. Y., Miroshkin, S. S., Bryun, E. A.,, & Sychev, D. A. (2019). Pharmacogenetics of alcohol addiction: current perspectives. The Application of Clinical Genetics, 12, 131-140.

Referenties - Polyfarmacie

Anton, R. F., Baros, A., Latham, P., Randall, P., Stewart, S., Vergne, D., & Voronin, K. (2011a). Naltrexone plus aripiprazole compared to naltrexone alone and placebo in the treatment of alcohol dependence - A double blind pilot study. Neuropsychopharmacology, 36(1), S198-S323. doi:10.1038/npp.2011.292

Anton, R. F., Myrick, H., Baros, A. M., Latham, P. K., Randall, P. K., Wright, T. M., ... Malcolm, R. (2009). Efficacy of a Combination of Flumazenil and Gabapentin in the Treatment of Alcohol Dependence: Relationship to Alcohol Withdrawal Symptoms. Journal of Clinical Psychopharmacology, 29(4), 334-42. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181aba6a4

Anton, R. F., Myrick, H., Wright, T. M., Latham, P. K., Baros, A. M., Waid, L. R., & Randall, P. K. (2011b). Gabapentin Combined With Naltrexone for the Treatment of Alcohol Dependence. American Journal of Psychiatry, 168(7), 709-717. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10101436

Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A., Cisler, R. A., Couper, D., Donovan, D. M., ... Zweben, A. (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA, 295(17), 2003-2017.

Besson, J., Aeby, F., Kasas, A., Lehert, P., & Potgieter, A. (1998). Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. Alcohol Clin Exp Res, 22(3), 573-579. doi:10.1111/j.1530-0277.1998.tb04295.x

Caputo, F., Addolorato, G., Stoppo, M., Francini, S., Vignoli, T., Lorenzini, F., ... Alcohol Treatment Study, G. (2007). Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. Eur Neuropsychopharmacol, 17(12), 781-789.

Caputo, F., Maremmani, A. G. I., Addolorato, G., Domenicali, M., Zoli, G., DAmore, A., ... Bernardi, M. (2016). Sodium oxybate plus nalmefene for the treatment of alcohol use disorder: A case series. Journal of Psychopharmacology, 30(4), 402-409. doi:10.1177/0269881116629126

Farren, C. K., Scimeca, M., Wu, R., & Malley, S. O. (2009). A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence. Drug and Alcohol Dependence, 99(1), 317-321. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.06.006

Fogaça, M. N., Santos-Galduróz, R. F., Eserian, J. K., & Galduróz, J. C. F. (2011). The effects of polyunsaturated fatty acids in alcohol dependence treatment - a double-blind, placebo-controlled pilot study. BMC Clinical Pharmacology, 11(1), 10. doi:10.1186/1472-6904-11-10

Guardia, J., Roncero, C., Galan, J., Gonzalvo, B., Burguete, T., & Casas, M. (2011). A double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study comparing quetiapine with placebo, associated to naltrexone, in the treatment of alcohol-dependent patients. Addict Behav, 36(3), 265-269. doi:10.1016/j.addbeh.2010.11.006

Haass-Koffler, C. L., Goodyear, K., Zywiak, W. H., Leggio, L., Kenna, G. A., & Swift, R. M. (2018). Comparing and Combining Topiramate and Aripiprazole on Alcohol-Related Outcomes in a Human Laboratory Study. Alcohol and Alcoholism, 53(3), 268-276. doi:10.1093/alcalc/agx108

Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., & Prihoda, T. J. (2000). Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. Alcohol Clin Exp Res, 24(5), 737-742.

Kiefer, F., Jahn, H., Tarnaske, T., Helwig, H., Briken, P., Holzbach, R., ... Wiedemann, K. (2003). Comparing and Combining Naltrexone and Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. Archives of General Psychiatry, 60(1), 92-99. doi:10.1001/archpsyc.60.1.92

Kiefer, F., & Wiedemann, K. (2004). Combined therapy: What does acamprosate and naltrexone combination tell us? Alcohol & Alcoholism, 39(6), 542-547.

Lee, M. R., & Leggio, L. (2014). Combined pharmacotherapies for the management of alcoholism: rationale and evidence to date. CNS Drugs, 28(2), 107-119. doi:10.1007/s40263-013-0137-z

Naglich, A. C., Lin, A., Wakhlu, S., & Adinoff, B. H. (2018). Systematic Review of Combined Pharmacotherapy for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients Without Comorbid Conditions. CNS Drugs, 32(1), 13-31. doi:10.1007/s40263-017-0484-2

O'Malley, S. S., Robin, R. W., Levenson, A. L., GreyWolf, I., Chance, L. E., Hodgkinson, C. A., ... Goldman, D. (2008). Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res, 32(7), 1271-1283. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00682.x

Pettinati, H. M., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Xie, H., Dackis, C., Rabinowitz, A. R., & O'Brien, C. P. (2008). A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. Addict Behav, 33(5), 651-667.

Pettinati, H. M., Oslin, D. W., Kampman, K. M., Dundon, W. D., Xie, H., Gallis, T. L., ... O'Brien, C. P. (2010). A Double-Blind,

Placebo-Controlled Trial Combining Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence. American Journal of Psychiatry, 167(6), 668-675. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08060852
Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A., Hilty, D. M., et al. (2017). American Psychiatric Association Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. American Psychiatric Association - Publishing. Washington DC.
Stella, L., Addolorato, G., Rinaldi, B., Capuano, A., Berrino, L., Rossi, F., & Maione, S. (2008). An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. Pharmacol Res, 57(4), 312-317. doi:10.1016/j.phrs.2008.03.001

Psychologische behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van psychologische behandelingen van stoornissen in het gebruik van alcohol?

Wat is bekend over de effectiviteit van een gecombineerde farmacologische plus psychologische behandeling ten opzichte van alleen een farmacologische of psychologische behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol?

Aanbeveling

1. Bij alle mensen met overmatig en/of risicovol alcoholgebruik in de eerste lijn dient een kortdurende psychologische interventie of online cognitieve gedragstherapie (CGT) te worden aangeboden.
2. Bij alle volwassen patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (SGA) dient evidence-based psychologische behandeling en/of gestructureerde medische begeleiding ('medicatie management') te worden aangeboden, in combinatie met farmacotherapie.
3. Bij jongeren met problematische alcoholgebruik of een SGA dient evidence-based psychologische behandeling te worden aangeboden, terwijl terughoudendheid dient te worden betracht ten aanzien van op alcohol gerichte medicamenteuze behandeling.
4. De keuze voor een specifieke bewezen effectieve psychologische behandeling dient in samenspraak met de patiënt tot stand te komen.
5. Bij patiënten met een SGA dienen motiverende gespreksvoering (MGV), CGT en/of indien aanwezig ambulante twaalf stappen behandeling als psychologische behandeling aangeboden te worden
6. Indien gekozen wordt voor CGT kan gezien vergelijkbare effectiviteit overwogen worden
    a. dit in groepsverband of individueel aan te bieden.
    b. dit digitaal of face-to-face aan te bieden.
7. Bij onvoldoende effect van MGV, CGT en/of ambulante twaalf stappen behandeling kan overwogen worden
    a. te switchen van behandelmethodiek.
    b. de behandeling te intensiveren, bijvoorbeeld door het aanbieden van meerdere behandelsessies per week of (dag-) klinische behandeling.
    c. bij patiënten met een ambulante indicatie de community reinforcement approach (CRA) in combinatie met CM gericht op abstinentie of gedragstherapeuthische partnerrelatie therapie in te zetten.
    d. bij patiënten met een klinische indicatie klinische Minnesota behandeling in Nederland in te zetten.
8. De werkgroep adviseert met alle patiënten met een SGA de mogelijkheid te bespreken om deel te nemen aan zelfhelpgroepen gericht op de SGA.
9. Wees terughoudend met aanbieden van acceptance and commitment therapy (ACT), eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), schematherapie en mindfulness based relapse prevention (MBRP) gericht op de SGA.
10. De werkgroep adviseert om ten minste elke drie maanden met de patiënt het effect van de psychologische interventie op het alcoholgebruik te evalueren en zo nodig de behandeling aan te

passen.

Overwegingen

1. Professionals signaleren dat in de eerste lijn niet altijd voldoende kennis en kunde aanwezig zijn om kortdurende psychologische interventies of online cognitieve gedragstherapie aan te bieden. Professionals zijn daarom van mening dat de kennis en de kunde om deze inventies in de eerste lijn uit te kunnen voeren dient te worden verstevigd. Gezien de verstorende effecten van excessief alcoholgebruik op de ontwikkeling bij jongeren adviseert de werkgroep deze doelgroep laagdrempelig te verwijzen voor specialistische zorg.
2. De werkgroep signaleert dat onder sommige professionals en patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol terughoudendheid bestaat ten aanzien van de inzet van medicatie, terwijl andere professionals en SGA-patiënten medicamenteuze ondersteuning naast psychologische behandeling sterk aanbevelen. Terughoudendheid ten aanzien van de inzet van medicatie mag geen reden zijn om bewezen effectieve behandelingen, zoals farmacotherapie, niet te bespreken met patiënten. De keuze voor een (aanvullende) medicamenteuze behandeling dient te worden gebaseerd op de wens van de patiënt, met inachtneming van mogelijke contra-indicaties (zie hoofdstuk 4). Professionals en ervaringsdeskundigen zijn van mening dat het bespreken van farmacologische opties niet is voorbehouden aan artsen, maar ook door andere disciplines kan worden gedaan binnen de eigen competenties en bevoegdheden.
3. De werkgroep merkt dat gedeelde besluitvorming (shared decision-making) goed uitvoerbaar is in de dagelijkse praktijk en leidt tot meer tevredenheid bij patiënten en behandelaren. De ervaring is dat gedeelde besluitvorming bijdraagt aan commitment in de behandeling, hetgeen de behandelresultaten doorgaans gunstig beïnvloedt.
4. Binnen de groep professionals in de werkgroep bestaat er – op basis van de praktijk - geen consensus over welke psychologische behandeling de voorkeur geniet. Daarnaast zetten professionals in de praktijk MGV ook in als additie bij andere behandelingen, zoals CGT. Ook worden elementen uit verschillende psychologische behandelingen in de praktijk soms gecombineerd. Er is geen onderzoek gedaan naar het gelijktijdig toepassen van verschillende psychotherapeutische interventies gericht op een SGA. De werkgroep is het er over eens dat men terughoudend moet zijn met het gelijktijdig combineren van verschillende psychologische interventies gericht op de SGA, met uitzondering van motiverende gespreksvoering. De keuze voor een specifieke psychologische behandeling is doorgaans vooral gebaseerd op wat beschikbaar is binnen de behandelsetting en de voorkeur van patiënt en behandelaar. De werkgroep signaleert dat geprotocolleerde ambulante twaalfstappen behandeling in de praktijk nauwelijks beschikbaar is. Indien beschikbaar kan ambulante twaalfstappen aangeboden worden.
5. De werkgroep is van mening dat geprotocolleerde ambulante twaalf stappen behandeling een plaats heeft in het behandelaanbod voor patiënten met een SGA. Hierbij wordt opgemerkt dat de twaalf stappen methode gericht is op volledige abstinentie en veelal in groepsverband wordt aangeboden, hetgeen niet bij alle patiënten goed aansluit. In de praktijk wordt gesignaleerd dat er een grote variatie is in het 12 stappen aanbod, wat betreft inbedding (in verslavingszorginstellingen, zelfhulpgroepen of commercieel), de kwaliteit en protocolgetrouwheid, en de aandacht voor comorbiditeit en continuïteit van zorg. Er is ervaring dat een ambulant twaalf stappen zelfhulp aanbod (zoals AA) gecombineerd kan worden met andere evidence-based behandeling binnen de verslavingszorg. De werkgroep signaleert

dat er op individueel niveau soms goede ervaringen zijn met een klinische Minnesota (twaalf stappen) behandeling. De werkgroep is van mening dat – bij onvoldoende effect van MGV, CGT, of geprotocolleerde ambulante twaalf stappen behandeling (met of zonder medicatie) – bij zowel volwassenen als jongeren met primaire SGA en een klinische behandelindicatie, een klinische Minnesota behandeling in Nederland overwogen kan worden. In de praktijk wordt geen meerwaarde gezien van behandeling in het buitenland, vooral als deze niet ingebed is in een ambulant nazorgprogramma in de eigen regio.

6. De werkgroep is van mening dat CM, gezien de evidentie, als toevoeging aan andere psychotherapeutische behandelingen bij SGA veel vaker zou moeten worden aangeboden. De werkgroep signaleert echter dat CM slechts beperkt beschikbaar is en dat implementatie bevorderd dient te worden. De werkgroep is van mening dat de evidentie voor het toevoegen van CM aan een ambulante psychosociale behandeling bij volwassenen met een SGA voldoende grond biedt om dit ook aan te bevelen bij de ambulante behandeling van jongeren met een SGA.
7. Ook ten aanzien van CBM ervaart de werkgroep dat dit slechts beperkt beschikbaar is. Gezien de eenvoud van deze behandeling, vooral bij klinisch opgenomen patiënten, zou bredere implementatie overwogen kunnen worden. De werkgroep is tevens van mening dat de evidentie voor het toevoegen van approach bias modificatie (ApBM) aan een klinische behandeling bij volwassenen met een SGA voldoende grond biedt om deze interventie ook te overwegen bij de klinische behandeling van jongeren met een SGA.
8. CRA is een (cognitief)gedragstherapeutische methode die in de Nederlandse praktijk wordt toegepast, waarbij op een systematisch-geprotocolleerde wijze verschillende gedragstherapeutische procedures worden gecombineerd, waaronder Motiverende Gespreksvoering en CGT. CRA combineert daarbij procedures uit eerste t/m derde generatie gedragstherapie. CRA is echter niet overal beschikbaar. Indien beschikbaar, kan CRA als op zichzelf staande behandeling aangeboden worden, bij patiënten die onvoldoende profiteren van geprotocolleerde CGT.
9. De werkgroep ervaart in de praktijk dat psychologische behandeling van een SGA bij adolescenten goed uitvoerbaar en effectief is. De werkgroep is van mening dat de evidentie voor de effectiviteit van motiverende gespreksvoering, cognitieve gedragstherapie en geprotocolleerde ambulante twaalf stappen behandeling bij volwassenen met een SGA voldoende grond biedt om deze interventies ook aan te bieden bij jongeren met een SGA.
10. De werkgroep adviseert om in gezamenlijke afweging met de patiënt te kiezen in welke vorm en op welke manier CGT het beste gevolgd kan worden: individueel of in groepsverband; face-to-face of digitaal. Professionals zien in de praktijk dat zowel praktische overwegingen (beschikbaarheid behandelaars, lengte van de wachtlijst) als de mate van heterogeniteit in de groep (ernst, leeftijd, gender, comorbide problemen, voorkeur van de patiënt) meegewogen worden in de keuze voor groeps- dan wel individuele behandeling. Professionals zien in de praktijk dat digitale vaardigheden en de beschikbaarheid van digitale middelen en/of toegang tot internet voor patiënten meegewogen worden in de keuze voor een digitale of een face-to-face behandeling. Professionals ervaren daarnaast in de praktijk dat motivatie voor een E-health behandeling heel belangrijk is voor de slagingskans van een E-health behandeling.
11. Professionals zien in de praktijk dat naast de mogelijkheid om bij onvoldoende effect van de ambulante behandeling te switchen van methodiek, het ook zinvol kan zijn om de psychologische behandeling te intensiveren door het aanbieden van meerdere sessies per week, dagbehandeling of klinische

behandeling, de inzet van een klinische detoxificatie, of toevoeging van medicatie.

12. In de praktijk worden op individueel niveau soms goede ervaringen gezien met een klinische Minnesota behandeling. Deze behandelingen worden ook in het buitenland aangeboden. In de praktijk wordt geen meerwaarde gezien van behandeling in het buitenland, vooral als deze niet ingebed is in een ambulant nazorgprogramma in de eigen regio. De werkgroep is van mening dat – bij onvoldoende effect van MGV, CGT of geprotocolleerde ambulante twaalf stappen behandeling (met of zonder medicatie) – bij zowel volwassenen als jongeren met SGA en een klinische behandelindicatie, een klinische Minnesota behandeling in Nederland overwogen kan worden.
13. De werkgroep signaleert dat in de praktijk formele hulpverlening goed te combineren is met zelfhulpgroepen. Daarnaast kunnen zelfhulpgroepen en lotgenotencontact door patiënten als steunend worden ervaren zowel tijdens als in de fase na afronding van een formeel behandeltraject. Sommige patiënten hebben reserves ten aanzien van zelfhulpgroepen en wijzen deelname daaraan af. Patiënten die weinig bekend zijn met zelfhulpgroepen dienen hierover op passende wijze te worden geïnformeerd. In Nederland zijn meerdere soorten zelfhulpgroepen aanwezig, waaronder zowel groepen met als zonder een religieus karakter.
14. Professionals zijn van mening dat de discussie over de effectiviteit en plaatsbepaling in de behandeling van patiënten met een SGA van ACT, MBRP en schemagerichte therapie (SFT) gericht op behandeling van de SGA nog niet volledig uitgekristalliseerd is. In de praktijk worden soms goede effecten gezien van deze interventies bij patiënten met een SGA en sommige patiënten hebben daarnaast een sterke voorkeur ten aanzien van deze interventies. Bij therapieresistente SGA-patiënten wordt soms een op acceptatie gerichte ACT behandeling overwogen. De werkgroep is echter van mening dat voorkeuren of enthousiasme onder professionals niet leidend moeten zijn bij de inrichting van de behandeling voor patiënten met een SGA.
15. De werkgroep is van mening dat bij toename van alcoholgebruik tijdens de behandeling zo snel mogelijk met de patiënt het effect van de psychologische behandeling moet worden geëvalueerd en in samenspraak met de patiënt de behandeling waar nodig moet worden aangepast.

<u>Aanvullende overwegingen vanuit patiënten perspectief bij psychologische behandeling:</u>

16. Patiënten en professionals vinden het van belang dat om te kunnen werken aan herstel, patiënten met een SGA worden begeleid bij het versterken/in stand houden van de motivatie en het herkennen en versterken van eigen verantwoordelijkheid(sgevoel). Daarnaast vinden patiënten en professionals het van belang dat zij worden begeleid bij het (her-)vinden van structuur in het dagelijkse leven en het herstellen van relaties (familie, etc.), zie ook hoofdstuk 7. De werkgroep benadrukt het belang van beschikbaarheid van een 'goed vangnet en 24-uurs-opvang' indien nodig en passende nazorg die aansluit op behandeling.

Onderbouwing

Conclusies

Conclusies Kortdurende interventies in de eerstelijnszorg

Uit de systematische review en meta-analyse door het Amerikaanse Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; O'Connor et al., 2018; US Preventive Services Task Force, 2018) blijkt op basis van 68 gerandomiseerde studies bij meer dan 36.000 patiënten dat opportunistische screening gevolgd door een kortdurende interventie in de eerstelijnsgezondheidszorg bij volwassenen effectief is in het verminderen van alcoholgebruik bij personen met riskant of schadelijk gebruik. Het effect is klein, maar significant en robuust, met reducties in alcoholgebruik in verreweg de meeste trials. De Cochrane meta-analyse van Kaner et al. (2018) laat op basis van 69 trials, waarvan 16 trials ook in de meta-analyse van O'Connor et al. (2018) waren opgenomen, eveneens een klein effect zien. Het belangrijkste verschil tussen beide reviews was dat in deze Cochrane meta-analyse ook 27 gerandomiseerde trials naar kortdurende interventies in de spoedeisende hulp setting waren opgenomen. In subgroepanalyses bleek de afname in alcoholconsumptie tussen mannen en vrouwen even groot. Bij adolescenten werd eveneens een klein effect gevonden (Steele et al., 2020a) maar de bewijskracht is minder sterk, mede omdat bij hen minder onderzoek is uitgevoerd. Bij zwangere vrouwen werd op basis van 5 studies onder 796 patiënten een klein tot middelgroot effect gevonden (AHRQ; O'Connor et al., 2018; US Preventive Services Task Force, 2018). Vanwege het relatief grote bereik in de eerste lijn kunnen kortdurende interventies die breed worden toegepast, ondanks het kleine effect, op volksgezondheidsniveau resulteren in aanzienlijke gezondheidswinst.

Op basis van de beschreven meta-analyses zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 1
Het is aangetoond dat screening op riskant of schadelijk alcoholgebruik in de eerstelijnszorg, gevolgd door een kortdurende interventie bij geïdentificeerde cases bij volwassenen resulteert in afname van het alcoholgebruik. De gemiddelde omvang van het effect is klein.

A1 Kaner et al. (2018); O'Connor et al. (2018); US Preventive Services Task Force (2018)

Niveau 1
Het is aangetoond dat de effectiviteit van screening plus kortdurende interventie gericht op riskant of schadelijk alcoholgebruik in de eerstelijnszorg niet verschilt tussen mannen en vrouwen.

A1 Kaner et al. (2018); O'Connor et al. (2018); US Preventive Services Task Force (2018)

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat kortdurende interventies gericht op alcoholgebruik bij zwangere vrouwen in de eerstelijnszorg de kans op abstinentie van alcohol bevordert. Het gemiddelde effect is klein tot middelgroot.

A1 O'Connor et al. (2018); US Preventive Services Task Force (2018)

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat kortdurende interventies op basis van motiverende gespreksvoering bij adolescenten met riskant of schadelijk alcoholgebruik effectief zijn in het verminderen van het alcoholgebruik. Het effect is klein en de bewijskracht van de evidentie is – mede vanwege het weinige onderzoek bij adolescenten – laag.

A1 Steele et al. (2020a)

Conclusies Motiverende gespreksvoering

In onderzoek naar de effectiviteit van MGV voor de behandeling van volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik zijn verschillende varianten onderzocht die op verschillende manieren zijn vergeleken. Voor het in kaart brengen van de evidentie voor MGV is gebruikgemaakt van de uitgebreide en meest recente meta-analyse van Lundahl et al. (2010). Uit de resultaten voor alcohol blijkt op basis van 47 studies dat MGV effectiever is in het bevorderen van abstinentie en reduceren van alcoholgebruik in vergelijking met weinig actieve vergelijkingscondities of niet-geprotocolleerde behandelingen, zoals een wachtlijst controlegroep, een standaardbehandeling zonder specifiek programma of een groep die cursus/foldermateriaal ontvangt. Daarbij gaat het om een klein significant effect. Wanneer MGV echter vergeleken wordt met een geprotocolleerde behandeling, zoals 12-stappen of cognitieve gedragstherapie, wordt geen verschil in effectiviteit gevonden.
Een belangrijke kanttekening bij deze resultaten is dat slechts een derde van de alcoholstudies in Lundahl et al. (2010) betrekking hadden op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. Voor zover we kunnen afleiden uit de bevindingen van Lundahl et al. (2010), maakt het voor de gevonden uitkomsten met betrekking tot alcoholgebruik niet uit of het gaat om MGV als aanvulling op een andere behandeling of om MGV als stand-alone behandeling.

Op basis van bovenstaande worden de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat MGV als stand-alone behandeling of als aanvulling op een andere behandeling effectiever is in het bevorderen van abstinentie en reduceren van alcoholgebruik bij volwassenen met risicovol en/of een stoornis in alcoholgebruik dan een inactieve of niet-geprotocolleerde behandeling.
A1 Lundahl et al. (2010)
Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat de effectiviteit van stand-alone of aanvullende MGV bij volwassenen met risicovol alcoholgebruik of een stoornis in alcoholgebruik niet verschilt van die van andere geprotocolleerde psychologische behandelingen.
A1 Lundahl et al. (2010)

Conclusie Cognitieve gedragstherapie

Conclusies Cognitieve gedragstherapie als op zichzelf staande behandeling

Volwassenen
Meer dan een decennium geleden concludeerden Magill & Ray (2009) in hun meta-analyse van cognitieve gedragstherapie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van middelen dat CGT – al dan niet in combinatie met een andere psychologische of farmacologische behandeling – gemiddeld over alle op

alcohol- en drugsafhankelijkheid gerichte gerandomiseerde studies een klein positief significant effect had op het middelengebruik. Voor de trials die specifiek op alcoholafhankelijkheid waren gericht, werd geen significant effect op het alcoholgebruik gevonden.

In de meta-analyse uit 2009 werd echter geen onderscheid gemaakt tussen CGT als 'stand-alone' behandeling en CGT in combinatie met een andere psychologische of farmacologische behandeling. In twee recente updates van de meta-analyse wordt dit onderscheid wél gemaakt (Magill et al., 2019; Ray et al., 2020). De conclusies in de onderhavige paragraaf zijn gebaseerd op de meta-analyse van Magill et al. (2019) die betrekking heeft op CGT als op zichzelf staande interventie. De combinatie van CGT plus farmacologische behandeling is onderwerp van de meta-analyse van Ray et al. (2020), die in de volgende paragraaf 5.3.2 van deze richtlijn wordt besproken.

Samengevat kan op basis van 31 trials gericht op alcohol- en drugsafhankelijkheid, waarvan 15 trials gericht op alcoholafhankelijkheid, uit de meta-analyse van Magill et al. (2019) geconcludeerd worden dat cognitieve gedragstherapie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van middelen – alcohol of drugs – effectiever is dan geen of minimale behandeling, bijvoorbeeld een wachtlijst of korte psycho-educatie (middelgroot effect), en effectiever is dan niet-specifieke behandelingen als counseling of 'treatment as usual' (klein effect). Ten opzichte van andere, 'evidence-based', behandelingen is CGT niet superieur en, vice versa, zijn de andere behandelingen niet superieur aan CGT.

De effectiviteit van CGT gericht op alcoholafhankelijkheid lijkt niet te verschillen van die gericht op afhankelijkheid van andere middelen: de gevonden effecten in de meta-analyse zijn over het algemeen voldoende homogeen en het type middel – alcohol versus andere middelen – had geen significant effect op de uitkomsten (Magill et al., 2019).

Tot slot is opvallend dat het onderzoek naar de effectiviteit van CGT als op zichzelf staande interventie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol vrijwel zonder uitzondering relatief oude studies betreft: na 2005 verscheen op dit gebied nog maar één gerandomiseerde trial.

Jongeren
In de meest omvangrijke en recente systematische review en (netwerk) meta-analyse van psychologische (en farmacologische) behandeling van adolescenten met 'problematisch gebruik' of een stoornis in het gebruik van middelen (Steele et al., 2020b) had geen van de (59) gerandomiseerde psychologische trials specifiek betrekking op CGT bij adolescenten met een stoornis in het gebruik van alcohol. In slechts 11 trials naar de effectiviteit van CGT – meestal in combinatie met een andere interventie – werd een alcoholuitkomstmaat of geaggregeerde alcohol-/drugsuitkomstmaat gerapporteerd. In vrijwel al deze 11 trials ging het echter om adolescenten met een primair cannabisprobleem van wie een deel ook alcohol gebruikte of een kleine minderheid ook alcoholafhankelijk was.

Gezien het volledig ontbreken van trials naar cognitieve gedragstherapie specifiek bij adolescenten met een stoornis in het gebruik van alcohol, het kleine aantal studies, het gecombineerde behandelaanbod en het relatief geringe gebruik van alcohol in de onderzoeksgroepen was het niet goed mogelijk de effectiviteit van CGT (en andere psychologische behandelingen) te evalueren. Met het nodige voorbehoud vanwege het

gebrek aan statistisch onderscheidingsvermogen, de lage precisie van de geschatte effecten en de navenant lage bewijskracht van de bevindingen concludeerden de onderzoekers dat gezinsbehandeling mogelijk de meest effectieve behandeling is voor jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol, en dat motiverende gespreksvoering en cognitieve gedragstherapie mogelijk effectiever zijn dan 'treatment as usual' in het verminderen van het alcohol en/of drugsgebruik.

Op basis van de meta-analyses zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat cognitieve gedragstherapie als op zichzelf staande behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol effectiever is dan geen of minimale behandeling (middelgroot effect) en niet-specifieke behandelingen als counseling of 'treatment as usual' (klein effect).
A1 Magill et al. (2019)

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik niet verschilt van die van andere evidence-based psychologische behandelingen.
A1 Magill et al. (2019)

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van een stoornis in alcoholgebruik niet verschilt wanneer deze individueel of in groepsverband wordt aangeboden.
A1 Magill et al. (2019)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie (en andere psychologische behandelingen) bij jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol, vanwege het volledig ontbreken van gerandomiseerde trials specifiek gericht op adolescenten met een stoornis in het gebruik van alcohol, het kleine aantal studies waarin alcoholuitkomsten worden gerapporteerd en de heterogeniteit van het behandelaanbod.
A1 Steele et al. (2020)

Conclusies Gecombineerde psychologische en farmacologische behandeling

Uit de combinatie van de meta-analyse in de huidige paragraaf (Ray et al., 2020) en de meta-analyses naar de effectiviteit van acamprosaat, disulfiram, naltrexon, nalmefeen en topiramaat in het vorige hoofdstuk over farmacologische behandeling kunnen de volgende conclusies getrokken worden voor de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. In elk van de onderstaande vergelijkingen heeft de (farmacologische of psychologische) behandeling betrekking op de stoornis in het gebruik van alcohol en is gekeken naar het effect van behandeling op alcoholconsumptie.

1. Farmacotherapie als toevoeging aan psychologische behandeling
In vrijwel alle trials die onderzocht werden in de meta-analyses naar de effectiviteit van acamprosaat, disulfiram, naltrexon, nalmefeen en topiramaat (Blodgett et al., 2014; Jonas et al., 2014; Skinner et al., 2014; Pani et al., 2014; Palpacuer et al., 2018) werd de farmacologische behandeling aangeboden in combinatie met een 'onderliggende' psychologische behandeling en in verreweg de meeste trials was de onderliggende behandeling een cognitieve gedragsinterventie. Dit geldt ook voor de (weinige) trials die naar farmacotherapie voor een stoornis in alcoholgebruik bij jongeren zijn verricht. In de (vele) placebogecontroleerde trials in de genoemde meta-analyses heeft het gerapporteerde effect dus betrekking op de vergelijking tussen gecombineerde CGT plus farmacotherapie versus CGT (plus placebo). De voor deze paragraaf belangrijkste conclusie uit de meta-analyses is dat het toevoegen van een (bewezen effectieve) farmacotherapie aan CGT meerwaarde heeft in de behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol. De omvang van het effect is – afhankelijk van de medicatie – overwegend klein en in sommige trials middelgroot.

2. CGT versus standaard counseling/ondersteunende gesprekken als toevoeging aan farmacotherapie
De vergelijking van CGT plus farmacotherapie met niet-specifieke standaardbehandelingen als counseling of ondersteunende gesprekken plus farmacotherapie werd in de meta-analyse van Ray et al. (2020) onderzocht op basis van 9 trials gericht op alcohol- en drugsafhankelijkheid, waarvan 6 trials gericht op alcoholafhankelijkheid. Geconcludeerd wordt dat CGT plus farmacotherapie effectiever is dan niet-specifieke standaardbehandeling plus farmacotherapie. De omvang van het effect is klein.

3. CGT versus andere evidence-based psychologische behandeling als toevoeging aan farmacotherapie
Op basis van 12 trials gericht op alcohol- en drugsafhankelijkheid, waarvan 5 trials gericht op alcoholafhankelijkheid wordt in de meta-analyse van Ray et al. (2020) geconcludeerd dat CGT plus farmacotherapie niet effectiever is dan andere evidence-based psychologische behandeling plus farmacotherapie. Vice versa geldt dat deze andere evidence-based psychologische behandelingen binnen de context van farmacotherapie niet superieur zijn aan CGT.

4. Psychologische behandeling als toevoeging aan farmacotherapie
Wij vonden geen meta-analyses of gerandomiseerde trials waarin de effectiviteit van farmacotherapie in combinatie met CGT of een andere psychologische behandeling werd vergeleken met farmacotherapie zónder enige vorm van psychologische behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol. Vaak was de farmacotherapie minimaal ingebed in een cognitieve gedragsinterventie gericht op het verhogen van de motivatie voor gedragsverandering (De Wildt et al., 2002) en/of medicatietrouw en vaak ging het daarbij om een vrij uitgebreide, geprotocolleerde interventie, zoals 'BRENDA' (Volpicelli et al., 2001) en 'medication management' (COMBINE Study Research Group, 2003; Pettinati et al., 2004). Het combineren van farmacotherapie met een psychologische behandeling heeft als meerwaarde dat gericht gewerkt kan worden aan het versterken van de behandelmotivatie en medicatie- en therapietrouw, het bieden van steun op belangrijke levensgebieden en het ontwikkelen van vaardigheden die herstel bevorderen (Ray et al., 2020).

Samengevat kan ten aanzien van het al dan niet combineren van een psychologische en farmacologische behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol geconcludeerd worden dat het toevoegen van een

'evidence-based' farmacotherapie aan een psychologische behandeling – meestal CGT – meerwaarde heeft ten opzichte van alleen psychologische behandeling, maar ook dat het toevoegen van een psychologische behandeling aan farmacotherapie meerwaarde heeft, mits de psychologische behandeling een evidence-based interventie betreft. Kanttekening bij dit laatste is dat de onderzochte farmacotherapie meestal naltrexon betrof en het bij de psychologische behandelingen meestal ging om een cognitieve gedragsinterventie.

Op basis van de combinatie van meta-analyses zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2
Het toevoegen van een evidence-based farmacologische behandeling aan CGT heeft waarschijnlijk meerwaarde ten opzichte van alleen CGT (plus placebo) in de behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol. De omvang van het effect is overwegend klein en in sommige trials middelgroot.
A1 Blodgett et al. (2014); Jonas et al. (2014); Skinner et al. (2014); Pani et al. (2014); Palpacuer et al. (2018)

Niveau 2
CGT in combinatie met farmacotherapie is waarschijnlijk effectiever dan een standaardbehandeling met counseling of ondersteunende gesprekken in combinatie met farmacotherapie in de behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol. De omvang van het effect is klein.
A1 Ray et al. (2020)

Niveau 2
CGT in combinatie met farmacotherapie is waarschijnlijk even effectief als andere evidence-based psychologische behandelingen in combinatie met farmacotherapie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A1 Ray et al. (2020)

Niveau 2 De effectiviteit van farmacotherapie in de behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol neemt waarschijnlijk toe wanneer deze wordt aangeboden in combinatie met een psychologische behandeling, mits de psychologische behandeling een evidence-based interventie – zoals cognitieve gedragstherapie of gestructureerde medische begeleiding ('medication management') – betreft.
A1 Ray et al. (2020)
D Mening van de werkgroep

Gedragstherapeutische partnerrelatietherapie en systeemtherapie

Conclusies Partnerrelatietherapie

In een recente meta-analyse van 16 trials naar de effectiviteit van gedragstherapeutische relatietherapie

(Behavioral Couples Therapy; BCT) bij middelenstoornissen van Schmit et al. (2020) en een eerdere meta-analyse van 12 trials naar dit onderwerp van Powers et al. (2008) werden kleine positieve effecten op respectievelijk abstinentie en frequentie van middelengebruik van BCT gevonden ten opzichte van individuele behandeling. In beide meta-analyses was in meer dan de helft van de trials Fals-Stewart als auteur betrokken. Na ernstige beschuldigingen van vervalsing van onderzoeksgegevens aan het adres van Fals-Stewart, is veel twijfel gerezen over de betrouwbaarheid van de bevindingen uit zijn trials. Als gevolg hiervan moeten ook de bevindingen uit beide meta-analyses in twijfel getrokken worden. Op grond hiervan hebben wij de volgende conclusie getrokken:

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat gedragstherapeutische partnerrelatietherapie niet effectiever is in het bewerkstellingen van abstinentie en reductie in het gebruik van alcohol dan individuele behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A1 Powers et al. (2008); Schmit et al. (2020)

Conclusies Systeemtherapie

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van systeemtherapie (en andere psychologische behandelingen) bij jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol, vanwege het volledig ontbreken van gerandomiseerde trials specifiek gericht op adolescenten met een stoornis in het gebruik van alcohol, het kleine aantal studies waarin alcoholuitkomsten worden gerapporteerd en het gecombineerde behandelaanbod.
A1 Steele et al. (2020)

Conclusies Community Reinforcement Approach (CRA)

Conclusies

Hoewel Roozen et al. (2004) in hun systematische review op basis van vijf onderzoeken concluderen dat – in vergelijking met usual care – (i) er 'sterke evidentie' is dat CRA effectief is in het reduceren van het aantal dagen waarop alcohol wordt gedronken en (ii) er 'conflicterende evidentie' is ten aanzien van de effectiviteit van CRA in het bewerkstelligen van (langdurige) abstinentie, dient bij deze conclusies een aantal belangrijke kanttekeningen geplaatst te worden. In de eerste plaats zijn alle vijf onderzoeken gedateerd en hebben zij allemaal een aanzienlijk risico op bias. In de tweede plaats is in drie onderzoeken het aantal deelnemers zeer beperkt (8 tot 15 deelnemers per onderzoeksgroep) (Azrin, 1976; Azrin et al., 1982; Hunt & Azrin,1973). In de derde plaats, ten slotte, is één van de onderzoeken (Miller et al., 2001ab) slechts gepubliceerd als hoofdstuk in een boek en niet in een peer reviewed tijdschrift. Daarnaast vonden wij een recent onderzoek (van voldoende omvang en redelijke kwaliteit) onder ouderen met een stoornis in het gebruik van alcohol waarin CRA, aangeboden in vervolg op een kortdurende MGV-behandeling, geen toegevoegd effect bleek te hebben op de proportie 'succesvol' behandelde patiënten (Andersen et al., 2020).

Op grond van deze overwegingen komen wij tot de volgende conclusie:

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van de Community Reinforcement Approach (CRA) bij personen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A2 Roozen et al. (2004)
A2 Andersen et al. (2020)
B Azrin (1976); Azrin et al. (1982); Hunt & Azrin (1973); Smith et al. (1998); Miller et al. (2001a, 2001b)

CRA varianten
In de afgelopen jaren zijn CRA varianten ontwikkeld voor:
* jongeren: de Adolescent Community Reinforcement Approach (A-CRA); en
* partners (*'concerned significant others')* van mensen met een stoornis in het gebruik van middelen die nog niet gemotiveerd zijn voor behandeling: Community Reinforcement and Family Training (CRAFT).

Conclusies

Adolescent Community Reinforcement Approach (A-CRA)
In ons literatuuronderzoek vonden wij meerdere studies waarin de effectiviteit van A-CRA is onderzocht (o.a. Dennis et al., 2004; Godley et al., 2014; Henderson et al., 2016). In deze onderzoeken was 'middelengebruik' – en dan met name gebruik van cannabis – het belangrijkste probleem waarvoor de jongeren in zorg kwamen en geen van de studies had specifiek betrekking op jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol. Bovendien werd in de uitkomstmaten lang niet altijd onderscheid gemaakt tussen gebruik van cannabis, alcohol en andere middelen. Wij hebben echter geen studies kunnen vinden om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van A-CRA in de behandeling van jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol.
Niveau 3 Er kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van de Adolescent Community Reinforcement Approach (A-CRA) in de behandeling van jongeren met een stoornis in alcoholgebruik – vanwege het ontbreken van éénduidige resultaten uit gecontroleerde studies, die veelal betrekking hadden op jongeren met een cannabisverslaving.

D Mening van de werkgroep

Community Reinforcement and Family Training (CRAFT)
Gebaseerd op de principes van CRA, is CRAFT ontwikkeld voor partners en/of andere *'concerned significant others'* van personen met een stoornis in middelengebruik die (nog) niet gemotiveerd zijn om in zorg te gaan voor hun problematisch alcohol- of middelengebruik. In ons literatuuronderzoek vonden wij drie systematische reviews/meta-analyses die vooral rapporteren in welke mate CRAFT effectief is in het "in zorg" krijgen van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol en/of andere psychoactieve middelen (Roozen et al. 2010; Meis et al. 2013; Archer et al., 2020). Aangezien in deze reviews onvoldoende informatie beschikbaar is over de effectiviteit van CRAFT in het reduceren van het gebruik van alcohol onder personen met een alcoholverslaving wordt de effectiviteit van CRAFT niet verder besproken.

Conclusie AA en ambulante 12-stappen behandeling (12SF; *Twelve-Step Facilitation)*

Volwassenen
Voor het in kaart brengen van de effectiviteit van AA/12SF bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol bij volwassenen is de Cochrane meta-analyse van Kelly, Humphreys, & Ferri (2020) als uitgangspunt genomen. Er werden 27 onderzoeken – 16 RCTs, 5 quasi-gerandomiseerde trials en 6 niet-gerandomiseerde trials – met in totaal 10.565 deelnemers geïncludeerd. Op twee na (Engeland; Noorwegen) waren alle onderzoeken uitgevoerd in de Verenigde Staten. Kelly et al. (2020) analyseerden de effectiviteit van AA/12SF voor vier alcohol-gerelateerde primaire uitkomstmaten en twee secundaire uitkomstmaten waarbij o.a. onderscheid werd gemaakt tussen geprotocolleerde en niet-geprotocolleerde behandelingen. In slechts één van de tien meta-analyses vonden Kelly et al. (2020) op basis van drie studies een klein significant positief effect van AA/12SF ten opzichte van andere geprotocolleerde behandelingen zes maanden na beëindiging van de behandeling. Het percentage doorlopend abstinente deelnemers was hoger in de AA/12SF-groep dan in de vergelijkingscondities. Ook na 12, 24 en 36 maanden was het percentage deelnemers dat doorlopend abstinent was hoger in AA/12SF dan in de vergelijkingscondities. In de vergelijking van AA/12SF met *niet* geprotocolleerde behandelingen, gebaseerd op een ander theoretisch uitgangspunt, in vier (quasi) gerandomiseerde studies vonden Kelly et al. (2020) *geen* positieve effecten van AA/12SF ten opzichte van de vergelijkingscondities op doorlopende abstinentie. Wel rapporteren ze een positieve bevinding negen maanden na behandeling op het aantal glazen alcohol op dagen dat werd gedronken, maar die bevinding is gebaseerd op een studie met een hoog risico op bias (Bogenschutz et al., 2014).

In de Cochrane meta-analyse concluderen de auteurs dat "there is high quality evidence that manualized AA/12SF interventions are more effective than other established treatments, such as CBT, for increasing abstinence" (Kelly et al., 2020, p.2). De onderzoeken die volgens de meta-analyse laten zien dat AA/12SF effectiever is dan vergelijkingsinterventies in het bewerkstelligen van doorlopende abstinentie op de langere termijn, hebben echter een hoog risico op *bias* op één of meerdere domeinen (Davis et al., 2002; Kelly et al., 2017; Litt et al., 2007; Litt et al., 2016) of een onduidelijk risico op *bias* op ten minste 3 domeinen (Project MATCH, 1997; McCrady et al., 1996). Bovendien is het opmerkelijk dat de ogenschijnlijk betere resultaten van AA/12SF op doorlopende abstinentie niet gepaard gaan met betere resultaten op de andere onderzochte alcoholuitkomsten: percentage abstinente dagen, duur langst aaneengesloten abstinente periode, percentage *heavy drinking days,* en aantal glazen alcohol op drinkdagen (Zie ook: Heather, 2020). Samenvattend, komen wij tot een andere conclusie dan Kelly et al. (2020), namelijk dat er geen eenduidige en kwalitatief goede evidentie is dat AA/12SF effectiever zou zijn dan andere geprotocolleerde behandelingen in het bevorderen van abstinentie bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik.

In ons literatuuronderzoek hebben wij geen meta-analyse of kwalitatief goede gerandomiseerde studies kunnen vinden naar de effectiviteit van een klinische (Minnesota) behandeling op basis van de 12-Stappen benadering.

Jongeren
Wat betreft de effectiviteit van AA/12SF bij jongeren vonden wij één gerandomiseerde studie onder jongeren met een stoornis in het gebruik van middelen (niet nader gespecificeerd) waarin de effectiviteit van een geïntegreerde ambulante 12-stappen behandeling werd vergeleken met een reguliere MGV+CGT behandeling (Kelly et al., 2017). De uitkomsten suggereren dat 12-stappen behandeling even effectief is in het bevorderen van abstinentie van middelengebruik als behandeling met MGV+CGT bij jongeren met een stoornis in middelengebruik. De onderzoeksresultaten bieden echter onvoldoende inzicht in de effectiviteit van ambulante 12-stappen behandeling in het bevorderen van abstinentie van alcoholgebruik specifiek bij jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol.

Op basis van bovenstaande zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat de effectiviteit van ambulante AA/12-stappen behandeling niet verschilt van die van *andere geprotocolleerde behandelingen* in het bewerkstelligen van abstinentie of het reduceren van *heavy drinking.*

A1 Kelly et al. (2020)
— Heather (2020)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van een klinische (Minnesota) behandeling op basis van de 12-stappen behandeling.

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van ambulante AA/12-stappen behandeling bij jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol, vanwege het volledig ontbreken van gerandomiseerde trials specifiek gericht op adolescenten met een stoornis in het gebruik van alcohol en/of trials waarin alcoholuitkomsten worden gerapporteerd.

A2 Kelly et al. (2017)

Conclusies Op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie

Grant et al. (2017) hebben een systematische literatuurreview en meta-analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie (*mindfulness-based relapse prevention;* MBRP) in de behandeling van stoornissen in het gebruik van middelen. Slechts één van de negen gerandomiseerde studies die in de meta-analyse waren opgenomen (in totaal 901 deelnemers) was specifiek gericht op patiënten met alcoholverslaving (Zgierska et al., 2019). Ten aanzien van de primaire uitkomstmaat terugval in middelengebruik (ten tijde van de langste follow-up meting) bleek op basis van 7 RCTs met 841 deelnemers MBRP ten opzichte van de vergelijkingsbehandelingen niet significant beter. Ook ten aanzien van de meeste secundaire (middelengebruik-gerelateerde) uitkomstmaten was MBRP niet effectiever dan de vergelijkingsbehandelingen. In een meta-regressie analyse vonden Grant et al. (2017) evenmin een

differentieel effect van het middel waaraan de patiënten verslaafd waren ten aanzien van de effectiviteit van MBRP. Bovendien concluderen Grant et al. (2017) dat bij alle studies sprake is van 'lage' tot 'zeer lage' kwaliteit van het bewijs, gezien het hoge risico op *bias* in alle onderzoeken. In ten minste 5 van de 9 onderzoeken werd MBRP toegevoegd aan, en vergeleken met, bestaande *evidence-based* interventies gericht op het voorkomen van terugval in gebruik van alcohol na abstinentie (met name: terugvalpreventie en AA/12-stappen behandeling, maar ook CGT en MGV), waardoor het de vraag is in hoeverre MBRP hier nog een aantoonbaar effect aan kon toevoegen.

Op basis hiervan zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie (*mindfulness-based relapse prevention;* MBRP) als toevoeging aan andere (terugval) behandelingen geen toegevoegd effect heeft op het voorkòmen van terugval noch in het reduceren van de frequentie van middelengebruik bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van middelen.

Ook in het enige gerandomiseerde onderzoek onder volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol had MBRP, in aanvulling op andere terugvalpreventie interventies, geen toegevoegd effect op het voorkomen van terugval in ('fors') drinken na abstinentie.

A1 Grant et al. (2017)
A2 Zgierska et al. (2019)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie als *'stand alone'* interventie op het voorkòmen van terugval of het reduceren van de frequentie van ('fors') drinken bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol (of andere middelen).

A1 Grant et al. (2017)

Conclusies Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

Op basis van de review van Tapia et al. (2019) en aanvullend literatuuronderzoek werden twee trials gevonden naar de effectiviteit van EMDR-interventies bij personen met een stoornis in het gebruik van alcohol (Hase et al., 2008; Markus et al 2015). Vanwege methodologische beperkingen biedt geen van de trials voldoende basis voor uitspraken over de effectiviteit van EMDR voor het bevorderen van abstinentie en verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van op een stoornis in het gebruik van alcohol gerichte behandeling met eye movement desensitization and reprocessing (EMDR).

A2 Tapia (2019); Markus et al. (2020)

B Haase et al. (2008)

Conclusies Cognitieve training

Conclusies Cognitieve Bias Modificatie (CBM)

Op basis van de recente review van Batschelet et al. (2020) en aanvullend literatuuronderzoek werden slechts twee studies naar de effectiviteit van werkgeheugentraining gevonden. In beide studies bleek de werkgeheugentraining niet effectief in het verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis. Voor de evidentie van CBM bij verslaving zijn er twee meta-analyses beschikbaar (Cristea et al., 2016; Boffo et al., 2019) maar deze bleken onvoldoende bruikbaar omdat de effecten voor alcoholgebruik niet apart werden gerapporteerd voor klinische populaties. De conclusies zijn daarom gebaseerd op afzonderlijke studies naar CBM bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. Er werden 9 trials gevonden, waarvan 1 niet voldeed aan de selectiecriteria vanwege een te korte follow-up periode (Manning et al., 2016). Zes trials komen van dezelfde onderzoeksgroep (Den Uyl et al., 2018; Eberl et al., 2013; Rinck et al., 2018; Salemink et al., 2021; Schoenmakers et al, 2010; Wiers et al., 2011) en vijf daarvan zijn verricht in dezelfde behandelsetting (Den Uyl et al., 2018; Eberl et al., 2013; Rinck et al., 2018, Salemink et al., 2021; Wiers et al., 2011). Alle geïncludeerde studies beschrijven de effectiviteit van CBM op het bevorderen van abstinentie. Er zijn geen studies gevonden waarin de effectiviteit van Approach Bias Modification (ApBM) of Attentional Bias Modification training (AtBM) voor het verminderen van heavy drinking is onderzocht.

Vijf van de acht geïncludeerde studies hadden betrekking op de effectiviteit van Approach Bias Modification (ApBM) als aanvulling op een klinische behandeling bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. In vier van deze studies werd een klein positief effect gevonden op terugval in alcoholgebruik op 1 jaar na afronding van de behandeling (Eberl et al., 2013, Rinck et al., 2018; Salemink et al., 2021; Wiers et al., 2011). In de andere trial was dit effect er alleen op 3 maanden en niet op 6 en 12 maanden follow-up (Manning et al., 2022). In 1 studie bleek op basis van een post-hoc analyse ApBM vooral effectief bij patiënten met zowel een alcoholstoornis als comorbide angst of depressie. Bij twee trials zijn methodologische kanttekeningen te plaatsen, namelijk een marginaal significant of eenzijdig getoetst effect (Wiers et al., 2011; Eberl, et al., 2013). Bovendien geldt voor alle studies dat de uitkomstmaat mogelijk onvoldoende sensitief is en vertekend kan zijn door recall en response bias. In vier geïncludeerde studies werd de effectiviteit van Attentional Bias Modification training (AtBM) onderzocht (Den Uyl et al., 2018; Heitmann et al., 2021; Rinck et al., 2018; Schoenmakers et al., 2010). In 1 studie werd geen verschil gevonden op terugval in alcoholgebruik, maar dit verschil werd niet getoetst (Schoenmakers et al., 2010). In het andere onderzoek werd ook geen significant effect van AtBM op het behouden van abstinentie gevonden (Den Uyl et al., 2018) en één onderzoek liet zien dat AtBM geen effect had op het bevorderen van abstinentie of afname in gebruik onder patiënten met een alcohol- (78%) of cannabisverslaving (22%) (Heitmann et al., 2021). In het onderzoek van Rinck et al. (2018) werd wel een significant effect gevonden van AtBM op het behouden van abstinentie.

Op basis van de gevonden literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat werkgeheugentraining - als stand-alone behandeling of als aanvulling op standaardbehandeling - niet effectief is in het reduceren van alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis.

B Khemiri et al., 2019; Wanmaker et al., 2018

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat Approach Bias Modification (ApBM) training als aanvulling op een klinische behandeling een klein positief effect heeft op het bevorderen en behouden van abstinentie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

B Eberl et al., 2013; Manning et al., 2022; Wiers et al., 2011; Rinck et al., 2018; Salemink et al., 2021

Niveau 3
Er zijn conflicterende bevindingen ten aanzien van de effectiviteit van Attention Bias Modification (AtBM) training in het bevorderen en behouden van abstinentie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

B Den Uyl et al., 2018; Heitmann et al., 2021; Rinck et al., 2018; Schoenmakers et al., 2010

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om uitspraken te doen over de effectiviteit van ApBM en AtBM voor het verminderen van alcoholgebruik bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Boffo et al., 2019; Cristea et al., 2016
B Heitmann et al., 2021

Conclusie Acceptance and Commitment Therapie

Er zijn tot dusverre geen meta-analyses gepubliceerd over de effectiviteit van ACT specifiek bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. De meest recente systematische review van ACT in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol is van Byrne et al. (2019). In alle onderzoeken was ACT gericht op patiënten met naast problematisch alcoholgebruik of een alcoholstoornis een comorbide psychische stoornis, waaronder stemmingsstoornis en posttraumatische stressstoornis. In drie van de vier RCTs werden minder dan 50 patiënten geïncludeerd, in twee RCTs werd geen gebruik gemaakt van een alcoholconsumptie uitkomstmaat (Peterson & Zettle, 2009; George & Guzman, 2015) en in de overige twee RCTs betrof de ACT-interventie een eenmalige sessie (Vernig & Orsillo, 2009; Stappenbeck et al., 2015).

Op basis van de beschreven systematische review en daarin opgenomen studies is de volgende conclusie getrokken:

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van acceptance en commitment therapie bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

B Byrne et al. (2019)

Conclusies Contingentie management

Volwassenen
Voor de evidentie van CM bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik is gebruikgemaakt van de meta-analyse van Gao en collega's (2018) waarin uitkomsten van directe en Bayesiaanse random-effects netwerk meta-analyses worden gerapporteerd. Uit de directe meta-analyse bleek – op basis van 8 trials onder ruim 1200 personen - CM als aanvulling op psychotherapie effectiever in het bevorderen van abstinentie tijdens de behandeling dan andere interventies. De effectiviteit van CM als opzichzelfstaande behandeling (CM-only) kon alleen worden bepaald aan de hand van 1 studie van beperkte omvang (n=29). Ook kon vanwege onvoldoende data geen pooled effect size worden berekend voor de effectiviteit van CM op follow-up metingen.
Na de meta-analyse van Gao et al. (2018) zijn nog vier recente trials verschenen (Koffarnus et al., 2018; McDonell et al., 2020, 2021; Jirapramukpitak et al. 2019); bij alle vier ging het om de effectiviteit van CM-only. In 1 trial werd CM toegepast via een breathalyzer waarmee je op afstand een persoons-geverifieerde ademtest kunt afnemen, sms-berichten kunt sturen en via een oplaadbare tegoedkaart direct de beloning kunt uitkeren; hierdoor kon CM zonder face-to-face contact worden aangeboden (Koffarnus et al., 2018). In drie van de vier studies bleek CM effectief in het bevorderen van abstinentie van alcoholgebruik (McDonell et al., 2020, 2021; Koffarnus et al., 2018), in de andere studie werd geen effect gevonden van CM op de primaire uitkomstmaat maar welk op enkele andere maten (Jirapramukpitak et al. 2019). De twee studies van McDonell et al. (2020, 2021) vertoonden enige overlap omdat gegevens van een deel van de steekproef in McDonell et al. (2020) ook werden betrokken in de andere studie van deze onderzoeksgroep. Verder werden drie trials beoordeeld met een hoog (McDonell et al., 2020, 2021; Jirapramukpitak et al. 2019) en 1 met een laag risico op bias (Koffarnus et al., 2018).
Jongeren
Uit de uitgebreide review van Steele et al. (2020b) en aanvullend onderzoek kwamen geen trials naar voren waarin de effectiviteit van contingentie management in de behandeling van jongeren met een stoornis in alcoholgebruik is onderzocht. Er zijn wel trials beschikbaar naar de effectiviteit van CM bij jongeren met een middelenstoornis, waarvan een deel ook voldoet aan een stoornis in alcoholgebruik (Carroll et al., 2006; Carroll et al., 2009; Godley et al., 2014; Henggeler et al., 2012; Kaminer et al., 2014; Stanger et al., 2015). In deze studies varieerde het percentage jongeren dat voldeed aan een stoornis in alcoholgebruik tussen 5 en 58% en er werden geen separate effecten vermeld voor de groep jongeren met een stoornis in alcoholgebruik.

Op basis van de gevonden literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 1
Het is aangetoond dat CM als aanvulling op een psychologische behandeling (CGT, MGV, 12-SF) gedurende de behandeling effectief is in het bevorderen van abstinentie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

A1 Gao et al. (2019)

Niveau 2
Er zijn aanwijzingen dat CM als stand-alone behandeling effectief is in het bevorderen van abstinentie gedurende de behandeling bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

A2 Koffarnus et al. (2018)
B McDonell et al. (2020; 2021); Jirapramukpitak et al. (2019)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om uitspraken te doen over de effectiviteit van CM (als aanvulling op psychotherapie) voor het bevorderen van abstinentie bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol op de langere termijn/als de CM behandeling is gestopt.

A1 Gao et al. (2019)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van CM bij jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol, vanwege het volledig ontbreken van gerandomiseerde trials specifiek gericht op adolescenten met een stoornis in het gebruik van alcohol en het ontbreken van trials waarin separate alcoholuitkomsten worden gerapporteerd.

A1 Steele et al. (2020b)

Conclusies E-health: CGT-based online/ blended behandelingen

Volwassenen
Van de beschikbare meta-analyses naar de effectiviteit van E-health bij alcoholproblematiek had slechts één betrekking op de effectiviteit van CGT-based gedigitaliseerde behandelingen gericht op het reduceren van alcoholgebruik (Kiluk et al., 2019). In deze meta-analyse hadden 2 van de 15 geïncludeerde studies betrekking op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Farren et al., 2015; Kiluk et al., 2016). De andere studies waren verricht bij zware drinkers zonder de diagnose alcoholstoornis of bij polydruggebruikers waarvan het merendeel ook overmatig alcohol dronk. Er werd een klein positief effect gevonden voor digitale CGT als stand-alone ten opzichte van een minimale behandelconditie en voor digitale CGT als aanvulling op TAU ten opzichte van TAU-only. Een belangrijke beperking van de geïncludeerde studies was het hoge uitvalpercentage. Van de twee geïncludeerde studies die betrekking hadden op patiënten met een alcoholstoornis, bleek één studie te voldoen aan onze inclusiecriteria (Kiluk et al., 2016). Dit betrof een 3-armige trial bij 68 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die random waren toegewezen aan digitale CGT als aanvulling op TAU, digitale CGT-only met minimale face-to-face monitoring, of TAU-only via face-to-face. De digitale CGT als aanvulling op TAU bleek effectiever in het bevorderen van abstinentie dan de andere twee condities. Bovendien was het percentage patiënten dat de behandeling had afgemaakt hoger in de condities met online CGT en waren er aanwijzingen dat de online CGT-behandelingen kosten-effectiever waren (Kiluk et al., 2016). Aanvullend literatuuronderzoek leverde nog één recente trial op naar de effectiviteit van digitale CGT onder begeleiding van een therapeut ten opzichte van face-to-face CGT bij 301 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Johansson et al., 2021). Volgens ITT-analyses was er geen

verschil in effectiviteit tussen digitale en face-to-face CGT in het reduceren van alcoholgebruik op 6 maanden follow-up. Wel bleek digitale CGT op enkele secundaire uitkomstmaten minder effectief dan face-to-face CGT en was er sprake van een hoog uitvalpercentage.

Jongeren
De meta-analyse van Kiluk et al. (2019) heeft alleen betrekking op volwassenen van 18 jaar en ouder en biedt geen inzicht in de effectiviteit van digitale CGT bij jongeren. Ook de meta-analyse van Smedslund et al. (2018) naar de effectiviteit van digitale kortdurende interventies gericht op verminderen alcoholgebruik bij jongeren bevat geen informatie over de effectiviteit van digitale CGT bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik.

Op basis van bovenstaande zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat de effectiviteit van digitale CGT als stand-alone behandeling voor het verminderen van alcoholgebruik bij mensen met een stoornis in alcoholgebruik niet verschilt van die van face-to-face CGT.
B Johansson et al. (2021); Kiluk et al. (2016)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van online CGT bij jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol vanwege het volledig ontbreken van gerandomiseerde trials naar online CGT bij deze patiëntengroep.
A1 Kiluk et al. (2019); Smedslund et al. (2018)

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat online CGT als stand-alone behandeling effectiever is in het verminderen van alcoholgebruik onder mensen met risicovol alcoholgebruik dan geen of een minimale behandeling.
A1 Kiluk et al. (2019)

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat online CGT als aanvulling op een standaard face-to-face behandeling effectiever is in het verminderen van alcoholgebruik bij mensen met risicovol alcoholgebruik dan een standaardbehandeling zonder deze digitale aanvulling.
A1 Kiluk et al. (2019)

Samenvatting literatuur

Zie het PDF-bestand 'Samenvatting literatuur Psychologische behandeling' in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Referenties - AA / 12-Stappen behandeling
Alcoholics Anonymous. (2001). Alcoholics Anonymous, 4th Edition. New York: A.A. World Services.
Blondell, R. D., Frydrych, L. M., Jaanimägi, U., Ashrafioun, L., Homish, G. G., Foschio, E. M., & Bashaw, H. L. (2011). A Randomized Trial of Two Behavioral Interventions to Improve Outcomes Following Inpatient Detoxification for Alcohol Dependence. Journal of Addictive Diseases, 30(2), 136-148. doi:10.1080/10550887.2011.554777
Blondell, R. D., Frydrych, L. M., Jaanimägi, U., Ashrafioun, L., Homish, G. G., Foschio, E. M., & Bashaw, H. L. (2011). A Randomized Trial of Two Behavioral Interventions to Improve Outcomes Following Inpatient Detoxification for Alcohol Dependence. Journal of Addictive Diseases, 30(2), 136-148. doi:10.1080/10550887.2011.554777
Blondell, R. D., Looney, S. W., Northington, A. P., Lasch, M. E., Rhodes, S. B., & McDaniels, R. L. (2001). Can recovering alcoholics help hospitalized patients with alcohol problems? J Fam Pract, 50(5), 447.
Bogenschutz, M. P., Rice, S. L., Tonigan, J. S., Vogel, H. S., Nowinski, J., Hume, D., & Arenella, P. B. (2014). 12-step facilitation for the dually diagnosed: A randomized clinical trial. Journal of Substance Abuse Treatment, 46(4), 403-411. doi:10.1016/j.jsat.2013.12.009
Bowen, S., Witkiewitz, K., Clifasefi, S. L., Grow, J., Chawla, N., Hsu, S. H., . . . Larimer, M. E. (2014). Relative Efficacy of Mindfulness-Based Relapse Prevention, Standard Relapse Prevention, and Treatment as Usual for Substance Use Disorders: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry, 71(5), 547-556. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.4546
Brooks*, A. J., & Penn, P. E. (2003). Comparing Treatments for Dual Diagnosis: Twelve-Step and Self-Management and Recovery Training. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 29(2), 359-383. doi:10.1081/ADA-120020519
Brown, T. G., Seraganian, P., Tremblay, J., & Annis, H. (2002). Process and outcome changes with relapse prevention versus 12-Step aftercare programs for substance abusers. Addiction, 97(6), 677-689. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00101.x
Chappel, J. N., & DuPont, R. L. (1999). Twelve-step and mutual-help programs for addictive disorders. Psychiatric Clinics of North America, 22(2), 425-446.
Davis, W. T., Campbell, L., Tax, J., & Lieber, C. S. (2002). A trial of standard outpatient alcoholism treatment vs. a minimal treatment control. Journal of Substance Abuse Treatment, 23(1), 9-19. doi:10.1016/S0740-5472(02)00227-1
Grant, K. M., Young, L. B., Tyler, K. A., Simpson, J. L., Pulido, R. D., & Timko, C. (2018). Intensive referral to mutual-help groups: A field trial of adaptations for rural veterans. Patient Education and Counseling, 101(1), 79-84. doi:10.1016/j.pec.2017.07.012
Heather, N. (2020). Let's not turn back the clock: Comments on Kelly et al., "Alcoholics Anonymous and 12-Step Facilitation Treatments for Alcohol Use Disorder: A Distillation of a 2020 Cochrane Review for Clinicians and Policy Makers". Alcohol Alcohol. doi:10.1093/alcalc/agaa137
Herman, S. E., Frank, K. A., Mowbray, C. T., Ribisl, K. M., Davidson, W. S., 2nd, BootsMiller, B., . . . Luke, D. A. (2000). Longitudinal effects of integrated treatment on alcohol use for persons with serious mental illness and substance use disorders. J Behav Health Serv Res, 27(3), 286-302. doi:10.1007/bf02291740
Humphreys, K., & Moos, R. H. (1996). Reduced substance-abuse-related health care costs among voluntary participants in Alcoholics Anonymous. Psychiatric Services, 47(7), 709-713. doi:10.1176/ps.47.7.709
Humphreys, K. (1999). Professional interventions that facilitate 12-step self-help group involvement. Alcohol Research & Health, 23(2), 93.
Kahler, C. W., Read, J. P., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., McCrady, B. S., & Brown, R. A. (2004). Motivational enhancement for 12-step involvement among patients undergoing alcohol detoxification. J Consult Clin Psychol, 72(4), 736-741. doi:10.1037/0022-006x.72.4.736
Kaskutas, L. A., Subbaraman, M. S., Witbrodt, J., & Zemore, S. E. (2009). Effectiveness of Making Alcoholics Anonymous Easier: A group format 12-step facilitation approach. Journal of Substance Abuse Treatment, 37(3), 228-239. doi:10.1016/j.jsat.2009.01.004
Kelly, J. F., Greene, M. C., & Bergman, B. G. (2014). Do Drug-Dependent Patients Attending Alcoholics Anonymous Rather than Narcotics Anonymous Do As Well? A Prospective, Lagged, Matching Analysis. Alcohol and Alcoholism, 49(6), 645-653.

doi:10.1093/alcalc/agu066
Kelly, J. F., Humphreys, K., & Ferri, M. (2020). Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. Cochrane Database Syst Rev, 3, Cd012880. doi:10.1002/14651858.CD012880.pub2
Kelly, J. F., Kaminer, Y., Kahler, C. W., Hoeppner, B., Yeterian, J., Cristello, J. V., & Timko, C. (2017). A pilot randomized clinical trial testing integrated 12-Step facilitation (iTSF) treatment for adolescent substance use disorder. Addiction, 112(12), 2155-2166. doi:10.1111/add.13920
Litt, M. D., Kadden, R. M., Kabela-Cormier, E., & Petry, N. (2007). Changing network support for drinking: initial findings from the network support project. J Consult Clin Psychol, 75(4), 542-555. doi:10.1037/0022-006x.75.4.542
Litt, M. D., Kadden, R. M., Tennen, H., & Kabela-Cormier, E. (2016). Network Support II: Randomized controlled trial of Network Support treatment and cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder. Drug and Alcohol Dependence, 165, 203-212. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.06.010
Lydecker, K. P., Tate, S. R., Cummins, K. M., McQuaid, J., Granholm, E., & Brown, S. A. (2010). Clinical outcomes of an integrated treatment for depression and substance use disorders. Psychol Addict Behav, 24(3), 453-465. doi:10.1037/a0019943
Manning, V., Best, D., Faulkner, N., Titherington, E., Morinan, A., Keaney, F., . . . Strang, J. (2012). Does active referral by a doctor or 12-Step peer improve 12-Step meeting attendance? Results from a pilot randomised control trial. Drug and Alcohol Dependence, 126(1), 131-137. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.05.004
McCrady, B. S., Epstein, E. E., & Hirsch, L. S. (1996). Issues in the implementation of a randomized clinical trial that includes Alcoholics Anonymous: studying AA-related behaviors during treatment. Journal of Studies on Alcohol, 57(6), 604-612. doi:10.15288/jsa.1996.57.604
Mundt, M. P., Parthasarathy, S., Chi, F. W., Sterling, S., & Campbell, C. I. (2012). 12-Step participation reduces medical use costs among adolescents with a history of alcohol and other drug treatment. Drug and Alcohol Dependence, 126(1), 124-130. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.05.002
Ouimette, P. C., Finney, J. W., & Moos, R. H. (1997). Twelve-step and cognitive--behavioral treatment for substance abuse: a comparison of treatment effectiveness. J Consult Clin Psychol, 65(2), 230-240. doi:10.1037//0022-006x.65.2.230
Project MATCH Research Group. (1997). Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J Stud Alcohol, 58(1), 7-29.
Timko, C., DeBenedetti, A., & Billow, R. (2006). Intensive referral to 12-Step self-help groups and 6-month substance use disorder outcomes. Addiction, 101(5), 678-688. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01391.x
Timko, C., Sutkowi, A., Cronkite, R. C., Makin-Byrd, K., & Moos, R. H. (2011). Intensive referral to 12-step dual-focused mutual-help groups. Drug and Alcohol Dependence, 118(2), 194-201. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.03.019
Tonigan, J. S., Pearson, M. R., Magill, M., & Hagler, K. J. (2018). AA attendance and abstinence for dually diagnosed patients: a meta-analytic review. Addiction, 113(11), 1970-1981. doi:10.1111/add.14268
Vederhus, J.-K., Timko, C., Kristensen, Ø., Hjemdahl, B., & Clausen, T. (2014). Motivational intervention to enhance post-detoxification 12-Step group affiliation: a randomized controlled trial. Addiction, 109(5), 766-773. doi:10.1111/add.12471
Walitzer, K. S., Deffenbacher, J. L., & Shyhalla, K. (2015). Alcohol-Adapted Anger Management Treatment: A Randomized Controlled Trial of an Innovative Therapy for Alcohol Dependence. Journal of Substance Abuse Treatment, 59, 83-93. doi:10.1016/j.jsat.2015.08.003
Walitzer, K. S., Dermen, K. H., & Barrick, C. (2009). Facilitating involvement in Alcoholics Anonymous during out-patient treatment: a randomized clinical trial. Addiction, 104(3), 391-401. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02467.x
Wilson, B., & Smith, R. (1939). Alcoholics Anonymous; Alcoholics Anonymous World Services. Inc.: New York, NY, USA.
Zemore, S. E., Lui, C., Mericle, A., Hemberg, J., & Kaskutas, L. A. (2018). A longitudinal study of the comparative efficacy of Women for Sobriety, LifeRing, SMART Recovery, and 12-step groups for those with AUD. Journal of Substance Abuse Treatment, 88, 18-26. doi:10.1016/j.jsat.2018.02.004

Referenties - Acceptance and Commitment Therapie

Byrne, S. P., Haber, P., Baillie, A., Costa, D. S. J., Fogliati, V., & Morley, K. (2019). Systematic reviews of mindfulness and Acceptance and Commitment Therapy for alcohol use disorder: Should we be using third wave therapies? Alcohol Alcohol., 54(2),159-166.
George, B., & Guzman, R. (2015). Effectiveness of acceptance and commitment therapy based intervention program (ACTP) on perceived stress and emotion regulation among alcoholics in Kerala, India. Indian J Posit Psychol, 6, 10-18.

Harvey, S., Henricksen, A., Bimler, D., et al. (2017). Addressing anger, stress and alcohol-related difficulties in the military: an ACT intervention. Mil Psychol, 2, 1-13.
Peterson, C., & Zettle, R. (2009). Treating inpatients with comorbid depression and alcohol use disorders: a comparison of acceptance and commitment therapy versus treatment as usual. Psychol Rec, 59, 521-36.
Stappenbeck, C., Luterek, J., Kaysen, D., et al. (2015). A controlled examination of two coping skills for daily alcohol use and PTSD symptom severity among dually diagnosed individuals. Behav Res Ther, 66, 8-17.
Thekiso, T., Murphy, C., Milnes, J., et al. (2015). Acceptance and commitment therapy in the treatment of alcohol use disorder and comorbid affective disorder: a pilot matched control trial. Behav Ther., 46, 717-728.
Vernig, P. M., & Orsillo, S. M. (2009). Psychophysiological and self-reported emotional responding in alcohol-dependent college students: the impact of brief acceptance/mindfulness instruction. Cogn Behav Ther 38, 174-183.
Referenties - Cognitieve gedragstherapie als op zichzelf staande behandeling
Azrin, N. H., Donohue, B., Besalel. V. A., et al. (1994). Youth drug abuse treatment: a controlled outcome study. Journal of Child & Adolescent Substance Abuse, 3, 1-16.
D'Amico, E. J., Hunter, S. B., Miles, J. N., Ewing, B. A., Osilla, K. C. (2013). A randomized controlled trial of a group motivational interviewing intervention for adolescents with a first time alcohol or drug offense. Journal of Substance Abuse Treatment, 45(5), 400-408.
Baer, J. S., Garrett, S. B., Beadnell, B., Wells, E. A., & Peterson, P. L. (2007). Brief motivational intervention with homeless adolescents: Evaluating effects on substance use and service utilization. Psychology of Addictive Behaviors, 21(4), 582586.
Burtscheidt, W.,Wölwer,W.,Schwarz,R.,Strauss,W.,& Gaebel,W. (2002). Out-patient behaviour therapy in alcoholism:Treatment outcome after 2 years. Acta Psychiatrica Scandinavica,106, 227-232.
Dakof, G. A., Henderson, C. E., Rowe, C. L., et al. (2015). A randomized clinical trial of family therapy in juvenile drug court. J Fam Psychol, 29(2), 232-241.
Dawe, S., Rees, V. W., Mattick, R., Sitharthan, T., & Heather, N.(2002). Efficacy of moderation-oriented cue xposure for problem drinkers: A randomized controlled trial. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 70, 1045-1050.
Donovan, D. M., & Ito, J. R.(1988). Cognitive behavioral relapse prevention strategies and aftercare in alcoholism rehabilitation. Psychology of Addictive Behaviors, 2, 74-81.
Godley, M. D., Godley, S. H., Dennis, M. L., Funk, R. B. S., & Passetti, L. L. (2002). Preliminary outcomes from the assertive continuing care experiment for adolescents discharged from residential treatment. Journal of Substance Abuse Treatment, 23(1), 21-32.
Godley, S. H., Garner, B. R., Passetti, L. L., Funk, R. R., Dennis, M. L., & Godley, M D. (2010). Adolescent outpatient treatment and continuing care: main findings from a randomized clinical trial. Drug Alcohol Depend, 110(1-2), 44-54.
Heather, N., Brodie, J., Wale, S., Wilkinson, G., Luce, A., Webb, E., & McCarthy, S. (2000). A randomized controlled trial of moderation-oriented cue exposure. Journal of Studies on Alcohol, 61, 561-570.
Henderson, C. E., Wevodau, A. L., Henderson, S. E, Colbourn, S. L., Gharagozloo, L., North, L. W., & Lotts, V. A. (2016). An independent replication of the Adolescent-Community Reinforcement Approach with justice-involved youth. Am J Addict, 25(3), 233-240.
Henggeler SW, Halliday-Boykins CA, Cunningham PB, et al. (2006). Juvenile drug court: enhancing outcomes by integrating evidence-based treatments. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 74(1), 42-54.
Hogue, A., Dauber, S., Henderson, C. E., et al. (2015). Randomized Trial of Family Therapy Versus Nonfamily Treatment for Adolescent Behavior Problems in Usual Care. J Clin Child Adolesc Psychol, 44(6), 954-969.
Jones, S. L., Kanfer, R., & Lanyon, R. I. (1982). Skill training with alcoholics: A clinical extension. Addictive Behaviors, 7, 285-290.
Kadden, R. M., Cooney, N. L., Getter, H., & Litt, M. D. (1989). Matching alcoholics to coping skills or interactional therapies: Posttreatmentresults. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 57, 698-704.
Kadden, R. M., Litt, M. D., Cooney, N. L., Kabela, E., & Getter, H. (2001). Prospective matching of alcoholic clients to cognitive-behavioral or interactional group therapy. Journal of Studies on Alcohol, 62, 359-369.
Kaminer, Y., Burleson, J. A., Blitz, C., et al. (1998). Psychotherapies for adolescent substance abusers: a pilot study. J Nerv Ment Dis, 186(11), 684-690.
Kivlahan, D. R., Marlatt, G. A., Fromme, K., Coppel, D. B., & Williams, E. (1990). Secondary prevention with college drinkers: Evaluation of an alcohol skills training program. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 58, 805- 810.

Liddle, H. A., Dakof, G. A., Turner, R. M., et al. (2008). Treating adolescent drug abuse: a randomized trial comparing multidimensional family therapy and cognitive behavior therapy. Addiction, 103(10), 1660-1670.
Liddle, H. A., Dakof, G. A., Rowe, C. L., et al. (2018). Multidimensional Family Therapy as a community-based alternative to residential treatment for adolescents with substance use and co-occurring mental health disorders. Journal of Substance Abuse Treatment, 90, 47-56.
Litt, M. D., Kadden, R. M., Tennen, H., & Kabela-Cormier, E. (2016). Network Support II: Randomized controlled trial of Network Support treatment and cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder. Drug and Alcohol Dependence, 165, 203-212.
Magill, M., & Ray, L. (2009). Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Studies Alcohol Drugs, 70, 516-527.
Magill, M., Ray, L., Kiluk, B., Hoadley, A., Bernstein, M., Tonigan, J. S., & Caroll, K. (2019). A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: Treatment efficacy by contrast condition. J Consult Clin Psychol, 87(12), 1093-1105.
Papas, R. K.,Sidle, J. E., Gakinya, B. N., Baliddawa, J .B., Martino, S., Mwaniki, M.M., . . . Maisto, S. A. (2011). Treatment outcomes of a stage 1 cognitive-behavioral trial to reduce alcohol use among human immunodeficiency virus-infected out-patients in western Kenya. Addiction, 106, 2156 -2166.
Project MATCH Research Group (1997a + b). Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. Journal ofStudies on Alcohol, 58, 7-29.
Ray, L. A., Meredith, L. R., Kiluk, B. D., Walthers, J., Carroll, K. M., & Magill, M. (2020). Combined pharmacotherapy and cognitive behavioral therapy for adults with alcohol or substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. JAMA network open, 3(6), e208279-e208279.
Sandahl, C., Gerge, A., & Herlitz, K.(2004).Does treatment focus on self-efficacy result in better coping? Paradoxical findings from psychodynamic and cognitive-behavioral group treatment of moderately alcohol-dependent patients. Psychotherapy Research, 14, 388-397.
Schippers, G. M., Smeerdijk, M. M. & Merkx, M. J. M. Handboek cognitieve gedragstherapie bij middelengebruik en gokken. Utrecht: Perspectief Uitgevers.
Shakeshaft, A. P., Bowman, J. A., Burrows, S., Doran, C. M., & Sanson-Fisher, R. W. (2002). Community-based alcohol counselling: A randomized clinical trial. Addiction, 97, 1449-1463.
Sitharthan, T., Sitharthan, G., Hough, M. J., & Kavanagh, D. J. (1997). Cue exposure in moderation drinking: A comparison with cognitive-behavior therapy. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 65, 878-882.
Steele, D. W., Becker, S. J., Danko, K. J., Balk, E. M., Saldanha, I. J., Adam, G. P., et al. (2020b). Interventions for substance use disorders in adolescents: A systematic review. Comparative Effectiveness Review No. 225. AHRQ Publication No. 20-EHC014. Rockville, M.D.: Agency for Healthcare Research and Quality.
Slesnick, N., Prestopnik, J. L., Meyers, R. J., et al. (2007). Treatment outcome for street-living, homeless youth. Addictive Behaviors, 32(6), 1237-1251.
Slesnick, N., & Prestopnik, J. L. (2009). Comparison of family therapy outcome with alcohol-abusing, runaway adolescents. J Marital Fam Ther., 35(3), 255-277.
Slesnick, N., Guo, X., Brakenhoff, B., et al. (2015). A comparison of three interventions for homeless youth evidencing substance use disorders: results of a randomized clinical trial. Journal of Substance Abuse Treatment, 54, 1-13.
Trudeau, K. J., Black, R. A., Kamon, J. L., et al. (2017). A randomized controlled trial of an online relapse prevention program for adolescents in substance abuse treatment. Child & Youth Care Forum, 46(3), 437-454.
Wagner, E. F., Hospital, M. M., Graziano, J. N., et al. (2014). A randomized controlled trial of guided self-change with minority adolescents. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 82(6):1128-1139.

Referenties - Cognitieve training

Batschelet, H. M., Stein, M., Tschuemperlin, R. M., Soravia, L. M., & Moggi, F. (2020). Alcohol-specific computerized interventions to alter cognitive biases: a systematic review of effects on experimental tasks, drinking behavior, and neuronal activation. Frontiers in Psychiatry, 10, 871.
Boffo, M., Zerhouni, O., Gronau, Q. F., van Beek, R. J., Nikolaou, K., Marsman, M., & Wiers, R. W. (2019). Cognitive bias modification for behavior change in alcohol and smoking addiction: Bayesian meta-analysis of individual participant data. Neuropsychology Review, 29(1), 52-78.

Cristea, I. A., Kok, R. N., & Cuijpers, P. (2016). The effectiveness of cognitive bias modification interventions for substance addictions: a meta-analysis. PloS one, 11(9), e0162226.
den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., Lindenmeyer, J., & Wiers, R. W. (2018). A clinical trial with combined transcranial direct current stimulation and attentional bias modification in alcohol?dependent patients. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 42(10), 1961-1969.
Eberl, C., Wiers, R. W., Pawelczack, S., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2013). Approach bias modification in alcohol dependence: do clinical effects replicate and for whom does it work best? Developmental Cognitive Neuroscience, 4, 38-51.
Heitmann, J., van Hemel-Ruiter, M. E., Huisman, M., Ostafin, B. D., Wiers, R. W., MacLeod, C., ... & de Jong, P. J. (2021). Effectiveness of attentional bias modification training as add-on to regular treatment in alcohol and cannabis use disorder: A multicenter randomized control trial. PloS one, 16(6), e0252494.
Khemiri, L., Brynte, C., Stunkel, A., Klingberg, T., & Jayaram?Lindström, N. (2019). Working memory training in alcohol use disorder: a randomized controlled trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 43(1), 135-146.
Manning, V., Staiger, P. K., Hall, K., Garfield, J. B., Flaks, G., Leung, D., ... & Verdejo?Garcia, A. (2016). Cognitive bias modification training during inpatient alcohol detoxification reduces early relapse: a randomized controlled trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 40(9), 2011-2019.
Manning, V., Garfield, J. B., Reynolds, J., Staiger, P. K., Piercy, H., Bonomo, Y., ... & Lubman, D. I. (2022). Alcohol use in the year following Approach Bias Modification during inpatient withdrawal: Secondary outcomes from a double?blind, multi?site randomised controlled trial. Addiction.
Rinck, M., Wiers, R. W., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2018). Relapse prevention in abstinent alcoholics by cognitive bias modification: Clinical effects of combining approach bias modification and attention bias modification. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 86(12), 1005.
Salemink, E., Rinck, M., Becker, E., Wiers, R. W., & Lindenmeyer, J. (2021). Does comorbid anxiety or depression moderate effects of approach bias modification in the treatment of alcohol use disorders? Psychology of Addictive Behaviors. 36(5), 547-554.
Schoenmakers, T. M., de Bruin, M., Lux, I. F., Goertz, A. G., Van Kerkhof, D. H., & Wiers, R. W. (2010). Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients. Drug and Alcohol Dependence, 109(1-3), 30-36.
Wiers, R. W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. Psychological Science, 22(4), 490-497.
Wiers, C. E., Stelzel, C., Gladwin, T. E., Park, S. Q., Pawelczack, S., Gawron, C. K., ... & Bermpohl, F. (2015). Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. American Journal of Psychiatry, 172(4), 335-343.
Wanmaker, S., Leijdesdorff, S. M. J., Geraerts, E., van de Wetering, B. J., Renkema, P. J., & Franken, I. H. (2018). The efficacy of a working memory training in substance use patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 40(5), 473-486.

Referenties - Community Reinforcement Approach (CRA)

Andersen K, Behrendt S, Bilberg R, Bogenschutz MP, Braun B, Buehringer G, ... Nielsen AS (2020). Evaluation of adding the community reinforcement approach to motivational enhancement therapy for adults aged 60 years and older with DSM-5 alcohol use disorder: a randomized controlled trial. Addiction, 115(1), 69-81. doi:10.1111/add.14795
Archer M, Harwood H, Stevelink S, Rafferty L & Greenberg N (2020). Community reinforcement and family training and rates of treatment entry: a systematic review. Addiction, 115(6), 1024-1037. doi:10.1111/add.14901
Azrin NH (1976). Improvements in the community-reinforcement approach to alcoholism. Behav Res Ther, 14(5), 339-348. doi:10.1016/0005-7967(76)90021-8
Azrin NH, Sisson RW, Meyers R & Godley M (1982). Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. J Behav Ther Exp Psychiatry, 13(2), 105-112. doi:10.1016/0005-7916(82)90050-7
De Jong CAJ, Roozen HG, van Rossum LGM, Krabbe PFM & Kerkhof AJFM (2007). High abstinence rates in heroin addicts by a new comprehensive treatment approach. The American Journal on Addictions, 16: 124-130.
Dennis M, Godley SH, Diamond G, Tims FM, Babor T, Donaldson J, et al. (2004). The Cannabis Youth Treatment (CYT) treatment study: Main findings from two randomized trials. Journal of Substance Abuse Treatment, 27, 197-213.
Erkenningscommissie Langdurige GGZ (2015). The Community Reinforcement Approach (CRA): Werkblad beschrijving interventie. Zie: https://erkendeinterventiesggz.trimbos.nl/erkende-interventies/the-community-reinforcement-approach-cra-

(geraadpleegd op dinsdag 11 mei 2021).
Godley SH, Hunter BD, Fernández-Artamendi S, Smith JE, Meyers RJ & Godley MD (2014). A comparison of treatment outcomes for adolescent community reinforcement approach participants with and without co-occurring problems. Journal of Substance Abuse Treatment, 46: 463-471.
Henderson CE, Wevodau AL, Henderson SE, Colbourn SL, Gharagozloo L, North LW, et al. (2016). An independent replication of the Adolescent-Community Reinforcement Approach with justice-involved youth. American Journal on the Addictions, 25 (3): 233-240.
Hendriks V, Blanken P, Croes E, Schippers G, Schellekens A, et al. (2018). Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines. Utrecht: Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ.
Hunt GM & Azrin NH (1973). A community-reinforcement approach to alcoholism. Behav Res Ther, 11(1), 91-104. doi:10.1016/0005-7967(73)90072-7
Meis LA, Griffin JM, Greer N, Jensen AC, MacDonald R, Carlyle M, et al. (2013). Couple and family involvement in adult mental health treatment: A systematic review. Clinical Psychology Review, 33: 275-286.
Miller WR, Meyers RJ & Tonigan JS (2001a). A comparison of CRA and traditional approaches. In: Meyers RJ & Miller WR (Eds.), A Community Reinforcement Approach to Addiction Treatment. Cambridge University Press, pp. 62-78.
Miller WR, Meyers RJ, Tonigan JS & Grant KA (2001b). Community reinforcement and traditional approaches: findings of a controlled trial. In: Meyers RJ & Miller WR (Eds.), A Community Reinforcement Approach to Addiction Treatment. Cambridge University Press, pp. 79-103.
Roozen H (2006). De Community Reinforcement Approach (CRA): Operante leerprincipes, sociale-systeembenadering en gedragsfarmacologie. Verslaving, 2: 132-139.
Roozen H, Boulogne JJ, van Tulder MW, van den Brink W, de Jong CAJ & Kerkhof AJFM (2004). A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction. Drug and Alcohol Dependence, 74: 1-13.
Roozen, H. G., De Waart, R., & Van Der Kroft, P. (2010). Community reinforcement and family training: An effective option to engage treatment?resistant substance?abusing individuals in treatment. Addiction, 105(10), 1729-1738.
Smith JE, Meyers RJ & Delaney HD (1998). The community reinforcement approach with homeless alcohol-dependent individuals. J Consult Clin Psychol, 66(3), 541-548. doi:10.1037//0022-006x.66.3.541

Referenties - Contingentiemanagement

Gao, J., Cao, J., Guo, T., & Xiao, Y. (2018). Association between alcoholic interventions and abstinence rates for alcohol use disorders: A meta-analysis. Medicine, 97(50).
Jirapramukpitak, T., Pattanaseri, K., Chua, K. C., & Takizawa, P. (2020). Home-Based Contingency Management Delivered by Community Health Workers to Improve Alcohol Abstinence: A Randomized Control Trial. Alcohol and Alcoholism, 55(2), 171-178.
Koffarnus, M. N., Bickel, W. K., & Kablinger, A. S. (2018). Remote alcohol monitoring to facilitate incentive?based treatment for alcohol use disorder: a randomized trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 42(12), 2423-2431.
McDonell, M. G., Hirchak, K. A., Herron, J., Lyons, A. J., Alcover, K. C., Shaw, J., ... & HONOR Study Team. (2021). Effect of Incentives for Alcohol Abstinence in Partnership With 3 American Indian and Alaska Native Communities: A Randomized Clinical Trial. JAMA psychiatry.
McDonell, M. G., Skalisky, J., Burduli, E., Foote, A., Granbois, A., Smoker, K., ... & McPherson, S. M. (2020). The Rewarding Recovery Study: A Randomized Controlled Trial of Incentives for Alcohol and Drug Abstinence with a Rural American Indian Community. Addiction.

Referenties - Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

Castelnuovo, G., Fernandez, I., & Amann, B. L. (2019). Editorial: Present and Future of EMDR in Clinical Psychology and Psychotherapy. Frontiers in Psychology, 10. doi:10.3389/fpsyg.2019.02185
Hase, M., Schallmayer, S., & Sack, M. (2008). EMDR reprocessing of the addiction memory: Pretreatment, posttreatment, and 1-month follow-up. Journal of EMDR Practice and Research, 2(3), 170-179.
Markus, W., deWeert-van Oene, G. H., Becker, E. S., & de Jong, C. A. J. (2015). A multi-site randomized study to compare the effects of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) added to TAU versus TAU to reduce craving and drinking behavior in alcohol dependent outpatients: Study protocol. BMC Psychiatry, 15, 51.
Markus, W., De Weert-van Oene, G. H., Woud, M. L., Becker, E. S., & DeJong, C. A. J. (2016). Are addiction-related memories

malleable by working memory competition? Transient effects on memory vividness and nicotine craving in a randomized lab experiment. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 52, 8391.
Markus, W. & Hornsveld, H. (2017). EMDR interventions in addiction. Journal of EMDR Practice and Research, 11(1), 3-29.
Markus, W., Hornsveld, H. K., Burk, W. J., de Weert-van Oene, G. H., Becker. E. S., & De Jong, C. A. J. (2020). Addiction-focused eye movement desensitization and reprocessing therapy as an adjunct to regular outpatient treatment for alcohol use disorder: Results from a randomized Clinical trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 44(1), 272-283.
Tapia, G. (2019). Review of EMDR interventions for individuals with substance use disorder with/without comorbid posttraumatic stress disorder. Journal of EMDR Practice and Research, 13(4), 345-353.
Referenties - E-health: CGT-based online/ blended behandelingen
Farren, C. K., Milnes, J., Lambe, K., & Ahern, S. (2015). Computerised cognitive behavioural therapy for alcohol use disorder: a pilot randomised control trial. Irish Journal of Psychological Medicine, 32(3), 237-246.
Johansson, M., Sinadinovic, K., Gajecki, M., Lindner, P., Berman, A. H., Hermansson, U., & Andréasson, S. (2021). Internet?based therapy versus face?to?face therapy for alcohol use disorder, a randomized controlled non?inferiority trial. Addiction, 116(5), 1088-1100.
Kiluk, B. D., Devore, K. A., Buck, M. B., Nich, C., Frankforter, T. L., LaPaglia, D. M., ... & Carroll, K. M. (2016). Randomized trial of computerized cognitive behavioral therapy for alcohol use disorders: efficacy as a virtual stand?alone and treatment add?on compared with standard outpatient treatment. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 40(9), 1991-2000.
Kiluk, B. D., Ray, L. A., Walthers, J., Bernstein, M., Tonigan, J. S., & Magill, M. (2019). Technology?delivered cognitive?behavioral interventions for alcohol use: a meta?analysis. Alcoholism: clinical and experimental research, 43(11), 2285-2295.
Smedslund, G., Nilsen, W., Wollscheid, S., Steiro, A., Fang, L., & Larun, L. (2019). Effects of computerized interventions on risky alcohol use among youth: Systematic review. Research on Social Work Practice, 29(7), 731-740.
Referenties - Gecombineerde psychologische en farmacologische behandeling
Anton, R. F., Moak, D. H., Latham, P., et al. (2005). Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol., 25(4), 349-357.
Anton, R. F., O' Malley, S. S., Ciraulo, D. A., et al. (2006); COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA, 295(17), 2003-2017.
Balldin, J., Berglund, M., Borg, S., et al. (2003). A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res., 27(7), 1142-1149.
Berner, M. M., Wahl, S., Brueck, R., et al. (2014). The place of additional individual psychotherapy in the treatment of alcoholism: a randomized controlled study in nonresponders to anticraving medication-results of the PREDICT study. Alcohol Clin Exp Res., 38(4), 1118-1125.
Blodgett, J. C., Del Re, A. C., Maisel, N. C., & Finney, J. W. (2014). A meta?analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38(6), 1481-1488.
Carroll, K. M., Nich, C., Ball, S. A., McCance, E., & Rounsavile, B. J. (1994). Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. Addiction, 93(5), 713-727.
COMBINE Study Research Group (2003). Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions in alcohol dependence: rationale and methods. Alcohol Clin Exp Res., 27(7), 1107-1122.
Davidson, D., Gulliver, S. B., Longabaugh, R., Wirtz, P. W., & Swift, R. (2007). Building better cognitive-behavioral therapy: is broad-spectrum treatment more effective than motivational-enhancement therapy for alcohol-dependent patients treated with naltrexone? J Stud Alcohol Drugs, 68(2), 238-247.
De Wildt, W. A., Schippers, G. M., Van Den Brink, W., Potgieter, A. S., Deckers, F., & Bets, D. (2002). Does psychosocial treatment enhance the efficacy of acamprosate in patients with alcohol problems? Alcohol Alcohol, 37(4), 375-382.
Heinälä, P., Alho, H., Kiianmaa, K., Lönnqvist, J., Kuoppasalmi, K., & Sinclair, J. D. (2001). Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol., 21(3), 287-292.
Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., et al. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatients settings. A systematic review and meta-analysis. JAMA, 311(18), 1889-1900.
Longabaugh, R., Wirtz, P. W., Gulliver, S. B., & Davidson, D. (2009). Extended naltrexone and broad spectrum treatment or motivational enhancement therapy. Psychopharmacology (Berl)., 206(3), 367-376.

Magill, M., & Ray, L. (2009). Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Studies Alcohol Drugs, 70, 516-527.
Magill, M., Ray, L., Kiluk, B., Hoadley, A., Bernstein, M., Tonigan, J. S., & Caroll, K. (2019). A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: Treatment efficacy by contrast condition. J Consult Clin Psychol, 87(12), 1093-1105.
Morgenstern, J., Kuerbis, A. N., Chen, A. C., Kahler, C. W., Bux, D. A. Jr, & Kranzler, H. R. (2012). A randomized clinical trial of naltrexone and behavioral therapy for problem drinking men who have sex with men. J Consult Clin Psychol., 80(5), 863-875.
Oslin, D. W., Lynch, K. G., Pettinati, H. M., et al. (2008). A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. Alcohol Clin Exp Res., 32(7), 1299-1308.
O'Malley, S. S., Jaffe, A. J., Chang, G., Schottenfeld, R. S., Meyer, R. E., & Rounsaville, B. (1992). Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. Arch Gen Psychiatry., 49(11), 881-887.
O'Malley, S. S., Rounsaville, B. J., Farren, C., et al. (2003). Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. Arch Intern Med., 163(14), 1695-1704.
Palpacuer, C., Duprez, R., Huneau, A., Locher, C., Boussageon, R., Laviolle, B., & Naudet, F. (2018). Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. Addiction, 113(2), 220-237. doi:10.1111/add.13974
Pani, P. P., Trogu, E., Pacini, M., & Maremmani, I. (2014). Anticonvulsants for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev, 2, Cd008544. doi:10.1002/14651858.CD008544.pub2
Pettinati, H. M., Weiss, R. D., Miller, W. R., Donovan, D., Ernst, D. B., & Rounsaville, B. J. (2004). Monograph Series, Volume 2. Medical management treatment manual: A clinical research guide for medically trained clinicians providing pharmocotherapy as part of the treatment for alcohol dependence. DHHS Publication No. (NIH) 04-5289. Bethesda, MD: NIAAA.
Ray, L. A., Meredith, L. R., Kiluk. B. D., Walthers, J., Carroll, K. M., & Magill, M. (2020). Combined pharmacotherapy and cognitive behavioral therapy for adults with alcohol or substance use disorders. A systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open, doi:10.1001/jamanetworkopen.20208279.
Schmitz, J. M., Stotts, A. L., Sayre, S. L., DeLaune, K. A., & Grabowski, J. Treatment of cocaine-alcohol dependence with naltrexone and relapse prevention therapy. Am J Addict., 13(4), 333-341.
Skinner, M. D., Lahmek, P., Pham, H., & Aubin, H-J (2014). Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis. PloS ONE 9(2):e87366. doi:10.1371/journal.pone.0087366
Volpicelli, J. R., Pettinati, H. M., McLellan, A. T., & O'Brien, C. P. (2001). Combining medication and psychosocial treatments for addictions: The BRENDA Approach. New York: Guilford Press.
Wetzel, H., Szegedi, A., Scheurich, A., et al.; NeVeR Study Group (2004). Combination treatment with nefazodone and cognitive-behavioral therapy for relapse prevention in alcohol-dependent men: a randomized controlled study. J Clin Psychiatry., 65(10), 1406-1413.

Referenties - Kortdurende interventies in de eerstelijnszorg

Arnaud, N., Diestelkamp, S., Wartberg, L., Sack, P. M., Daubmann, A., & Thomasius, R. (2017). Short- to midterm effectiveness of a brief motivational intervention to reduce alcohol use and related problems for alcohol intoxicated children and adolescents in pediatric emergency departments: a randomized controlled trial. Acad Emerg Med, 24(2), 186-200.
Colby, S. M., Orchowski, L., Magill, M., Murphy, J. G., Brazil, L. A., Apodaca, T. R., et al. (2018). Brief motivational intervention for underage young adult drinkers: results from a randomized clinical trial. Alcohol Clin Exp Res, 42(7). 1342-1351.
D'Amico, E. J., Parast, L., Shadel, W. G., Meredith, L. S., Seelam, R., & Stein, B. D. (2018). Brief motivational interviewing intervention to reduce alcohol and marijuana use for at-risk adolescents in primary care. J Consult Clin Psychol, 86(9), 775-786.
Haug, S., Paz Castro, R., Kowatsch, T., Filler, A., Dey, M., et al. (2017). Efficacy of a web- and text messaging-based intervention to reduce problem drinking in adolescents: Results of a cluster-randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol, 85(2), 147-159.
Kaner, E. F. S., Beyer, F. R., Muirhead, C., Campbell, F., Pienaar, E. D., Bertholet, N., et al. (2018). Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art.No.: CD004148.
Mason, M., Light, J., Campbell, L., Keyser-Marcus, L., Crewe, S., et al. (2015). Peer network counseling with urban adolescents: A randomized controlled trial with moderate substance users. J Subst Abuse Treat, 58, 16-24.
Mc Carty, C. A., gersh, E., Katzman, K., Lee, C. M., Sucato, G. S., & Richardson, L. P. (2019). Screening and brief intervention

with adolescents with risky alcohol use in school-based health centers: a randomized clinical trial of the Check Yourself Tool. Subst Abus, 40(4), 510-518.
OConnor, E. A., Perdue, L. A. , Senger, C. A., Rushkin, M., Patnode, C. D., Bean, S. I., & Jonas, D. E. (2018). Screening and Behavioral Counseling Interventions to Reduce Unhealthy Alcohol Use in Adolescents and Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 171. AHRQ Publication No. 18-05242-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
Steele, D. W., Becker, S. J., Danko, K. K., Balk, E. M., Adam, G. P., Saldanha, I. J. & Trikalinos, R. A. (2020). Brief behavioral interventions for substance use in adolescents: A meta-analysis. Pediatrics, 146(4).
US Preventive Services Task Force (2018). Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 320(18), 1899-1909.
Referenties - Mindfulness: Op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie (MBRP)
Bowen, S., Chawla, N., Collins, S.E., Witkiewitz, K., Hsu, S., Grow, J., ... Marlatt, A. (2009). Mindfulness-Based Relapse Prevention for Substance Use Disorders: A Pilot Efficacy Trial. Substance Abuse, 30(4), 295 - 305.
Bowen, S., Witkiewitz, K., Clifasefi, S.L., Grow, J., Chawla, N., Hsu, S.H., ... Larimer, M.E. (2014). Relative efficacy of mindfulness-based relapse prevention, standard relapse prevention, and treatment as usual for substance use disorders: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 71(5), 547-556. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.4546
Brewer, J.A., Sinha, R., Chen, J.A., Michalsen, R.N., Babuscio, T.A., Nich, C., ... Rounsaville, B.J. (2009). Mindfulness Training and Stress Reactivity in Substance Abuse: Results from a Randomized, Controlled Stage I Pilot Study. Substance Abuse, 30(4), 306 - 317.
Cavicchioli, M., Movalli, M., & Maffei, C. (2018). The Clinical Efficacy of Mindfulness-Based Treatments for Alcohol and Drugs Use Disorders: A Meta-Analytic Review of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. Eur Addict Res, 24(3), 137-162. doi:10.1159/000490762
Glasner, S., Mooney, L.J., Ang, A., Garneau, H.C., Hartwell, E., Brecht, M.-L., & Rawson, R.A. (2017). Mindfulness-Based Relapse Prevention for Stimulant Dependent Adults: A Pilot Randomized Clinical Trial. Mindfulness, 8(1), 126-135. doi:10.1007/s12671-016-0586-9
Grant, S., Colaiaco, B., Motala, A., Shanman, R., Booth, M., Sorbero, M., & Hempel, S. (2017). Mindfulness-based Relapse Prevention for Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. J Addict Med, 11(5), 386-396. doi:10.1097/adm.0000000000000338
Imani, S., Atef Vahid, M. K., Gharraee, B., Noroozi, A., Habibi, M., & Bowen, S. (2015). Effectiveness of Mindfulness-Based Group Therapy Compared to the Usual Opioid Dependence Treatment. Iran J Psychiatry, 10(3), 175-184.
Korecki, J. R., Schwebel, F. J., Votaw, V. R., & Witkiewitz, K. (2020). Mindfulness-based programs for substance use disorders: a systematic review of manualized treatments. Subst Abuse Treat Prev Policy, 15(1), 51. doi:10.1186/s13011-020-00293-3
Lee, K.-H., Bowen, S., & An-Fu, B. (2011). Psychosocial outcomes of mindfulness-based relapse prevention in incarcerated substance abusers in Taiwan: A preliminary study. Journal of Substance Use, 16(6), 476-483. doi:10.3109/14659891.2010.505999
Uhlig, D. J. (2009). Mindfulness Based Relapse Prevention and the Matrix Model in Substance Abuse Relapse Prevention. (PhD). Walden University, Minneapolis (Minnesota).
Von Hammerstein C, Khazaal Y, Dupuis M, Aubi, HJ, Benyamina A, Luquiens A, & Romo L (2019). Feasibility, acceptability and preliminary outcomes of a mindfulness-based relapse prevention program in a naturalistic setting among treatment-seeking patients with alcohol use disorder: a prospective observational study. BMJ Open, 9(5), e026839. doi:10.1136/bmjopen-2018-026839
Weiss, F., Aslan, A., Zhang, J., Gerchen, M.F., Kiefer, F., & Kirsch, P. (2020). Using mind control to modify cue-reactivity in AUD: the impact of mindfulness-based relapse prevention on real-time fMRI neurofeedback to modify cue-reactivity in alcohol use disorder: a randomized controlled trial. BMC Psychiatry, 20(1), 309. doi:10.1186/s12888-020-02717-7
Witkiewitz, K., Stein, E.R., Votaw, V.R., Wilson, A.D., Roos, C.R., Gallegos, S.J., ... Claus, E.D. (2019). Mindfulness-Based Relapse Prevention and Transcranial Direct Current Stimulation to Reduce Heavy Drinking: A Double-Blind Sham-Controlled Randomized Trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 0(0). doi:10.1111/acer.14053
Witkiewitz, K., Warner, K., Sully, B., Barricks, A., Stauffer, C., Thompson, B.L., & Luoma, J.B. (2014). Randomized Trial Comparing Mindfulness-Based Relapse Prevention with Relapse Prevention for Women Offenders at a Residential Addiction Treatment Center. Substance Use & Misuse, 49(5), 536-546. doi:doi:10.3109/10826084.2013.856922

Zgierska, A.E. (2014). Mindfulness Meditation for Health. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01056484.
Zgierska, A.E., Burzinski, C.A., Mundt, M.P., McClintock, A.S., Cox, J., Coe, C.L., ... Fleming, M.F. (2019). Mindfulness-based relapse prevention for alcohol dependence: Findings from a randomized controlled trial. Journal of Substance Abuse Treatment, 100, 8-17. doi:10.1016/j.jsat.2019.01.013
Zgierska, A.E., Shapiro, J., Burzinski, C.A., Lerner, F., & Goodman-Strenski, V. (2017). Maintaining Treatment Fidelity of Mindfulness-Based Relapse Prevention Intervention for Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial Experience. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 9716586. doi:10.1155/2017/9716586

Referenties - Motiverende gespreksvoering

Frost, H., Campbell, P., Maxwell, M., O'Carroll, R. E., Dombrowski, S. U., Williams, B., ... & Pollock, A. (2018). Effectiveness of motivational interviewing on adult behaviour change in health and social care settings: a systematic review of reviews. PloS one, 13(10), e0204890.
Hettema, J., Steele, J., & Miller, W. R. (2005). Motivational interviewing. Annual Reviews of Clinical Psychology, 1, 91-111.
Lundahl, B. W., Kunz, C., Brownell, C., Tollefson, D., & Burke, B. L. (2010). A meta-analysis of motivational interviewing: Twenty-five years of empirical studies. Research on Social Work Practice, 20(2), 137-160.
Miller, W.R. (1983) Motivational interviewing with problem drinkers. Behavioural Psychotherapy, 11, 147-172
Miller, W. R., Sovereign, R. G., & Krege, B. (1988). Motivational interviewing with problem drinkers: II. The Drinker's Check-up as a preventive intervention. Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 16(4), 251-268.
Miller, W.R. & Rollnick, S. (2014). Motiverende gespreksvoering: Mensen helpen veranderen (derde editie). Ouderkerk a/d IJssel: Uitgeverij Ekklesia.
Miller, W. R., Zweben, A., DiClemente, C. C., & Rychtarik, R. G. (1992). Motivational enhancement therapy manual. Rockville, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
Project MATCH Research Group (1997a + b). Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. Journal of Studies on Alcohol, 58, 729.
Vasilaki, E. I., Hosier, S. G., & Cox, W. M. (2006). The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. Alcohol and Alcoholism, 41(3), 328-335

Referenties - Partnerrelatietherapie

Fals-Stewart, W., Klostermann, K., Yates, B., OFarrell, T., & Birchler, G. (2005). Brief relationship therapy for alcoholism: A randomized clinical trial examining clinical efficacy and cost effectiveness. Psychology of Addictive Behaviors, 19(4), 363-371.
Fals-Stewart, W., Birchler, G. R., & Kelley, M. L. (2006). Learning sobriety together: A randomized clinical trial examining behavioral couples therapy with alcoholic female patients. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 74(3), 579591.
Fals-Stewart, W., OFarrell, T. J., & Lam, W. K. K. (2009). Behavioral couple therapy for gay and lesbian couples with alcohol use disorders. Journal of Substance Abuse Treatment, 37(4), 379-387.
Golden, J. C. (2002). Behavioral couples therapy with male alcohol-abusing perpetrators of intimate partner violence and their families (Publication No. 3068757) [Doctoral dissertation, University of Albany, State University of New York].
Kelley, M. L., & Fals-Stewart, W. (2002). Couples- versus individual-based therapy for alcohol and drug abuse: Effects on children's psychosocial functioning. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 70(2), 417-427.
Lam, W. K. K., Fals-Stewart, W., & Kelley, M. L. (2009). Parent training with behavioral couples therapy for fathers alcohol abuse: Effects on substance use, parental relationship, parenting, and CPS involvement. Child Maltreatment, 14(3), 243254.
McCrady, B. S., Epstein, E. E., & Hirsch, L. S. (1999). Maintaining change after conjoint behavioral alcohol treatment for men: outcomes at 6 months. Addiction, 94(9), 1381-1396.
OFarrell, T., Schumm, J., Dunlap, L., Murphy, M., & Muchowski, P. (2016). A randomized clinical trial of group versus standard behavioral couples therapy plus individually based treatment for patients with alcohol dependence. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 84(6), 497510.
Powers, M. B., Vedel, E., & Emmelkamp, P. M. G. (2008). Behavioral couples therapy (BCT) for alcohol and drug use disorders: A meta-analysis. Clinical Psychology Review, 28, 952-962.
Schmit, M. K., Schmit, E. L., Lenz, A. S., Hawkings, J., Silveus, S. A., & Chuyou-Campbell (2020). Meta-analysis of behavioral couples therapy for increasing abstinence from substance use and relationship adjustment. Counceling Outcome research and Evaluation, doi: 10.1080/21501378. 2020.1796481.
Schumm, J., O'Farrell, T., Kahler, C., Murphy, C., & Muchowski, P. (2014). A randomized clinical trial of behavioral couples therapy versus individually based treatment for women with alcohol dependence. Journal of Consulting and Clinical

Psychology, 82(6), 9931004.
Vedel, E., & Emmelkamp, P. (2019). Psychologische interventies. In: Franken et al. 2019 (Red.). Handboek Verslaving, p.p. 272-299. Amsterdam: de Tijdstroom/Boom uitgevers.
Walitzer, K. S., & Dermen, K. H. (2004). Alcohol-focused spouse involvement and behavioral couples therapy: Evaluation of enhancements to drinking reduction treatment for male problem drinkers. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 72(6), 944-955.
Referenties - Systeemtherapie
Dakof, G. A., Henderson, C. E., Rowe, C. L., et al. (2015). A randomized clinical trial of family therapy in juvenile drug court. J Fam Psychol, 29(2), 232-241.
Hogue, A., Dauber, S., Henderson, C. E., et al. (2015). Randomized Trial of Family Therapy Versus Nonfamily Treatment for Adolescent Behavior Problems in Usual Care. J Clin Child Adolesc Psychol, 44(6), 954-969.
Liddle, H. A., Dakof, G. A., Turner, R. M., et al. (2008). Treating adolescent drug abuse: a randomized trial comparing multidimensional family therapy and cognitive behavior therapy. Addiction, 103(10), 1660-1670.
Liddle, H. A., Dakof, G. A., Rowe, C. L., et al. (2018). Multidimensional Family Therapy as a community-based alternative to residential treatment for adolescents with substance use and co-occurring mental health disorders. Journal of Substance Abuse Treatment, 90, 47-56.
Steele, D. W., Becker, S. J., Danko, K. J., Balk, E. M., Saldanha, I. J., Adam, G. P., et al. (2020b). Interventions for substance use disorders in adolescents: A systematic review. Comparative Effectiveness Review No. 225. AHRQ Publication No. 20-EHC014. Rockville, M.D.: Agency for Healthcare Research and Quality.
Slesnick, N., & Prestopnik, J. L. (2009). Comparison of family therapy outcome with alcohol-abusing, runaway adolescents. J Marital Fam Ther., 35(3), 255-277.

Overige behandelingen abstinentie/reductie alcoholgebruik

Uitgangsvraag

Wat is bekend over de vraag welke farmacologische en/of psychologische behandeling de voorkeur heeft bij welke (subgroep(en)) patiënten met een SGA en voor welk behandeldoel?

Wat is er bekend over de effectiviteit van overige behandelingen die gericht zijn op abstinentie of reductie van het alcoholgebruik

Wat is de effectiviteit van acupunctuur bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol?

Wat is de effectiviteit van Neuromodulatie (TMS, tDCS, DBS, neurofeedback) bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol?

Onderbouwing

Conclusies

Conclusie Neuromodulatie (TMS, tDCS, DBS, neurofeedback)

Er zijn geen meta-analyses verschenen waarin het algehele effect van neuromodulatie op alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis is onderzocht. Wel is er een meta-analyse beschikbaar naar de effecten van tDCS bij patiënten met een alcoholstoornis en bij zware drinkers (Kim & Kang, 2020) en een meta-analyse naar de effectiviteit van TMS bij patiënten met een stoornis in middelengebruik waarin aparte uitkomsten voor patiënten met een stoornis in alcoholgebruik worden gepresenteerd (Zhang et al., 2019). Zhang et al. (2019) onderzochten de effecten van verschillende tDCS-behandelingen op craving en middelengebruik. Alleen voor repetitieve TMS (rTMS) over de linker dorsolaterale pre-frontale cortex (DLPFC) werd op basis van 13 studies naar rTMS bij middelengebruik een significant positief effect gevonden op craving, maar slechts 1 van de 13 studies had betrekking op alcohol. Daarnaast vonden Zhang et al. (2019) een klein effect op middelengebruik voor behandelingen met rTMS via DLPFC en behandelingen met excitatoire *deep TMS (dTMS)* van de bilaterale DLPFC en insula. De uitkomsten zijn echter gebaseerd op een beperkt aantal studies, waarvan slechts 2 studies van zeer beperkte omvang betrekking hadden op alcohol. Er zijn twee recente trials van voldoende omvang die niet in meta-analyse van Zhang et al. (2019) waren opgenomen (Perini et al., 2020; Harel et al., 2022). Deze studies zijn van dezelfde onderzoeksgroep, maar hebben betrekking op een ander rTMS-protocol. In de studie van Perini et al. (2020) bij 56 patiënten met stoornis in alcoholgebruik werd op 3 maanden follow-up geen effect gevonden van een rTMS behandeling van 3 weken, 5 sessies per/week op het alcoholgebruik van de deelnemende patiënten met een stoornis in alcoholgebruik, terwijl Harel et al. (2022) bij 51 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik wel een positief effect vonden van een deep rTMS behandeling op het alcoholgebruik op 3 maanden follow-up..

Kim & Kang (2020) vonden in hun meta-analyse op basis van 5 studies een positief effect van tDCS (1-8 sessies) op een geaggregeerde uitkomstmaat voor alcoholgebruik bij volwassen met risicovol alcoholgebruik en/of een alcoholstoornis. Bij twee van de vijf studies ging het echter om de effectiviteit van een enkele

sessie tDCS bij zware drinkers gemeten tijdens een 'taste-test' (Lien et al., 2018; Van der Hasselt et al., 2020). Daarnaast was er bij twee studies sprake van (nagenoeg) dezelfde steekproef (Brown et al., 2020; Witkiewitz et al.,2019) en had 1 studie betrekking op risico drinkers en niet op patiënten met een alcoholstoornis (Claus et al., 2019). Ook werd op basis van de Egger's regressie test een vermoeden op publicatiebias gedetecteerd.

In aanvullend onderzoek vonden we vier trials naar tDCS die aan onze inclusiecriteria voldeden (Den Uyl et al. ,2016; 2018; Klauss et al., 2018; Witkiewitz et al., 2019). Slechts één daarvan liet een gunstig effect zien op terugval (Klauss et al., 2018). Drie studies werden beoordeeld met een hoog risico op bias en 1 studie met "some concerns". In de twee studies van Den Uyl et al. (2016; 2018) werd hetzelfde tDCS protocol gehanteerd. In drie van de vier trials bleek tDCS (4 of 8 sessies) als aanvulling op een onderliggende behandeling niet effectief in het verminderen van het aantal drinkdagen (Witkiewitz et al., 2019) of terugval in alcoholgebruik (Den Uyl et al., 2016; 2018). In de andere trial naar de effectiviteit van 10 sessies tDCS als aanvulling op treatment as usual (TAU) werd wel een effect op terugval in alcoholgebruik gevonden, maar de resultaten waren alleen gebaseerd op patiënten die de behandeling hadden afgerond (Klauss et al., 2018). Alleen de twee studies van Den Uyl et al. (2016; 2018) hanteerden hetzelfde tDCS-protocol.

Wat betreft de evidentie voor de effectiviteit van TMS, DBS en EEG-neurofeedback werden geen studies gevonden van voldoende omvang die voldeden aan de vooropgestelde inclusiecriteria van onze literatuurstudie (Zhang et al., 2019; Luigjes et al., 2019). Wel vonden we een studie naar de effectiviteit van fMRI-neurofeedback training als aanvulling op TAU bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. De rtfMRI-training als aanvulling op TAU bleek niet effectiever in het verminderen van terugval op 4, 8 en 12 maanden follow-up dan TAU zonder deze aanvullende training. Ook deze studie kende aanzienlijke methodologische beperkingen.
Op basis van de gevonden literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van neuromodulatie (TMS, tDCS, DBS, EEG- en fMRI-neurofeedback) bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol.
A1 Dousset et al., 2020; Luigjes et al. (2019); Tursic et al., (2020); Zhang et al. (2019);
B Den Uyl et al. (2016; 2018), Klauss et al. (2018); Subramanian et al. (20210); Witkiewitz et al. (2019)

Conclusie Acupunctuur

In ons literatuuronderzoek naar de effectiviteit van acupunctuur in de behandeling van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol vonden wij twee meta-analyses. De meta-analyse van Grant et al. (2016) had betrekking op patiënten met een alcoholverslaving (11 RCTs) of een verslaving aan andere middelen (30 RCTs). In deze meta-analyse werden de resultaten gepubliceerd voor alle middelen *gepoold* en apart voor de alcohol-studies. Voor alle analyses gaven Grant et al. (2016) aan dat de bewijskracht laag tot zeer laag was. De meta-analyse van Southern et al. (2016) had betrekking op 15 RCTs naar de effectiviteit van acupunctuur

specifiek bij alcoholverslaving, maar rapporteerde slechts over *craving* en onthoudingssymptomen. Op basis van de meta-analyse van Grant et al. (2016) en een later gepubliceerde RCT (Krause et al., 2020) concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Het is waarschijnlijk dat acupunctuur niet effectief is in het voorkomen van terugval – na abstinentie – of in het verminderen van ('fors') gebruik van alcohol bij personen met een stoornis in het gebruik van alcohol.
A1 Grant et al. (2016)
A2 Krause et al. (2020)

Samenvatting literatuur

Wetenschappelijke literatuur Acupunctuur

Acupunctuur is een behandelmethode in de traditionele Chinese geneeskunde, waarbij naalden op zogenaamde acupunctuurpunten in het lichaam worden gestoken. Auriculaire acupunctuur gaat ervan uit dat bepaalde punten in het oor corresponderen met delen van het lichaam en bepaalde disharmonieën, zoals ongecontroleerd middelengebruik. In *sham* acupunctuur worden punten in het oor aangeprikt die niet geacht worden van invloed te zijn op middelengebruik.
In onze literatuursearch vonden wij één systematische review en meta-analyse die betrekking had op acupunctuur in de behandeling van stoornissen in het gebruik van middelen (Grant et al., 2016) en één systematische review en meta-analyse die specifiek betrekking had op de effectiviteit van acupunctuur bij de behandeling van alcoholafhankelijkheid (Southern et al., 2016).
De systematische review en meta-analyse van Southern et al. (2016) had betrekking op 15 gerandomiseerde studies, die gepubliceerd waren in het Engels of Chinees. Elf van de 15 onderzoeken vonden in een klinische setting plaats. De uitkomstmaten in deze meta-analyse hadden helaas geen betrekking op alcoholconsumptie, maar betroffen *craving* en onthoudingsklachten. In vergelijking met de controlebehandeling vonden Southern et al. (2016) dat acupunctuur effectief was in het reduceren van *craving* (SMD=-1.24 [groot effect]; 95%-CI: -1.96– -0.51; I^2=83.8% [aanzienlijke heterogeniteit]; 6 RCTs met 345 deelnemers) en onthoudingssymptomen (SMD=-0.50 [medium effect]; 95%-CI: -0.83– -0.17; I^2=0%; 2 RCTs met 148 deelnemers).

Grant en collega's (2016) voerden een systematische review en meta-analyse uit naar de effectiviteit en veiligheid van acupunctuur bij stoornissen in het gebruik van middelen. Er werden 41 studies geïncludeerd (gepubliceerd tot november 2014) waarin traditionele acupunctuur met naalden als behandeling werd gegeven aan volwassenen met een verslaving aan alcohol (11 studies), opiaten (13 studies), en cocaïne (8 studies); in 4 studies was er sprake van verschillende gebruikerspopulaties en bij 5 studies werd het type middel niet gerapporteerd. In totaal namen 5.227 patiënten deel aan de studies, variërend van 17 tot 620 deelnemers per onderzoek. In één onderzoek namen uitsluitend vrouwen deel en in 10 onderzoeken uitsluitend mannen. In de overige onderzoeken lag het percentage mannen tussen 50% en 94%. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers varieerde van 28 tot 45 jaar. In de meeste RCTs werd *auricular* (oor) acupunctuur onderzocht; in de overige 9 studies ging het om '*Traditional Chinese Medicine'* (TCM). De vergelijkingsbehandelingen bestonden uit TAU (7 RCTs), *sham* acupunctuur (19 RCTs), een passieve interventie (7 RCTs) of een actieve vergelijkingsbehandeling (15 RCTs). In de meta-analyse werden twee

middelen-gerelateerde uitkomsten onderzocht: terugval in gebruik en frequentie/hoeveelheid gebruik. Daarnaast werd gekeken naar *craving* en onthoudingssymptomen, behandeluitval, *health-related* kwaliteit van leven, angst-klachten en *adverse events.*
Terugval: Voor wat betreft terugval in middelengebruik vonden Grant et al. (2016) geen significant effect van acupunctuur op korte termijn (tot 1 maand na afloop van de behandeling) noch op langere termijn (maximaal 6 maanden na afloop van de behandeling):
- korte termijn: SMD=-0.12 [niet significant]; 95%-CI: -0.46–0.22; I^2=67.3%; 10 RCTs met 1175 deelnemers;
- langere termijn: SMD=-0.11 [niet significant]; 95%-CI: -0.63–0.40; I^2=48.8%; 4 RCTs met 959 deelnemers.

Gezien de medium tot substantiële heterogeniteit werden diverse meta-regressie analyses uitgevoerd, waaruit bleek dat de effectiviteit van acupunctuur niet afhankelijk was van het middel waaraan deelnemers verslaafd waren (p=0.27):
- alcohol, korte termijn: SMD=-0.61 [niet significant]; 95%-CI: -3.94–2.72; I^2=niet gerapporteerd; 2 RCTs met 169 deelnemers
- alcohol langere termijn: SMD=-0.64 [niet significant]; 95%-CI: -1.49–0.21; I^2= niet gerapporteerd; 2 RCTs met 198 deelnemers.

Frequentie: In twee onderzoeken (1 x alcohol; 1 x cocaïne) was de frequentie van middelengebruik uitkomstmaat en bleek acupunctuur evenmin effectiever aan het eind van de behandeling: SMD=-0.27 [niet significant]; 95%-CI: -2.67–2.13; I^2=0.0%; 2 RCTs met 120 deelnemers. In de studie waarin de frequentie van het middelengebruik (i.c., alcohol) ook na 6 maanden werd geëvalueerd, vonden Bullock et al. (1989) een significant (medium tot groot) effect van acupunctuur (SMD=-0.79; 95%-CI: -1.38– -0.21; I^2=n.v.t.; 1 RCT met 80 deelnemers). Deze studie had echter een hoog risico op *bias.*

Hoeveelheid: Ook met betrekking tot de hoeveelheid middelengebruik bleek acupunctuur niet effectief op de korte termijn (SMD=0.01 [niet significant]; 95%-CI: -0.40–0.43; I^2=0.0%; 3 RCTs met 154 deelnemers) noch op de lange termijn (SMD=0.22 [niet significant]; 95%-CI: -0.34–0.79; I^2=n.v.t.; 1 RCT met 72 deelnemers).

Aanvullend literatuuronderzoek
In ons aanvullend literatuuronderzoek vonden wij nog één gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van acupunctuur bij de behandeling van volwassenen met een alcoholverslaving die ten minste 5 dagen geen alcohol hadden gedronken en deelnamen aan een 'rehabilitation treatment' (Krause et al., 2020). Deelnemers (n=72) werden gerandomiseerd naar één van de volgende 3 condities in aanvulling op de rehabilitatie-behandeling: (a) 20 acupunctuur-behandelsessies volgens het protocol van de *"National Acupuncture Detoxification Association",* (b) 20 *sham* acupunctuur-behandelsessies, of (c) geen aanvullende behandeling. Elf patiënten hebben de behandeling niet afgerond, waarvan 2 uit de acupunctuur-groep, 5 uit de *sham*-groep en 4 uit de controlegroep die geen aanvullende behandeling kreeg. Na 12 maanden was er geen verschil in het percentage deelnemers dat nog steeds, doorlopend abstinent was: 25% in de acupunctuurgroep, 33% in de *sham*-groep en 21% in de controlegroep. Er zijn geen andere alcoholgerelateerde uitkomsten gerapporteerd.

Wetenschappelijke literatuur Neuromodulatie (TMS, tDCS, DBS, neurofeedback)

Neuromodulatie bij stoornissen in het gebruik van alcohol richt zich op het beïnvloeden van verslavingsgerelateerde neurale processen via hersenstimulatie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie methoden (Joode, Verveer, Franken & Luigjes, 2021):
1) niet-invasieve methoden zoals transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en transcraniële direct current stimulatie (tDCS) waarbij de hersenactiviteit van buitenaf via de schedel door middel van een magnetisch of elektrisch veld wordt gestimuleerd.
2) invasieve methoden zoals diepe hersenstimulatie of deep brain stimulation (DBS) waarbij de hersenactiviteit direct van binnenuit via geïmplanteerde elektroden in dieper gelegen hersengebieden, onderhuidse geleiders en een kleine neurostimulator onder het sleutelbeen wordt gestimuleerd.
3) neurofeedback zoals EEG- of fMRI-neurofeedback waarbij mensen via feedback over hersenactiviteit in relevante (verslavingsgerelateerde) hersengebieden deze leren te moduleren.

Meta-analyses
Er zijn geen meta-analyses verschenen waarin het algehele effect van neuromodulatie op alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis is onderzocht. Wel is er een meta-analyse beschikbaar naar de effecten van tDCS bij patiënten met een alcoholstoornis en bij zware drinkers (Kim & Kang, 2020; zie onder tDCS) en een meta-analyse naar de effectiviteit van TMS bij patiënten met een stoornis in middelengebruik waarin aparte uitkomsten voor patiënten met een stoornis in alcoholgebruik worden gepresenteerd (Zhang et al., 2019; zie onder TMS).

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS)
De meta-analyse van Zhang et al. (2019) en de nog recentere review van Antonelli et al. (2021) bevatten 8 studies naar de effecten van TMS bij alcoholafhankelijkheid. Geen van de studies in de meta-analyse van Zhang et al. (2019) voldoet aan onze inclusiecriteria omdat ofwel de steekproef te klein is (<40) en/of omdat er geen uitkomsten op alcoholgebruik zijn gemeten. Wat betreft de uitkomsten voor middelengebruik ongeacht het type middel, vonden Zhang et al. (2019) een gunstig effect van excitatoire repetitieve TMS (rTMS) over de linker dorsolaterale pre-frontale cortex (DLPFC) op craving (g=-0.62 [medium effect]; 95%-CI: -0.89 to _0.35; 13 studies) ten opzichte van een sham-conditie. Voor alcohol en nicotine bleek het effect van rTMS via DLPFC op craving veel kleiner dan voor illegale drugs. Dit kan te maken hebben met een gebrek aan power, gezien het feit dat slechts 1 van de 13 studies naar rTMS via DLPFC betrekking had op alcohol. In de andere 7 studies naar het effect van TMS op alcoholgebruik werd gebruik gemaakt van andere rTMS protocollen. In de studies met deze andere rTMS protocollen werden geen significante effecten op craving gevonden, dit geldt zowel voor middelengebruik in het algemeen als voor alcohol in het bijzonder. Naast effecten op craving, werd op basis van een beperkt aantal studies aanwijzingen gevonden voor een reducerend effect van zowel rTMS via DLPFC als excitatoire *deep TMS (dTMS)* van de bilaterale DLPFC en insula op middelengebruik. Dit gold ook voor alcohol, maar de uitkomsten zijn gebaseerd op 2 studies van zeer beperkte omvang die elk betrekking hebben op een ander protocol. Twee recente studies naar de effectiviteit van rTMS bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Perini et al., 2020; Harel et al., 2022) die niet in de meta-analyse van Zhang zijn opgenomen, zijn wel van voldoende omvang en rapporteren uitkomsten voor alcoholgebruik. Beide studies zijn van dezelfde onderzoeksgroep maar onderzochten ieder een ander rTMS protocol. Perini et al. (2020) onderzochten in een dubbel-blind, sham-gecontroleerde, gerandomiseerde studie de effectiviteit van rTMS gericht op de insula met een H8 spoel bij 56 patiënten met

een stoornis in alcoholgebruik. Deelnemers kregen 3 weken, 5 dagen per week behandeling met rTMS gericht op de insulaire cortex en overlappende gebieden bilateraal, terwijl anterieure prefrontale gebieden werden uitgesloten. Er bleek geen significant verschil in alcoholgebruik (zelfgerapporteerd en geverifieerd op basis van biomarker) op 12 weken follow-up tussen deelnemers die de rTMS en deelnemers die de sham-behandeling hadden ontvangen. In een andere studie met een vergelijkbare onderzoeksopzet werd de effectiviteit van een ander rTMS-protocol onderzocht bij 51 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die recent een detox-behandeling hadden ontvangen. De deelnemers in de rTMS-conditie ontvingen 3 weken, 15 sessies deep repetitive transcranial magnetic stimulation (dTMS) met een H7 spoel gericht op midline frontocorticale gebieden, inclusief de mediale prefrontale en anterieure cingulate cortices, gevolgd door 5 sessies in de daarop volgende 3 maanden. Het percentage 'heavy drinking days' op 3 maanden follow-up was significant lager in de actieve groep (2.9%) vergeleken met de controlegroep (10.6%, p = .037). Ook de craving was sterker afgenomen in de actieve groep dan in de controlegroep.

Transcraniële direct current stimulatie (tDCS)
Kim & Kang (2020) vonden in hun meta-analyse op basis van 5 studies die zij beoordeelden met laag risico op bias (ROB-2) een positief effect van tDCS (1-8 sessies) op een geaggregeerde uitkomstmaat voor alcoholgebruik bij volwassen met risicovol alcoholgebruik en/of een alcoholstoornis (Hedge's g = 0.19 [klein effect] 95%-CI: 0.01 – 0.38; 5 studies, 321 deelnemers). Bij twee van de vijf studies ging het echter om de effectiviteit van een enkele sessie tDCS bij zware drinkers gemeten tijdens een 'taste-test' (Lien et al., 2018; Van der Hasselt et al., 2020). Daarnaast was er bij twee studies sprake van (nagenoeg) dezelfde steekproef (Brown et al., 2020; Witkiewitz et al.,2019), n =84) en had 1 studie betrekking op risicodrinkers en niet op patiënten met een alcoholstoornis (Claus et al., 2019). Ook werd op basis van de Egger's regressietest een vermoeden op publicatiebias gedetecteerd (β = -3.05; P = 0.009).

Aanvullend literatuuronderzoek
Beoordeling van de afzonderlijke studies uit bovenstaande meta-analyse en aanvullend literatuuronderzoek resulteerde uiteindelijk in vier trials die voldeden aan de inclusiecriteria voor onze literatuurstudie. Van deze vier trials had slechts één een gunstig effect op terugval. Het risico op bias werd voor 1 studie beoordeeld met "some concerns" en voor 3 studies met "hoog" (ROB-2).
Klauss et al. (2018) onderzochten in een dubbelblind gecontroleerde trial de effectiviteit van 10 sessies tDCS (cathode op linker dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) en anode op rechter dlPFC) ten opzichte van een *sham*-interventie voor het bevorderen van abstinentie bij 49 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die klinische behandeling ontvingen. De onderliggende klinische behandeling kon bestaan uit psychosociale en farmacologische behandeling maar in de studie wordt niet gerapporteerd welke behandeling patiënten precies ontvingen. Naast craving (primaire uitkomstmaat) werden er ook uitkomsten gerapporteerd voor terugval in alcoholgebruik na 3 maanden follow-up. Drie patiënten stopten vroegtijdig met de behandeling (2 in de tDCS- en 1 in de *sham*-groep), data van 1 patiënt in de tDCS-groep werden niet meegenomen in verdere analyses en 5 van de overgebleven 23 patiënten in de sham-groep konden niet meer worden bereikt voor de follow-up meting. Op basis van de completers-only data rapporteren de onderzoekers dat 72% van de overgebleven 23 patiënten die tCDS hadden ontvangen, op 3 maanden follow-up nog abstinent waren ten opzichte van 28% van de overgebleven 18 patiënten die een *sham*-controletraining hadden ontvangen (p = 0.01, Fisher's exact test).

In een dubbelblind gecontroleerde trial met drie condities, onderzochten Den Uyl et al. (2016) bij 91 patiënten met een alcoholstoornis de effectiviteit van 4 sessies tDCS als aanvulling op approach bias modification training (ApBM). Patiënten werden random toegewezen aan 1 van de volgende drie condities: 1. tDCS (20 minuten) gedurende ApBM en sham tDCS tijdens neutrale video, 2. sham-tDCS (30 seconden) gedurende ApBM en gedurende video, 3. sham tDCS gedurende ApBM en tDCS gedurende video. Van respectievelijk 68% en 70% van de deelnemende patiënten werd informatie verkregen over terugval op 3 en/of 12 maanden follow-up. Met uitzondering van een trend op basis van een post-hoc analyse, werden geen significante verschillen in terugvalpercentages gevonden tussen de drie groepen. In een daarop volgende dubbelblind gecontroleerde trial met een 2x2 design onderzochten den Uyl et al. (2018) bij 83 patiënten met een alcoholstoornis de effectiviteit van tDCS (anode op linker dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) en cathode op rechter dlPFC) in combinatie met een aandachtsbias-training (4 sessies) op terugval in alcoholgebruik (deze studie is al eerder beschreven in hoofdstuk 5). In totaal werden 98 patiënten random toegewezen aan 1 van de 4 groepen die een aandachtsbias- of een *sham*-training in combinatie met 20 minuten tDCS of 30 seconden tDCS (*sham*-versie) ontvingen. Van 61% van de 83 patiënten die de interventie uiteindelijk hadden doorlopen werd informatie verkregen over terugval in alcoholgebruik 1 jaar na de interventie. Er werden geen significante verschillen gevonden wat betreft terugvalpercentage tussen de vier groepen; tDCS al of niet in combinatie met een aandachtsbias-training bleek in deze studie dus niet effectief in het verminderen van terugval onder patiënten met een alcoholstoornis.

Witkiewitz et al. (2019) onderzochten in een dubbelblind gecontroleerde trial de effectiviteit van tDCS ten opzichte van een sham-versie van tDCS (anode op rechter inferior frontal gyrus) als aanvulling op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie (*mindfulness-based relapse prevention;* MBRP). In totaal werden 134 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik random toegewezen aan 1 van beide condities, maar daarvan werden slechts 84 patiënten meegeteld in de ITT-resultaten (47 patiënten in de tDCS-groep en 37 patiënten in de *sham*-interventiegroep). De andere 49 patiënten waren niet verschenen op de eerste baselinemeting (n=29) of werden geëxcludeerd vanwege het ontbreken van een doel om te minderen met alcoholgebruik, onthoudingsverschijnselen, metaal in bovenlichaam, aanwezigheid van een middelenstoornis, zwangerschap, en het niet verdragen van tDCS. Van deze deelnemers, had 69% uiteindelijk 1 follow-up meting (60% in de sham-groep en 74% in de tDCS-groep). Er was een lichte afname in het aantal drinkdagen (primaire uitkomstmaat) direct na en 2 maanden na behandeling, maar deze verschilde niet tussen de tDCS en de *sham*-groep. Ook op de secundaire uitkomsten werden geen verschillen gevonden tussen de twee groepen.

Deep brain stimulatie (DBS)

Ook het onderzoek naar DBS bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik is beperkt en bestaat vooralsnog alleen uit casestudies. Zoals beschreven in de review van Luigjes et al. (2019) zijn er twee studies met casusbeschrijvingen beschikbaar naar de effecten van DBS op alcoholgebruik bij in totaal 6 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Kuhns et al., 2011; Müller et al., 2016). Van 5 patiënten zijn de resultaten in meerdere, deels overlappende publicaties beschreven (Müller et al., 2009;2016; Vöges et al. 2012). Bij alle 6 patiënten werd een sterke afname in alcoholgebruik geobserveerd en 2 van de 5 patiënten in de studie van Müller et al. (2016) waren na 2 jaar nog steeds abstinent.

EEG-/fMRI-Neurofeedback

Er werden 5 studies gevonden naar de toepassing van EEG-neurofeedback bij patiënten met een stoornis in

alcoholgebruik, maar geen van de studies voldeed aan de criteria voor onze literatuurstudie vanwege het ontbreken van een uitkomstmaat voor alcoholgebruik en/of een te beperkte steekproefomvang (Dousset et al., 2020; Luigjes et al, 2019). Ook de literatuur naar de effectiviteit van fMRI-neurofeedback is beperkt. Volgens de recente review van Tursic et al. (2020) zijn er 8 studies naar fMRI-neurofeedback verricht bij personen met een verslaving. Slechts 1 studie had betrekking op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik maar de steekproef was van te beperkte omvang (n=13) (Karch et al. 2015).

In aanvullend literatuuronderzoek vonden we 1 trial die voldeed aan onze inclusiecriteria (Subramanian et al., 2021). In deze studie met een hoog risico op bias (ROB-2) werd echter geen 'sham'-training als controleconditie toegepast. Patiënten met een alcoholstoornis (n=52) werden na hun detox-behandeling random toegewezen aan real-time functional magnetic resonance imaging (rtfMRI) training (6 sessies verspreid over 4 maanden) als aanvulling op TAU of aan TAU-only. TAU bestond uit psychosociale behandeling, eventueel aangevuld met medicatie (disulfiram of anti-craving medicatie) en psycho educatie. Het percentage patiënten dat vroegtijdig was uitgevallen varieerde van 33% (4 maanden follow-up, primaire uitkomstmaat) tot 50% (12 maanden follow-up). Het percentage patiënten dat was teruggevallen in alcoholgebruik verschilde niet tussen de twee patiëntgroepen op 4, 8, en 12 maanden. De rtfMRI-training als aanvulling op TAU bleek dus niet effectiever in het verminderen van terugval bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik dan TAU zonder deze aanvullende training.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Referenties - acupunctuur
Grant S, Kandrack R, Motala A, Shanman R, Booth M, Miles J, ... Hempel S. (2016). Acupuncture for substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. Drug and Alcohol Dependence, 163, 1-15. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.034
Krause F, Penzlin AI, Ritschel G, Barlinn K, Reichmann H, Weidner K ... Siepmann T (2020). Randomized controlled three-arm study of NADA acupuncture for alcohol addiction. Addictive Behaviors, 110, 106488. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106488
Southern C, Lloyd C, Liu J, Wang C, Zhang T, Bland M, & MacPherson H. (2016). Acupuncture as an intervention to reduce alcohol dependency: a systematic review and meta-analysis. Chin Med, 11, 49. doi: 10.1186/s13020-016-0119-4
Referenties - Neuromodulatie
Antonelli, M., Fattore, L., Sestito, L., Di Giuda, D., Diana, M., & Addolorato, G. (2020). Transcranial Magnetic Stimulation: a review about its efficacy in the treatment of alcohol, tobacco and cocaine addiction. Addictive Behaviors, 106760.
den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., Rinck, M., Lindenmeyer, J., & Wiers, R. W. (2016). A clinical trial with combined transcranial direct current stimulation and alcohol approach bias retraining. Addiction biology, 22(6), 1632-1640.
Dousset, C., Kajosch, H., Ingels, A., Schröder, E., Kornreich, C., & Campanella, S. (2020). Preventing relapse in alcohol disorder with EEG-neurofeedback as a neuromodulation technique: A review and new insights regarding its application. Addictive behaviors, 106, 106391.
Harel, M., Perini, I., Kämpe, R., Alyagon, U., Shalev, H., Besser, I., ... & Zangen, A. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: A randomized, double-blind, sham-controlled proof-of-concept trial targeting medial prefrontal and anterior cingulate cortex. Biological psychiatry.
Joode, N., Verveer, I., Franken, I. & Luigjes, J. (2019). Neuromodulatie. In I. Franken, A. Schellekens, & W. van den Brink

(redactie), Handboek verslaving, tweede druk (pp. 409-426). Amsterdam: Boom uitgevers.
Karch, S., Keeser, D., Hümmer, S., Paolini, M., Kirsch, V., Karali, T., ... & Pogarell, O. (2015). Modulation of craving related brain responses using real-time fMRI in patients with alcohol use disorder. PLoS One, 10(7), e0133034.
Kim, H. J., & Kang, N. (2020). Bilateral transcranial direct current stimulation attenuated symptoms of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 110160.
Klauss, J., Anders, Q. S., Felippe, L. V., Nitsche, M. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2018). Multiple sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) reduced craving and relapses for alcohol use: A randomized placebo-controlled trial in alcohol use disorder. Frontiers in Pharmacology, 9, 716.
Luigjes, J., Segrave, R., de Joode, N., Figee, M., & Denys, D. (2019). Efficacy of invasive and non-invasive brain modulation interventions for addiction. Neuropsychology review, 29(1), 116-138.
Muller UJ, Sturm V, Voges J, et al. (2016). Nucleus accumbens deep brain stimulation for alcohol addiction - Safety and clinical long-term results of a pilot trial. Pharmacopsychiatry, 49(4),170-173.
Perini, I., Kämpe, R., Arlestig, T., Karlsson, H., Löfberg, A., Pietrzak, M., ... & Heilig, M. (2020). Repetitive transcranial magnetic stimulation targeting the insular cortex for reduction of heavy drinking in treatment-seeking alcohol-dependent subjects: a randomized controlled trial. Neuropsychopharmacology, 45(5), 842-850.
Subramanian, L., Skottnik, L., Cox, W. M., Lührs, M., McNamara, R., Hood, K., ... & Linden, D. E. (2021). Neurofeedback training versus treatment-as-usual for alcohol dependence: results of an early-phase randomized controlled trial and neuroimaging correlates. European Addiction Research, 1-14.
Tursic, A., Eck, J., Lührs, M., Linden, D. E., & Goebel, R. (2020). A systematic review of fMRI neurofeedback reporting and effects in clinical populations. NeuroImage: Clinical, 102496.
Vanderhasselt, M. A., Allaert, J., De Raedt, R., Baeken, C., Krebs, R. M., & Herremans, S. (2020). Bifrontal tDCS applied to the dorsolateral prefrontal cortex in heavy drinkers: Influence on reward-triggered approach bias and alcohol consumption. Brain and cognition, 138, 105512.2149.
Witkiewitz, K., Stein, E. R., Votaw, V. R., Wilson, A. D., Roos, C. R., Gallegos, S. J., ... & Claus, E. D. (2019). Mindfulness?based relapse prevention and transcranial direct current stimulation to reduce heavy drinking: A double?blind sham?controlled randomized trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 43(6), 1296-1307.
Zhang, J. J., Fong, K. N., Ouyang, R. G., Siu, A. M., & Kranz, G. S. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta?analysis. Addiction, 114(12), 2137-2149.

Interventies gericht op maatschappelijk en persoonlijk herstel

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van diverse herstelondersteunende interventies in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wat is de effectiviteit van Individuele Plaatsing en Steun (IPS) bij de (re-)integratie van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol op de reguliere arbeidsmarkt?

Wat is de effectiviteit van Housing First bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol, die niet beschikken over stabiele huisvesting?

Wat is de effectiviteit van de inzet van ervaringsdeskundigen (peer support) bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wat is de effectiviteit van de door ervaringsdeskundigen geleide training 'Herstellen doe je zelf' bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wat is de effectiviteit van de door ervaringsdeskundigen geleide Wellness Recovery Action Plan bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wat is de toegevoegde waarde van vaktherapeutische interventies (muziektherapie, fysieke inspanning, psychomotorische therapie (waaronder fysieke inspanning), beeldende therapie, danstherapie, dramatherapie) aan het behandelresultaat bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wat is de effectiviteit van het gereguleerd verstrekken van alcohol ('managed alcohol programs') aan patiënten met een ernstige, therapieresistente stoornis in het gebruik van alcohol?

Aanbeveling

Bij de aanbevelingen in dit hoofdstuk wordt verondersteld dat resultaten van herstelinterventies bij patiënten met EPA ook van toepassing zijn op patiënten met een SGA. Niet al deze interventies leiden ook tot verbetering van de SGA (klinisch herstel).

1. Bij patiënten met een SGA zonder betaald werk met een wens om te re-integreren op de reguliere arbeidsmarkt dient individuele plaatsing en steun (IPS) aangeboden te worden.
2. Bij patiënten met een SGA die dakloos zijn dient housing first aangeboden te worden.
3. Bij alle patiënten met een SGA dienen interventies gericht op fysieke activiteit aangeboden te worden ter verbetering van de fysieke gezondheid.
4. Bij alle patiënten met een SGA kan - in aanvulling op reguliere bewezen effectieve behandelingen - inzet van gecertificeerde ervaringsdeskundigen overwogen worden. Specifieke interventies daarbij zijn wellness recovery action plan (WRAP) of ‘herstellen doe je zelf’. Deze interventies kunnen bijdragen aan persoonlijk herstel, empowerment, hoop, zelfeffectiviteit, kwaliteit van leven en minder

zorgconsumptie.
5. Bij alle patiënten met een SGA kan - in aanvulling op reguliere bewezen effectieve behandelingen - de inzet van vaktherapie (beeldende therapie, drama-, dans-, muziektherapie, psychomotore therapie) overwogen worden. Deze interventies kunnen bijdragen aan vermindering van psychiatrische symptomen en verbeteringen in het sociaal en persoonlijk functioneren.
6. Bij volwassen patiënten met een therapieresistente SGA, die veelal dakloos zijn en kwetsbaar zijn op andere domeinen, kan een alcoholverstrekkingsprogramma gericht op schadebeperking en vermindering zorgconsumptie overwogen worden.
7. De werkgroep adviseert om bij alle patiënten met een SGA aandacht te besteden aan interventies gericht op brede hersteldomeinen, waaronder financiën, wonen, dagbesteding, sociale contacten.
8. De werkgroep adviseert om waar mogelijk en wenselijk bij alle patiënten met een SGA naasten te betrekken bij de behandeling.
9. Bovengenoemde aanbevelingen gelden ook voor specifieke doelgroepen, zoals jeugd, ouderen en zwangeren.

Overwegingen

Bij alcoholproblematiek is naast de benodigde medische en psychologische zorg vaak begeleiding en ondersteuning nodig gericht op andere hersteldomeinen dan het alcoholgebruik, over een breed palet van levensgebieden. Voorbeelden van dergelijke interventies zijn ambulante woonbegeleiding, activering en plaatsing in een Beschermd Wonen voorziening. Wanneer de problematiek een chronisch karakter heeft kan langdurige hulp nodig zijn (Introductie - Problematisch alcoholgebruik en alcoholverslaving | GGZ Standaarden). Chronische alcoholproblematiek wordt hierbij opgevat als een handicap, waarbij de begeleiding en ondersteuning gericht is op het omgaan met (de gevolgen van) deze handicap. GGZ-hulpverleners, bijvoorbeeld vanuit FACT-teams, kunnen het initiatief nemen om deze zorg in te zetten als aanvulling op de langdurige VZ/GGZ behandeling. Professionals en patiënten merken dat in de praktijk het betrekken van naasten wenselijk kan zijn om aan herstel te werken. Dit is in de praktijk echter niet altijd haalbaar. Ook komt het voor dat patiënten niet willen dat naasten worden betrokken bij de behandeling.

Doelen in de ondersteuning en begeleiding kunnen liggen op uiteenlopende levensgebieden en daardoor zijn de interventies in de praktijk vaak maatwerk en variabel. Mogelijk draagt de variatie aan doelen en interventies eraan bij dat voor een groot deel van de interventies weinig of geen bruikbaar wetenschappelijk onderzoek beschikbaar is als bewijs voor de effectiviteit. Het gaat hier onder andere over zorg die wordt geregeld vanuit de Wet langdurige zorg (Wlz), de Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo) en het versterken van informele zorg.

De Wlz regelt langdurige, zware, intensieve zorg voor onder andere mensen met een ernstige psychische aandoening (EPA) waarbij doorgaans 24 uur per dag toezicht of zorg nodig is. De psychische aandoening wordt hierbij gezien als een ernstige handicap. Onder andere verbijf in een zorginstelling, persoonlijke verzorging en verpleging en dagbesteding kunnen hieronder vallen (Wet langdurige zorg (Wlz) | Verpleeghuizen en zorginstellingen | Rijksoverheid.nl).
De achtergrond van de Wmo is dat het wenselijk is dat mensen met handicaps (waaronder chronische psychiatrische problematiek, inclusief SGA) zo lang mogelijk thuis kunnen blijven wonen en dat de gemeenten hieraan moet bijdragen door ondersteuning te bieden. Voorbeelden van dergelijke ondersteuning thuis zijn

begeleiding, dagbesteding, ontlasten van mantelzorgers, beschermd wonen, daklozenopvang en opvang bij huiselijk geweld (Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo) | Zorg en ondersteuning thuis | Rijksoverheid.nl). De GGZ standaard problematisch alcoholgebruik en alcoholverslaving (10. Organisatie van zorg - Problematisch alcoholgebruik en alcoholverslaving | GGZ Standaarden) noemt als gebieden waarop de Wmo ondersteuning biedt onder andere "wonen, inkomen, werk of dagbesteding, zorg, onderwijs, opvoeding, contacten".
Wmo-zorg wordt door de gemeenten ingezet. De Vereniging van Nederlandse gemeenten draagt het standpunt uit dat hierbij grotendeels vanuit de behoefte van inwoners wordt gedacht in een brede aanpak en met het streven om meer vanuit deze behoefte uit te gaan en minder vanuit aanbod (Maatschappelijke ondersteuning en zorg | VNG). Een illustratie van deze flexibele aanpak is de mogelijkheid om in plaats van zorg door een instelling te kiezen voor een Persoonsgebonden Budget (PGB).

Bij de aanvraag van Wmo-zorg kan een VZ/GGZ-behandelaar het initiatief nemen, bijvoorbeeld vanuit een FACT-behandeling, wanneer deze samen met patiënt en steunsysteem inschat dat er een indicatie kan zijn voor begeleiding of ondersteuning bij chronische problematiek. De GGZ-behandelaar kan ook aansturen op gebruik van beschikbare maatschappelijke voorzieningen zonder dat daar een Wmo-indicatie voor hoeft worden aangevraagd.

Het belang dat in de Wmo wordt gehecht aan een vraaggerichte, flexibele aanpak en een "levensbrede" aanpak leidt tot een grote variatie met uiteenlopende doelen en uiteenlopende interventies. Hierdoor ontstaat in de praktijk de situatie dat bij patiënten met een (chronische) SGA de zorg veelzijdig, vraaggericht en flexibel is, en daarmee lastig wetenschappelijk te onderzoeken op effectiviteit.

De GGZ Standaard Daginvulling en participatie 2. Samenvatting - Daginvulling en participatie | GGZ Standaarden bevat een opsomming van mogelijke doelen en interventies, zoals hieronder weergegeven.

Trede op participatieladder	Doelstelling	Mogelijkheden te vinden bij / toeleiden naar:
Trede 1: Sociaal isolement	> dagritme > opbouwen netwerk > ontwikkelen zelfwaardering als potentiele werknemer > indien mogelijk doorstroming naar volgende trede	> ontmoetingsnetwerken > buurthuiskamers > algemeen toegankelijke voorzieningen voor inloop, ontmoeting en dagbesteding in welzijn > Indien noodzakelijk: gespecialiseerde dagbesteding
Trede 2: Contacten buitenshuis	Als bij de vorige trede, aangevuld met: > vergroten zelfredzaamheid m.b.t. werknemersvaardig-heden (bijv. op tijd komen) > vinden van een aansprekende daginvulling > ontdekken eigen capaciteiten en kwaliteiten	> activiteiten gericht op het versterken van eigen regie middels het ontdekken van wensen, kwaliteiten en mogelijkheden > activiteiten op het gebied van sport, cultuur, hobby > activeringsmaatjes > snuffelstages en Werkbezoeken > cursussen en opleidingen
Trede 3: Georganiseerde, zinvolle werkzaamheden	Als bij de vorige trede, aangevuld met: > uitbreiden algemene kennis en vaardigheden > bijdrage leveren aan/iets betekenen voor de samenleving (oa in het kader van de Participatiewet)	> vrijwilligerswerk > werkervaringsplaatsen > scholingstrajecten > certificering werknemerscompetenties
Trede 4: Onbetaald werk	Als bij de vorige trede, aangevuld met: > uitbreiding beroepsgerichte kennis en vaardigheden > toewerken naar eigen inkomen > uitstroom dagbesteding, instroom participatiewet	> re-integratietraject > proefplaatsingen > beschut werk > certificering beroep specifieke competenties/ startkwalificatie > studie of opleiding
Trede 5: Betaald werk met ondersteuning	Participatiewet[13]	> Re-integratietraject > Beschut werk > Werk bij reguliere werkgever > Studie of opleiding
Trede 6: Betaald werk	Participatiewet	

Aanvullende overwegingen vanuit patiënten perspectief

Zingeving is een cruciaal onderdeel in het herstelproces van patiënten met een SGA. Zingeving wordt daarbij gezien als weer zin in je leven krijgen, weer hoop en vertrouwen krijgen, herstellen met een doel en weer meedoen in de samenleving. Om te werken aan herstel is een vertrouwensband nodig. Vertrouwen kweek je door aandacht en tijd te geven, bijvoorbeeld door koffie drinken, wandelen, naar buiten gaan, laagdrempelige gesprekken voeren. Naast de professional kunnen ervaringsdeskundigen hierbij ondersteunen door vanuit hun eigen ervaring en expertise in gesprek te gaan met een patiënt met een SGA. Zo komt het gesprek geleidelijk aan op gang en kan de patiënt kijken wat nodig is in haar of zijn herstel. Patiënten noemen daarbij enkele cruciale domeinen/*voorwaarden* voor een goed herstel:

a. Financiën ('inzicht in je inkomsten, uitgaven en eventuele schulden')
b. Wonen ('zicht op huisvesting')
c. Sociale contacten ('zicht op een netwerk')
d. Werk ('zicht op betaald (of onbetaald) werk')

Patiënten vinden begeleiding op deze domeinen van groot belang. Om te kunnen herstellen heeft een patiënt met een SGA toekomst nodig. Zonder hoop, geen toekomst. Zonder toekomst geen herstel. Herstel is altijd toekomstgericht. Dus er moet ook iets zijn om naar toe te leven. Daarom benadrukken patiënten de noodzaak om altijd aan bovenstaande voorwaarden te werken, gericht op sociaal/maatschappelijk herstel en waar nodig met behulp van ketenpartners (zoals: justitie, gemeente, wijkteams, etc.), waaronder begeleiding bij het verwerven van een inkomen en het verminderen van schuldenlast; begeleiding bij het vinden van zinvolle dagbesteding; begeleiding bij het verwerven van 'een dak boven het hoofd' of het realiseren van een veilige woonomgeving.

Onderbouwing

Achtergrond

In dit hoofdstuk bespreken we interventies die gericht zijn op andere hersteldomeinen dan klinisch herstel (waaronder reducties in het gebruik van alcohol). Het gaat dan met name op het verbeteren van activiteiten en participatie (functioneel/maatschappelijk herstel) en persoonlijk herstel.

Bij de keuze van de herstelondersteunende interventies die in dit hoofdstuk worden besproken, hebben wij het overzicht van de Erkenningscommissie Interventies in de langdurige GGZ als vertrekpunt genomen.[17], [18] In deze MDR beperken we ons tot de volgende interventies die relevant zijn voor de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol:

- Individuele Plaatsing en Steun
- Herstellen Doe Je Zelf
- Wellness Recovery Action Plan

Aanvullend worden drie herstelondersteunende interventies besproken die (nog) niet zijn opgenomen door de Erkenningscommissie Interventies in de langdurige GGZ:

- Housing First
- Inzet van ervaringsdeskundigen (anders dan 'Herstellen Doe Je Zelf' en 'Wellness Recovery Action Plan')
- Vaktherapeutische interventies.

Ten aanzien van deze herstelondersteunende interventies dient vooraf de kanttekening te worden geplaatst dat zij voornamelijk onderzocht zijn in een brede patiëntenpopulatie met ernstige psychiatrische

aandoeningen (EPA), waarbij vaak ook sprake is van een stoornis in het gebruik van alcohol (SGA) en/of drugs. De interventies zijn niet systematisch onderzocht in patiëntpopulaties met een stoornis in het gebruik van alcohol of andere middelen. Aangezien deze herstelondersteunende interventies niet (primair) gericht zijn op het klinisch herstel (waaronder reducties in het gebruik van alcohol), maar juist op de domeinen van persoonlijk herstel en functioneel/maatschappelijk herstel (activiteiten en participatie) is de werkgroep van mening dat de resultaten uit de onderzoeken bij patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening op zijn minst ook indicatief zijn voor de potentie van deze interventies voor personen met een stoornis in het gebruik van alcohol. Bij de beschrijving van de effectiviteit van de verschillende herstelondersteunende interventies zal de focus dan ook liggen op andere hersteldomeinen dan klinisch herstel, en zal – daar waar mogelijk – wel gerapporteerd worden wat het eventuele effect op het gebruik van alcohol is.

[17] Zie voor het volledige overzicht en de onderbouwing: https://erkendeinterventiesggz.trimbos.nl/erkende-interventies.

[18] De Erkenningscommissie Interventies in de langdurige GGZ onderscheidt bij de beoordeling van interventies vier niveaus van erkenning: S**terke, goede of eerste aanwijzingen voor effectiviteit, en goed onderbouwd (zie: https://erkendeinterventiesggz.trimbos.nl/beoordelingsprocedure). De gevolgde** werkwijze bij de totstandkoming van die erkenningsniveau's wijkt af van de in deze richtlijn gevolgde werkwijze bij het beoordelen van de methodologische kwaliteit en bewijskracht van het onderzoek (zie hoofdstuk 1, § x.x.x 'Beoordeling van de kwaliteit van het onderzoek') en bij het formuleren van conclusies met bijbehorende bewijskracht (zie hoofdstuk 1, § x.x.x 'Formulering en bewijskracht van de conclusies'). De werkgroep heeft derhalve besloten om de studies die aan het oordeel van de Erkenningscommissie ten grondslag hebben gelegen, aangevuld met – voor zover beschikbaar – (later verschenen) relevante studies te beoordelen volgens de procedure zoals gevolgd in de voorliggende MDR.

Conclusies

Conclusie Individuele Plaatsing en Steun (*Individual Placement and Support*)

De effectiviteit van Individuele Plaatsing en Steun (IPS) is in een groot aantal gerandomiseerde onderzoeken, waaronder één in Nederland uitgevoerde RCT (Michon et al., 2014) – en meerdere meta-analyses van voldoende kwaliteit – aangetoond, voor zover het werkgerelateerde uitkomsten betreft. De betreffende studies hadden bijna zonder uitzondering betrekking op patiënten met een ernstige psychiatrische stoornis. Bij deze patiënten is vaak ook sprake van een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol en/of andere middelen. Een aantal secundaire, *post hoc* analyses (Rosenheck & Maris, 2007; Razzano et al., 2005; Campbell et al., 2010; Mueser et al., 2011) en twee RCTs van matige kwaliteit – één onder patiënten in een methadononderhoudbehandeling (Lones et al., 2017) en één onder ex-gedetineerden met een middelenstoornis (LePage et al., 2016) – wijzen in de richting dat IPS ook onder patiënten met een alcohol- of middelenstoornis effectief is. Het is wachten op de resultaten van een gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van IPS bij patiënten met een alcohol- of drugsverslaving dat thans in Engeland loopt (Marsden et al., 2020).
Op basis van de geraadpleegde literatuur, waaronder vier meta-analyses (Kinoshita et al., 2013; Frederick & VanderWeele, 2019; Fadyl et al., 2020; Wallstroem et al., 2021), concluderen wij het volgende:

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat Individuele Plaatsing en Steun effectief is in het (re-)integreren op de reguliere arbeidsmarkt van personen met een ernstig psychiatrische aandoening.

A1 Kinoshita et al. (2013); Frederick & VanderWeele (2019); Fadyl et al. (2020)

Niveau 3
Er zijn enige aanwijzingen dat Individuele Plaatsing en Steun ook effectief is in het (re-) integreren op de reguliere arbeidsmarkt van personen met een (alcohol-) verslaving.

A1 Kinoshita et al. (2013); Frederick & VanderWeele (2019); Fadyl et al. (2020)

B Rosenheck & Maris (2007); Razzano et al. (2005); Campbell et al. (2010); Mueser et al. (2011); LePage et al. (2016); Lones et al. (2017)

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat Individuele Plaatsing en Steun niet effectief is in het bevorderen van persoonlijk herstel of de kwaliteit van leven van personen met een ernstig psychiatrische aandoening of een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Kinoshita et al. (2013); Frederick & VanderWeele (2019); Wallstroem et al. (2021)

Conclusie Housing First

Op basis van de meta-analyse van Baxter et al. (2019) – met daarin de vier grote gerandomiseerde onderzoeken (drie in de Verenigde Staten en één in Canada; met 3.410 deelnemers en met een hoog risico op *bias)* – en één later, in Frankrijk, uitgevoerde RCT (Tinland et al., 2020) – kan worden gesteld dat er aanwijzingen zijn dat Housing First, in vergelijking met andere interventies die gericht zijn op het toeleiden naar stabiele huisvesting, effectiever is in (a) het verbeteren van de huisvestingssituatie en (b) mogelijk ook op het verlagen van ziekenhuis- en spoedeisende hulp opnames, maar dat Housing First niet gepaard lijkt te gaan met lichamelijke of mentale gezondheidswinst, of een verbeterde kwaliteit van leven. Uit een aantal secundaire, *post hoc* analyses blijkt weliswaar dat Housing First ook effectief is onder deelnemers met een comorbide middelenstoornis, maar dat Housing First niet lijkt te leiden tot een sterkere afname van het gebruik van alcohol of andere middelen (Palepu et al., 2013; Kirst et al., 2015; Somers et al., 2015).
Op basis van de geraadpleegde literatuur concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Het is waarschijnlijk dat Housing First effectief is in het verbeteren van de woonsituatie van personen met een ernstige psychiatrische aandoening die dakloos zijn en bij wie vaak ook sprake is van een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol of andere middelen.

A1 Baxter et al. (2019)

A2 Tinland et al. (2020)

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat Housing First niet effectief is in het reduceren van het gebruik van alcohol en/of andere middelen door personen die voorheen dakloos waren.

A1 Baxter et al. (2019)

A2 Tinland et al. (2020)

B Palepu et al. (2013); Kirst et al. (2015); Somers et al. (2015)

Conclusie Inzet van ervaringsdeskundigen

Op basis van drie meta-analyses naar de effectiviteit van verschillende vormen van *peer support* in de behandeling van personen met een ernstig psychiatrische aandoening (waarbij regelmatig sprake was van comorbide alcohol- en/of middelengebruik) en drie (deels overlappende) systematische reviews naar de inzet van ervaringsdeskundigen in de behandeling van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol of drugs concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Er zijn enige aanwijzingen dat de inzet van ervaringsdeskundigen een positief effect heeft op het (persoonlijk) herstel, de *empowerment* en het ervaren van hoop bij personen met een (ernstige) psychiatrische aandoening.
A1 Lloyd-Evans et al. (2014); White et al. (2019); Lyons et al., 2021

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat de inzet van ervaringsdeskundigen in herstelondersteunende interventies, naast of in aanvulling op de reguliere zorg, een positief effect heeft op de behandelretentie en de behandelrelatie, alsmede op het middelengebruik, terugval en tevredenheid.
A2 Bassuk et al. (2016); Reif et al. (2014); Tracy & Wallace (2016)

In de hiernavolgende paragrafen worden twee interventies besproken waarbij expliciet sprake is van de inzet van opgeleide ervaringsdeskundigen als trainers/facilitators: "Herstellen doe je zelf' en 'Wellness Recovery Action Plan'.

Inzet van ervaringsdeskundigen – Herstellen doe je zelf

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van de door ervaringsdeskundigen geleide training 'Herstellen doe je zelf' bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

In onze literatuursearch vonden wij één in Nederland uitgevoerde gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van de door ervaringsdeskundigen geleide training 'Herstellen doe je zelf' (Van Gestel-Timmermans et al., 2012). In het onderzoek werden 333 volwassenen met een ernstig psychiatrische aandoening, in aanvulling op hun standaardbehandeling, gerandomiseerd naar de 12-weken durende training 'Herstellen doe je zelf' of een wachtlijst (met het vooruitzicht om na zes maanden aan de training deel te nemen). Beloop van het herstel van de cliënten werd vastgesteld aan het eind van de 12-weken durende training en na drie maanden follow-up aan de hand van zelfrapportage op gevalideerde instrumenten ten aanzien van: *empowerment,* hoop, kwaliteit van leven, zelf-effectiviteit, en eenzaamheid. Patiënten die aan de training hadden deelgenomen scoorden significant beter voor wat betreft *empowerment,* hoop en zelf-effectiviteit dan patiënten in de wachtlijst-groep.

Hoewel de training 'Herstellen doe je zelf' ook binnen de verslavingszorg wordt aangeboden, hebben wij geen publicaties gevonden over de resultaten van de training bij patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen.

Op basis van de geraadpleegde literatuur concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Er zijn eerste aanwijzingen dat de door ervaringsdeskundigen geleide training 'Herstellen doe je zelf' – in aanvulling op een reguliere behandeling – effectief is bij de behandeling van personen met een ernstige psychiatrische aandoening in hun herstelproces (met name het vergroten van de *empowerment,* hoop en zelf-effectiviteit*).*

A2 Van Gestel-Timmermans et al. (2012)

Inzet van ervaringsdeskundigen – Wellness Recovery Action Plan (WRAP)

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van de door ervaringsdeskundigen geleide Wellness Recovery Action Plan bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol?

Wellness Recovery Action Plan is een relatief nieuwe interventie waarbij patiënten met een ernstig psychiatrische aandoening, ondersteund en begeleid door ervaringsdeskundige *facilitators,* werken aan hun eigen persoonlijk herstel.

In onze literatuursearch ten behoeve van de MDR Drugs vonden wij 2 buitenlandse gerandomiseerde studies (beiden uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep: Cook et al., 2012ab, 2013) naar de effectiviteit van WRAP. In de eerste studie met een wachtlijstdesign werden patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening gerandomiseerd naar 8-weken durende WRAP-interventie, als aanvulling op de reeds ontvangen zorg (n=276) of naar continuering van de reeds ontvangen zorg en de mogelijkheid na zes maanden aan een WRAP-training deel te nemen. Patiënten in de WRAP-groep verbeterden significant meer dan de patiënten in de controlegroep in termen van symptomatologie, hoop en kwaliteit van leven. In een tweede analyse van dezelfde RCT rapporteren Cook et al. (2012b) dat WRAP-patiënten eveneens significant meer verbetereden in persoonlijk herstel (volgens de Recovery Assessment Scale; RAS) dan patiënten in de controlegroep.

In een tweede studie werden patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening, in aanvulling op hun lopende behandeling, gerandomiseerd naar een 9-weken durende WRAP interventie (n=72) of een 9-weken durende interventie gericht op het verbeteren van de gezondheid (*Choosing Wellness; CW).* WRAP-patiënten deden een significant kleiner beroep op aanvullende zorg dan CW-patiënten en rapporteerden ook significant minder zorgbehoefte. In een secundaire analyse bleek dat de afname van de aanvullende zorg niet ten koste was gegaan van de symptomatologie of het persoonlijk herstel; zowel WRAP- als CW-patiënten waren op deze domeinen verbeterd.

In 2019 publiceerden Canacott et al. een systematische review en meta-analyse waarin zij de effectiviteit van

WRAP onderzochten in termen van persoonlijk herstel en klinisch herstel. Zij includeerden 2 gerandomiseerde (Cook et al., 2012ab; O'Keeffe et al., 2016) en 3 quasi gerandomiseerde onderzoeken (Fukui et al., 2011; O'Dwyer et al. 2014; Mak et al., 2016) met in totaal respectievelijk 550 en 290 deelnemers. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers in de 5 studies lag op 45 jaar en bijna twee derde van de deelnemers was vrouw (63%). De meerderheid van de deelnemers was gediagnosticeerd met een stemmingsstoornis, maar ook andere stoornissen (waaronder verslaving) waren prevalent. De WRAP-interventie bestond in de meeste onderzoeken uit 8 tot 12 wekelijkse sessies en werd in 4 van de 5 onderzoeken vergeleken met een 'wachtlijst-controle groep' die standaard zorg ontving. Canacott et al. (2019) beoordeelden de kwaliteit van de 2 gerandomiseerde studies als 'sterk'.

In de meta-analyse van de 5 studies bleken deelnemers in de WRAP-groepen significant beter te scoren met betrekking tot (persoonlijk) herstel (op de gehanteerde instrumenten): SMD=0.24 [klein effect]; 95%-CI: 0.06–0.42; I^2=23%; 5 studies 779 deelnemers. In de 2 kwalitatief goede RCTs scoorden WRAP-deelnemers ook significant beter. Op de klinische hersteluitkomsten vonden Canacott et al. (2019) geen significant positieve effecten van WRAP, noch voor angst (SMD=-0.21 [niet significant]; 95%-CI: -0.65–0.23; I^2=66%; 3 studies met 551 deelnemers), noch voor depressie (SMD=-0.17 [niet significant]; 95%-CI: -0.50–0.17; I^2=44%; 3 studies met 545 deelnemers), noch op *'overall'* psychisch welbevinden (SMD=0.01 [niet significant]; 95%-CI: -0.30–0.33; I^2=70%; 3 studies met 690 deelnemers), waarbij sprake was van medium tot substantiële heterogeniteit..

In onze aanvullende literatuursearch vonden wij geen studies die specifiek betrekking hadden op patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol of andere psychoactieve middelen.

Op basis van de geraadpleegde literatuur concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat het door ervaringsdeskundigen geleide Wellness Recovery Action Plan effectief is bij de behandeling van personen met een psychiatrische aandoening in hun (persoonlijk) herstel.
A2 Canacott et al. (2019)

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat het door ervaringsdeskundigen geleide Wellness Recovery Action Plan effectief is bij de behandeling van personen met een psychiatrische aandoening in hun herstelproces in termen van kwaliteit van leven en afname van zorgbehoefte en zorgconsumptie, maar niet effectief is in het verbeteren van klinische symptomen (angst, depressie, psychische welbevinden).
A2 Canacott et al. (2019); Cook et al. (2012b, 2013)

Conclusie Vaktherapeutische behandeling

Conclusie Muziektherapie

Op basis van de meta-analyse van Gold et al. (2009) en de meest recente systematische review van Hohmann et al. (2017), aangevuld met de review van Smit et al. (2015) voor het Zorginstituut Nederland, concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Er zijn enige aanwijzingen dat muziektherapie – in aanvulling op een onderliggende behandeling – effectief is in het reduceren van psychiatrische symptomen en het functioneren bij patiënten met een ernstige psychiatrische stoornis.

A1 Gold et al. (2009)
A2 Smit et al. (2015)

Niveau 3
Er is geen onderzoek van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van muziektherapie – in aanvulling op een onderliggende behandeling – op het gebruik van alcohol (of andere middelen) bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (of andere middelen).

A2 Hohmann et al. (2017); Smit et al. (2015)
B Huang & Cheng (2021)

Conclusies Psychomotorische therapie

De drie besproken meta-analyses hadden verschillende uitgangspunten en includeerden lang niet altijd dezelfde onderzoeken. Bovendien kon slechts een klein aantal van de geïncludeerde onderzoeken in de *gepoolde* analyses worden betrokken, was er over het algemeen sprake van medium tot substantiële heterogeniteit, en gold voor veel van de geïncludeerde onderzoeken dat er sprake was van (een onduidelijk) risico op *bias.*

Op basis van de beschikbare literatuur concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Er zijn conflicterende bevindingen ten aanzien van de effectiviteit van fysieke inspanning (*physical exercise)* als aanvulling op een onderliggende behandeling in het bewerkstelligen van abstinentie of het reduceren van de alcoholconsumptie bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Wang et al. (2014); Hallgren et al. (2017); Gür & Can Gür (2020)
A2 Smit et al. (2015)

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat fysieke inspanning (*physical exercise)* als aanvulling op een onderliggende behandeling een positief effect heeft op de gezondheid van de deelnemers.

A1 Hallgren et al. (2017); Gür & Can Gür (2020)

Conclusie Overige vaktherapeutische behandelingen

Niveau 3
Er is geen onderzoek van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van overige vaktherapeutische interventies (beeldende therapie, danstherapie, dramatherapie) bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

A2 Smit et al. (2015); Megranahan & Lynskey (2018)
B Leather & Kewley (2019)

Conclusie Gereguleerde verstrekking alcohol *(Managed Alcohol Programs)*

In 2006 werden de eerste resultaten gepubliceerd van een schade beperkende interventie voor chronische alcoholverslaafde personen die geen baat hadden bij eerdere behandelingen en die dakloos en veelal ook op andere domeinen kwetsbaar waren, waarbij zij vanuit een *shelter based* huisvesting ieder uur een alcoholische consumptie kregen voorgeschreven (Podymow et al., 2006). Deze zogenaamde *managed alcohol programs* (MAP) zijn vooral in Canada beschreven en onderzocht in niet-gerandomiseerde kleine onderzoeken (Podymow et al., 2006; Vallance et al., 2016; Pauly et al., 2016) of grotere cohortonderzoeken van MAPs in meerdere steden met gematchte controlegroepen (Stockwell et al., 2017, 2021). De eerste indrukken zijn dat MAPs mogelijk bijdragen aan minder schadelijk gebruik van alcohol, en een afname van spoedopnames en ziekenhuisopnames, alsmede contacten met politie.

MAPs zijn geen uniforme interventie, maar zijn vorm gegeven langs verschillende dimensies (bijvoorbeeld: residentieel *vs.* dagprogramma; programma doelen en meer of mindere strikte regels; verstrekte alcohol (ieder uur *vs.* totale dagdosering) (Pauly et al., 2018). Inmiddels is er interesse voor het opzetten van MAPs in onder meer Australië (Ezard et al., 2018) en Schotland (Carver et al., 2021) en hebben ook de restricties in het dagelijks leven ten gevolge van COVID-19 geleid tot extra aandacht voor de potentie van MAPs (zie bijvoorbeeld Kouimtsidis et al., 2021). In Nederland is een decennium geleden een MAP opgezet in Amersfoort door Centrum Maliebaan (Schouten, 2010). Voor zover wij weten zijn hier geen resultaten over gepubliceerd en evenmin weten wij van andere MAP-initiatieven in Nederland.

Ten slotte dient te worden opgemerkt dat de in MAPs voorgeschreven hoeveelheden alcohol vér boven de algemeen gangbare normen uitgaan en dus bijdragen aan (verergering van) mogelijke gezondheidsschade (Room, 2018). Dit gezondheidsrisico dient binnen de MAPs zoveel als mogelijk gemonitord te worden en dient tevens te worden afgewogen tegen de potentiële gezondheidsschade wanneer de deelnemers 'op straat' doorgaan met het ongecontroleerd gebruik van alcohol en *non-beverage* alcohol.

Op basis van de besproken literatuur concluderen wij het volgende:

Niveau 3
Er zijn geen onderzoeken van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van *managed alcohol programs,* waarin alcohol wordt voorgeschreven aan (dakloze) personen met een ernstige (therapieresistente) stoornis in het gebruik van alcohol.

A1 Muckle et al. (2012)
B Vallance et al. (2016); Pauly et al. (2016); Stockwell et al. (2017, 2021)

De tot op heden gepubliceerde bevindingen met betrekking tot MAPs – mogelijk minder schadelijk gebruik van alcohol, minder contact met politie, minder ziekenhuis- en crisisopnames, verbeterde/ stabielere huisvesting, betere kwaliteit van leven en persoonlijk herstel – bieden voldoende aanleiding om de effectiviteit van MAPs in grotere, meer gecontroleerde studies te onderzoeken.

Samenvatting literatuur

Individuele Plaatsing en Steun (*Individual Placement and Support*)

Individuele Plaatsing en Steun (IPS) is een interventie die is ontwikkeld om mensen met een ernstig psychiatrische aandoening te (re-)integreren in regulier, betaald werk. IPS wordt uitgevoerd vanuit multidisciplinaire GGZ-teams en zoveel als mogelijk in de leef- en werkomgeving van de deelnemer. Doel van IPS is om deelnemers – na een korte, summiere intake en inschatting van de arbeidswensen en arbeidsmogelijkheden – te helpen bij het vinden en behouden van regulier, betaald werk.

Bij de beoordeling van de effectiviteit van IPS hebben wij gebruik gemaakt van de in 2013 verschenen Cochrane Review naar de effectiviteit van 'supported employment' interventies (Kinoshita et al., 2013 en de recente meta-analyse van Frederick en VanderWeele (2019).

In de systematische review en meta-analyse van Kinoshita et al. werden 14 gerandomiseerde studies geïncludeerd, die op één na allemaal betrekking hadden op IPS, met 2.265 deelnemers met een ernstig psychiatrische aandoening. Op basis van de beschikbare data concluderen Kinoshita et al. (2013) dat IPS effectief is in het verbeteren van de arbeidsparticipatie van personen met een ernstig psychiatrische aandoening, in termen van:
- het verkrijgen van enige vorm van werk gedurende de studie: 7 RCTs met 951 deelnemers; RR=3.24; 95%-CI: 2.17–4.82 (very low quality of evidence);
- aantal dagen betaald werk: 2 RCTs met 510 deelnemers; MD=84.94; 95%-CI: 51.99–117.89 (very low quality of evidence); en
- verkrijgen van betaald werk: 3 RCTs met 735 deelnemers; MD=3.86; 95%-CI: -2.94–22.17 (very low quality of evidence).

Na de meta-analyse van Kinoshita et al. (2013) werden nog de resultaten gepubliceerd van gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van IPS uitgevoerd in Nederland (Michon et al., 2014), Zweden (Bejerholm et al., 2015), Zwitserland (Hoffmann et al., 2012; 2014), de Verenigde Staten (Bond et al., 2015; Davis et al., 2013; Twamley et al., 2012), Australië (Waghorn et al., 2014) en Japan (Oshima et al., 2014) die allen een positief effect van IPS aantoonden ten opzichte van een andere interventie gericht op het toeleiden naar de reguliere arbeidsmarkt van personen met een ernstige psychiatrische aandoening.

Al deze onderzoeken zijn opgenomen in de recente meta-analyse van Frederick en VanderWeele (2019). In deze meta-analyse werden 25 gerandomiseerde onderzoeken – met in totaal 5.664 deelnemers – opgenomen

waarin IPS werd vergeleken met een andere interventie of reguliere behandeling. De geïncludeerde studies zijn niet geëvalueerd op hun kwaliteit/risico op *bias.* Wel schrijven de onderzoekers dat *"research articles varied greatly in quality"* (Frederick en VanderWeele, 2019: p. 6/26). De onderzoeken varieerden in duur van 1 tot 30 maanden met een gemiddelde van ruim 16 maanden. De omvang van de onderzoeken liep uiteen van 37 tot 2.238 deelnemers; in 18 van de 25 onderzoeken participeerden 100 of meer patiënten. Op alle werkgerelateerde uitkomsten vonden Frederick en VanderWeele een positief effect van IPS ten opzichte van de vergelijkingsinterventie:
- regulier werk op enig moment tijdens het onderzoek: log(RR)=0.49; 955-CI: 0.38–0.60; I^2=22.6% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 23 RCTs met 2.180 deelnemers;
- regulier werk aan het eind van het onderzoek: log(RR)=0.58; 95%-CI: 0.42–0.72; I^2=10.1% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 13 RCTs met 859 deelnemers;
- tijd tot vinden van werk: d=-0.31 [klein effect]; 95%-CI: -0.46– -0.15; I^2=0% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 9 RCTs met 718 deelnemers;
- duur werkzame periode: d=0.56 [medium effect]; 95%-CI: 0.33–0.79; I^2=68.7% [substantiële heterogeniteit]; 8 RCTs met 1.002 deelnemers;
- totale werkduur: d=0.46 [klein tot medium effect]; 95%-CI: 0.35–0.57; I^2=31.0% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 17 RCTs met 2.055 deelnemers;
- inkomen: d=0.48 [klein tot medium effect]; 95%-CI: 0.36–0.59; I^2=1.0% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 12 RCTs met 1.373 deelnemers.

Daarnaast vonden Frederick en VanderWeele weliswaar positieve effecten van IPS op niet-werkgerelateerde uitkomsten, maar deze waren allemaal niet significant:
- kwaliteit van leven: d=0.30 [niet significant]; 95%-CI: -0.07–0.67; I^2=94.9% [aanzienlijke heterogeniteit]; 9 RCTs met 3.384 deelnemers;
- *'global functioning';* d=0.09 [niet significant]; 95%-CI: -0.09–0.27; I^2=41.0% [medium heterogeniteit]; 5 RCTs met 905 deelnemers;
- mentale gezondheid: d=0.03 [niet significant]; 95%-CI: -0.15–0.21; I^2=64.4% [substantiële heterogeniteit]; 6 RCTs met 2.852 deelnemers.

De bevindingen met betrekking tot niet-werkgerelateerde uitkomsten worden bevestigd in een systematische review en meta-analyse van Wallstroem et al. (2021), die op basis van 6 RCTs met een follow-up duur van 18 maanden concluderen dat IPS niet effectiever is dan reguliere interventies op het domein persoonlijk herstel (in termen van: gevoel van eigenwaarde (*self-esteem), 'empowerment',* of kwaliteit van leven), noch op het domein klinisch herstel (in termen van: depressieve symptomen, psychotische symptomen, negatieve symptomen, angstsymptomen en niveau van functioneren/ *'global functioning').*

Hoewel IPS van aanvang af vooral werd ingezet ter ondersteuning van mensen met een ernstig psychiatrische aandoening, zijn er ook onderzoeken naar de effectiviteit van IPS uitgevoerd bij mensen met een minder ernstige psychiatrische aandoening. Fadyl et al. (2020) publiceerden een systematische review en meta-analyse naar de effectiviteit van IPS bij mensen met *"mild to moderate mental health conditions".* Op basis van 7 RCTs (waarvan 2 met een laag, 2 met een onduidelijk en 3 met een hoog risico op *bias)* concluderen zij dat IPS in vergelijking met een reguliere interventie effectiever was in het toeleiden naar werk (RR=1.70; 95%-CI: 1.23–2.34; I^2=78% [aanzienlijke heterogeniteit]; 7 RCTs met 1.611 deelnemers).

IPS bij personen met een stoornis in het gebruik van alcohol of andere middelen
In een narratieve review concludeerden Marshall et al. (2014) dat onderzoek naar de effectiviteit van IPS bij andere (sub-)populaties – waaronder patiënten met een stoornis in middelengebruik – noodzakelijk is. In de 'Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines' (Hendriks et al., 2018) is hier reeds het volgende over geschreven: "In een aantal studies werd de samenhang van een comorbide stoornis in het gebruik van middelen op de effectiviteit van IPS onderzocht in secundaire, *post hoc* analyses. Rosenheck en Maris (2007) rapporteren positieve resultaten van IPS onder dakloze veteranen met verslaving en/of een psychiatrische stoornis, maar gaan niet specifiek in op de effectiviteit van IPS onder de verslaafden. Razzano et al. (2005) combineerden de resultaten van een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van IPS in vergelijking met standaard arbeidsrehabilitatie (waardoor zij dus geen uitspraak kunnen doen over de patiënten in IPS) en vonden dat een comorbide stoornis in middelengebruik de kans op het verrichten van regulier, betaald werk (*competitive employment)* verkleinde, maar niet significant van invloed was op de kans om parttime (ten minste 40 uur per maand) te werken (voor de gecombineerde groep patiënten). Campbell et al. (2010) concludeerden op basis van een *post hoc* analyse – op de gepoolde data van vier RCTs – dat geen van de "risico patiëntkarakteristieken" (zoals verslaving, ernst van de symptomatologie, psychiatrische opnames, en opleidingsniveau) samenhing met de effectiviteit van IPS. Mueser et al. (2011), tot slot, heranalyseerden vier RCTs naar de effectiviteit van IPS onder de subgroep van patiënten met een ernstig psychiatrische aandoening en een comorbide stoornis in middelengebruik. In deze dubbele diagnose groep was IPS significant effectiever dan de conventionele arbeidsrehabilitatie interventie op alle arbeidsgerelateerde uitkomstmaten."
Twee recente studies wijzen in de richting dat IPS eveneens effectief is onder patiënten met een (comorbide) middelenstoornis. In een klein onderzoek onder opiaatafhankelijke patiënten in een methadononderhoudsbehandeling vonden Lones et al. (2017) aanwijzing dat IPS – als aanvulling op de reguliere zorg – na 6 maanden vaker resulteerde in een betaalde baan (11/22; 50%) dan reguliere zorg zonder IPS (1/23; 4%). Na 12 maanden had nog steeds 50% van de 22 patiënten een betaalde baan. LePage et al. (2016) onderzochten in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van IPS als aanvulling op een *"vocational"* programma onder 84 veteranen met een justitieel verleden en een stoornis in het gebruik van middelen (en vaak een comorbide psychiatrische stoornis: 57%). Deelnemers aan het reguliere programma aangevuld met IPS vonden vaker betaald werk dan deelnemers in het reguliere programma zonder IPS: 46% *versus* 21%.

Housing First

Housing First is afkomstig uit de VS en met name onderzocht onder dakloze personen met ernstige psychiatrische problematiek en vaak ook comorbide verslavingsproblematiek. Het belangrijkste kenmerk van Housing First is dat deelnemers direct een woning aangeboden krijgen – in combinatie met psychosociale ondersteuning, bijvoorbeeld middels *Assertive Community Treatment* of *Case management* – zonder dat zij eerst in behandeling moeten gaan voor hun psychiatrische en/of middelenproblematiek. Het uiteindelijk doel is dat mensen weer zelfstandig kunnen wonen.
In Nederland loopt op meerdere plaatsen een Housing First traject: https://housingfirstnederland.nl/.

Meta-analyse

Wij vonden meerdere narratieve reviews over interventies gericht op het huisvesten van dakloze personen, waarvan twee recente (Groton, 2013; Rog et al., 2014), één (oudere) review die specifiek betrekking had op Housing First voor dakloze patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen (Kertesz et al., 2009) en één recente systematische review en meta-analyse (Baxter et al., 2019).

De reviews concluderen dat Housing First een effectieve interventie lijkt om dakloze personen met een ernstige psychiatrische aandoening en/of een stoornis in het gebruik van alcohol of drugs relatief snel en stabiel te huisvesten, maar dat er onvoldoende evidentie is voor effectiviteit van Housing First in termen van het reduceren van alcohol- en/of druggebruik.

In de systematische review en meta-analyse van Baxter et al. (2019) zijn vier grote gerandomiseerde onderzoeken geïncludeerd – allen met een hoog risico op *bias:*
- Pathways Housing First: New York; 225 deelnemers (1997-2003)
- At Home / Chez soi: vijf steden in Canada; 2.148 deelnemers (2009-2013)
- Housing Opportunities for Persons with AIDS: drie steden in de VS; 630 deelnemers (2004-2007)
- Chicago Housing for Health Partnership: Chicago; 407 deelnemers (2003-2007).

Op twee belangrijke huisvesting-gerelateerde uitkomsten was Housing First effectiever dan de vergelijkingsconditie. Deelnemers in Housing First hadden – na anderhalf tot twee jaar – een tweeënhalf keer grotere kans om stabiel gehuisvest te zijn (RR=2.46; 95%-CI: 1.58–3.84; I^2=94% [aanzienlijke heterogeniteit]; 3 RCTs met 3.185 deelnemers) en leefden ook significant langer in stabiele woonsituatie (SMD=1.24 [groot effect]; 95%-CI: 0.86–1.62; 2 RCTs met 2.373 deelnemers; I^2=90% [aanzienlijke heterogeniteit]).

Ten aanzien van niet-huisvesting gerelateerde uitkomsten is de effectiviteit van Housing First wisselend:
- ziekenhuisopnames: Incidence Rate Ratio (IRR)=0.76; 95%-CI: 0.70–0.83; I^2=0% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 2 RCTs met 1.035 deelnemers;
- duur ziekenhuisopnames: SMD=-0.14 [niet significant]; 95%-CI: -0.41– -0.14; I^2=83% [aanzienlijke heterogeniteit]; 3 RCTs met 1.828 deelnemers;
- spoedeisende hulp contact: IRR=0.63; 95%-CI: 0.48–0.82; I^2=95% [aanzienlijke heterogeniteit]; 2 RCTs met 2.553 deelnemers;
- mentale gezondheid: SMD=0.07 [niet significant]; 95%-CI: -0.19–0.33; I^2=82% [aanzienlijke heterogeniteit]; 2 RCTs met 2.553 deelnemers;
- lichamelijke gezondheid: SMD=0.00 [niet significant]; 95%-CI: -0.09–0.09; I^2=0% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 2 RCTs met 2.553 deelnemers;
- kwaliteit van leven: SMD=-0.03 [niet significant]; 95%-CI: -0.13–0.06; I^2=n.v.t.; 1 RCT met 2.148 deelnemers;
- problematisch middelengebruik: Ratio of Rate Ratios=0.96 [niet significant]; 95%-CI: 0.72–1.28; I^2=n.v.t.; 1 RCT met 2.148 deelnemers.

In de Pathway Housing First Study, uitgevoerd onder deelnemers met een middelenverslaving en een comorbide (ernstige) psychiatrische stoornis werd evenmin een effect van Housing First op het gebruik van middelen gevonden (Tsemberis et al., 2004).

Housing First bij personen met een verslaving en comorbide ernstige psychiatrische stoornis

Het eerste grote Housing First onderzoek vond plaats in New York onder deelnemers met een ernstige psychiatrische stoornis en een comorbide middelenverslaving (90%) (Tsemberis et al., 2004). Housing First voor daklozen met een ernstige psychiatrische stoornis en comorbide middelengebruik werd vergeleken met een regulier programma waarbij patiënten eerst voor hun psychiatrische stoornis en het gebruik van middelen behandeld (moesten) worden en waarna vervolgens werd bemiddeld in het vinden van woonruimte. In de Housing First groep vonden deelnemers significant sneller en vaker huisvesting en stabiele huisvesting. Beide groepen verschilden echter niet met betrekking tot afname van het alcohol- en/of druggebruik, noch voor wat betreft reductie in symptomatologie.

In secundaire analyses van twee sites van de Canadese Housing First trial (Toronto: Kirst et al., 2015; Vancouver: Palepu et al., 2013; Somers et al., 2015), bleek (1) dat Housing First, in termen van huisvesting, eveneens effectief was onder personen met een comorbide stoornis in het gebruik van middelen (Palepu et al., 2013) en (2) dat Housing First, in vergelijking met een standaard behandeling, weliswaar resulteerde in significant hoger percentages gehuisveste personen met een ernstige psychiatrische stoornis, maar dat dit resultaat niet gepaard ging met significant sterkere reducties in middelengebruik.

Aanvullend literatuuronderzoek
In ons aanvullend literatuuronderzoek vonden we nog een protocol-paper van een in Frankrijk uitgevoerd onderzoek naar de effectiviteit van Housing First met als primaire uitkomst *"high cost health services"* (i.e., ziekenhuisopnames en spoedeisende hulp) en diverse secundaire uitkomsten, waaronder: huisvestingssituatie en -stabiliteit, gezondheid, sociaal functioneren en contacten met politie/justitie (Tinland et al., 2013). Het onderzoek werd uitgevoerd in vier Franse steden (Tinland et al., 2020). Ruim 700 deelnemers met een ernstige psychiatrische stoornis (i.e., schizofrenie of bipolaire stoornis) werden gerandomiseerd naar Housing First (n=353) of een reguliere interventie (n=350). Op de primaire uitkomsten bleek Housing First niet effectiever dan de reguliere interventie in het reduceren van ziekenhuisopnames (RR=0.96; 95%-CI: 0.76–1.21) of spoedeisende hulp opnames (RR=0.89; 95%-CI: 0.66–1.21). Het aantal dagen opname was wel significant lager voor Housing First (RR=0.62; 95%-CI: 0.48–0.80). En, evenals bleek uit de meta-analyse van Baxter, was Housing First significant effectiever in het bevorderen van stabiele huisvesting gedurende 24 maanden (*"slope difference"*=116; 95%-CI: 103–128). Tot slot rapporteren Tinland et al. (2020) geen effect van Housing First op alcohol- of middelenafhankelijkheid.

Ly & Latimer (2015) hebben een review uitgevoerd naar de kosten en kostenbesparingen van Housing First, maar kunnen – op basis van de 4 in Baxter et al. (2019) opgenomen RCTs, aangevuld met 8 quasi-experimentele studies – geen harde conclusies trekken over de kosten-baten van de interventie.

Inzet van ervaringsdeskundigen

Inzet van ervaringsdeskundigen – *Peer support*

De inzet van ervaringsdeskundigen of *peers* kent een lange traditie binnen de informele en professionele zorg

voor patiënten met een stoornis in het gebruik van drugs. De laatste jaren wordt de inzet van ervaringsdeskundigen in de (Amerikaanse) literatuur vooral gerelateerd aan herstelondersteunende interventies, waarbij – in geval van verslaving – abstinentie het uiteindelijke doel is.[19] In deze MDR heeft de werkgroep nadrukkelijk gesteld dat zij van mening is dat herstel niet uitsluitend te bereiken is via volledige abstinentie en dat ook vermindering van gebruik en beperking van schade (harm reduction) als doel van verandering, waardering verdienen.

[19] SAMHSA definieert *'peer recovery support'* als *'nonclinical peer-based activities that engage, educate, and support individuals so that they can make life changes that are necessary to recover from substance use disorders'.*

In onze literatuursearch vonden wij drie meta-analyses naar de effectiviteit van de inzet van ervaringsdeskundigen (*peer support)* bij personen met een (ernstige) psychiatrische aandoening (Lloyd-Evans et al., 2014; White et al., 2020; Lyons et al., 2021) en drie voor deze richtlijn relevante reviews die betrekking hadden op *peer support* bij personen met een stoornis in het gebruik van middelen (Bassuk et al., 2016; Reif et al., 2014; Tracey et al., 2016). Daarnaast vonden wij 2 gerandomiseerde studies die betrekking hadden op personen met een stoornis in het gebruik van middelen (Ruger et al., 2012) en personen met PTSS en bijkomend *'hazardous'* alcoholgebruik (Possemato et al., 2019). Op basis van het onderzoek van Ruger et al. (2012) kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van de inzet van ervaringsdeskundigen, aangezien alle drie de onderzoekscondities gedeeltelijk door een ervaringsdeskundige (*peer facilitator)* werden aangeboden. In het gerandomiseerde onderzoek van Possemato et al. (2019) werd *peer support* toegevoegd aan een online behandeling van patiënten met PTSS en bijkomend *'hazardous'* alcoholgebruik. Het onderzoek was echter klein (n=30) en bij slechts 40% van de deelnemers was sprake van alcoholafhankelijkheid (DSM-IV). Het onderzoek wordt hier derhalve niet verder besproken.

In de systematische review en meta-analyse van Lloyd-Evans et al. (2014) wordt onderscheid gemaakt naar drie type interventies waarbij ervaringsdeskundigen worden betrokken:
- *mutual support groups,* waarbij de ervaringsdeskundigen elkaar wederzijds ondersteunen;
- *peer-support services,* waarbij de ervaringsdeskundigen ondersteuning geven aan personen die deelnemen aan een programma of interventie en waarbij die ondersteuning door ervaringsdeskundigen los staat van of plaats vindt in aanvulling op de reguliere zorg; en
- *peer mental health service providers,* waarbij ervaringsdeskundigen vanuit een zorginstelling (een deel van) de zorg aan cliënten leveren.

Gezien de grote diversiteit in studies en de over het algemeen lage kwaliteit van de studies konden geen harde uitspraken worden gedaan over de effectiviteit van de inzet van ervaringsdeskundigen in de behandeling van personen met een ernstige psychiatrische aandoening. Lloyd-Evans et al. (2014) rapporteren dat er geen indicaties zijn dat de inzet van ervaringsdeskundigen een positief effect heeft op symptomatologie of hospitalisatie en dat de inzet van ervaringsdeskundigen mogelijk een positief effect heeft op (persoonlijk) herstel, hoop en *empowerment.*

De meta-analyse van White et al. (2020) includeerde 19 RCT met in totaal 3.329 deelnemers waarin de effectiviteit van *one-to-one peer support* werd onderzocht als toevoeging aan of als onderdeel van de reguliere behandeling. Twee van de 19 onderzoeken werden beoordeeld als RCTs met een laag risico op *bias.* Eén onderzoek had een onduidelijk risico op *bias* op slechts één domein. De overige 16 onderzoeken

hadden een onduidelijk risico op *bias* op meerdere domeinen, of een hoog risico op *bias* op één of meer domeinen. White et al. waren breed geïnteresseerd in de mogelijke effectiviteit van *peer support* en definieerden daarom geen primaire of secundaire uitkomsten, maar onderzochten een breed palet van (18) mogelijke uitkomsten, variërend van meer 'harde' uitkomsten (zoals ziekenhuisopnames), klinische herstel uitkomsten (zoals depressie en angstklachten), kwaliteit van leven en persoonlijke herstel uitkomsten. Uiteindelijk vonden zij op twee uitkomsten een klein positief effect van de inzet van ervaringsdeskundigen: *'self-rated recovery'* (SMD=0.22; 95%-CI: 0.01–0.42; I^2=36%; 3 RCTs met 593 deelnemers) en *'empowerment'* (SMD=0.23; 95%-CI: 0.04–0.42; I^2=14%; 4 RCTs met 519 deelnemers).

De meeste recente meta-analyse van Lyons et al. (2021) onderzocht de effectiviteit van*group peer support* bij de behandeling van personen met een ernstige psychiatrische aandoening. Zij includeerden 8 RCTs met 2.131 deelnemers. Vier onderzoeken hadden het verbeteren van *self-management* ten doel, drie onderzoeken waren gericht op het tegen gaan van stigma, en één onderzoek betrof een online *'mutual support group'.* In de meta-analyse werd naar een veelheid van uitkomsten gekeken op vier uitkomstdomeinen: persoonlijk herstel, klinisch herstel, gebruik van GGZ-voorzieningen, en sociale uitkomsten. Twee onderzoeken hadden een laag risico op *bias,* vier onderzoeken hadden een onduidelijk risico op *bias* op één of meerdere domeinen en twee onderzoeken hadden een hoog risico op *bias.* De inzet van *peer support* in groepen was met name effectief in het verbeteren van zelf-gerapporteerd (persoonlijk) herstel, zowel aan het eind van de interventie (SMD=0.18 [klein effect]; 95%-CI: 0.07–0.29; I^2=0%; 5 RCTs met 1.265 deelnemers) als bij follow-up na 6 of 12 maanden (SMD=0.21 [klein effect]; 95%-CI: 0.08–0.34; I^2=5% [verwaarloosbare heterogeniteit]; 4 RCTs met 983 deelnemers), maar niet op de klinische uitkomsten. Voor de overige domeinen konden veelal geen gepoolde meta-analyses worden uitgevoerd of waren de resultaten niet significant.

Als gezegd, vonden wij drie reviews die betrekking hadden op de inzet van ervaringsdeskundigen in herstelondersteunende interventies bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en andere drugs. Deze drie reviews hanteerden verschillende definities bij het includeren van studies naar de inzet van ervaringsdeskundigen, waardoor zij deels overlappend zijn.
De reviews hadden met name betrekking op studies naar*mutual support groups* en *peer support services.* In totaal werden 7 gerandomiseerde, 6 quasi-experimentele en 7 cohort studies geïncludeerd.

		Reif et al.	Bassuk et al.	Tracy & Wallace
		(2014)	(2016)	(2016)
- Andreas et al. (2010)	pre-post	+		+
- Armitage et al. (2010)	pre-post	+		+
- Bernstein et al. (2005)	RCT	+	+	
- Boyd et al. (2005)	pre-post	+		
- Boisvert et al. (2008)	pre-post	+		+
- Deering et al. (2011)	quasi experimenteel	+		
- Ja et al. (2009)	quasi experimenteel		+	
- Kamon & Turner (2013)	time series		+	
- Latka et al. (2008)	RCT			+
- Mangrum (2008)	quasi experimenteel	+	+	+
- Marlow et al. (2015)	pre-post			+
- Min et al. (2007)	quasi experimenteel	+	+	
- O'Connell et al. (unpublished)	RCT		+	
- Rowe et al. (2007)	RCT		+	
- Purcell et al. (2007)	RCT			+
- Sanders et al. (1998)	quasi experimenteel	+		
- Smelson et al. (2013)	quasi experimenteel		+	
- Tracy et al. (2011)	RCT	+	+	+
- Velasquez et al. (2009)	RCT			+
- Tracy et al. (2012)	pre-post			+

Reif et al. (2014) voerden een review uit naar studies waarin ervaringsdeskundigen herstelondersteunende interventies aanbieden aan patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen, naast of in aanvulling op de reguliere zorg. Op basis van 10 studies, waaronder 2 RCTs, concluderen zij dat – ondanks methodologische beperkingen – door ervaringsdeskundigen uitgevoerde interventies naast of in aanvulling op de reguliere zorg een positief resultaat heeft in termen van behandelretentie en behandelrelatie, terugval en tevredenheid.

Bassuk et al. (2016) bespreken 9 in de Verenigde Staten uitgevoerde studies, waaronder 4 RCTs, die specifiek betrekking hadden op de inzet van ervaringsdeskundigen in herstelondersteunende interventies. Ondanks de methodologische beperkingen van de geïncludeerde en besproken studies concluderen Bassuk et al. (2016) dat door ervaringsdeskundigen uitgevoerde interventies een positief effect hebben op het gebruik van alcohol en andere drugs en op het herstelproces van patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen.

Tracy & Wallace (2016), ten slotte, voerden een review uit naar studies met betrekking tot *peer support groups,* waarin ervaringsdeskundigen elkaar wederzijds steunen; *mutual support groups,* volgens de definitie van Lloyd-Evans et al. (2014). Op basis van 10 studies, waaronder 4 gerandomiseerde studies, concluderen Tracy & Wallace (2016) dat – ondanks methodologische beperkingen – *peer support groups* gepaard gaan met een positief resultaat in termen van middelengebruik, behandeltrouw, en risicogedrag.

Vaktherapeutische behandeling

In opdracht van het Zorginstituut Nederland is een overzicht gepresenteerd van de evidentie van vaktherapieën in de gezondheidszorg op basis van systematische reviews en aanbevelingen in multidisciplinaire richtlijnen (Smit et al., 2015). De vaktherapieën vinden over het algemeen plaats "in een klinische, deeltijd- of ambulante setting, onder de verantwoordelijkheid van een hoofdbehandelaar …, en ze maken over het algemeen deel uit van een behandelpakket met meerdere interventies waarin de vaktherapieën ondersteunend zijn aan de totale behandeling" (Smit et al., 2015: p. 5). In het rapport worden diverse vaktherapeutische behandelingen besproken (o.a. muziektherapie, psychomotore therapie (waaronder fysieke inspanning), beeldende therapie, danstherapie en dramatherapie) waarbij onderscheid wordt gemaakt naar patiëntgroepen, waaronder patiënten met een alcoholverslaving.

Muziektherapie

In ons literatuuronderzoek naar de effectiviteit van muziektherapie vonden we één meta-analyse naar de effectiviteit van muziektherapie in de behandeling van personen met een ernstige psychiatrische stoornis (Gold et al., 2009) en meerdere systematische reviews naar de toepassing van muziektherapie bij personen met een stoornis in het gebruik van middelen (Mays et al., 2008; Hohmann et al., 2017; Megranahan & Lynskey, 2018; Carter & Panisch, 2020). Tevens vonden wij een protocol voor een Cochrane systematische review en meta-analyse naar de effectiviteit van muziektherapie bij de mensen met een stoornis in het gebruik van middelen (Ghetti et al., 2020), waarvan de resultaten nog niet zijn gepubliceerd.

In de bespreking van de effectiviteit van muziektherapie gaan wij uit van de systematische review van Hohmann et al. (2017), omdat deze het meest uitgebreid en omvattend is. In de systematische review van Mays et al. (2008) zijn 5 niet-gerandomiseerde onderzoeken opgenomen, welke ook zijn opgenomen in de later gepubliceerde systematische reviews van Hohmann et al. (2017). De systematische review van Mays et al. (2008) wordt daarom niet verder besproken.

De systematische review van Megranahan & Lynskey (2018) bespreekt 5 onderzoeken (van één en dezelfde onderzoeker; Silverman) naar de effectiviteit van muziektherapie die ook worden besproken in de systematische review van Hohmann et al. (2017). De systematische review van Megranahan & Lynskey (2018) wordt daarom niet verder besproken.

De meest recente systematische review naar de effectiviteit van muziektherapie is van Carter & Panish (2020).

Zij hebben de systematische review van Hohmann et al. (2017) aangevuld met meer recente literatuur en daarbij de focus gelegd op (quasi) gerandomiseerde onderzoeken. Uiteindelijk includeerden zij 14 onderzoeken naar de effectiviteit van muziektherapie bij mensen die in behandeling waren voor middelengebruik. Naast onderzoeken van Albornoz (2011; uitgevoerd in Venezuela) en Bensimon et al. (2010; uitgevoerd in Israel) waren de overige onderzoeken afkomstig van één onderzoeker (Silverman; uitgevoerd in de Verenigde Staten). Alle 12 onderzoeken van Silverman hadden betrekking op éénmalige sessies van verschillende muziektherapeutische interventies in een detoxificatie kliniek, en geen van de onderzoeken had middelengebruik als uitkomst. Acht van deze 12 onderzoeken van Silverman en het onderzoek van Albornaz (2011) waren bovendien opgenomen in de systematische review van Hohmann et al. (2017). Om die reden hebben wij besloten ons primair te richten op de uitgebreide systematische review van Hohmann et al. (2017).

In de systematische review van Hohmann et al. (2017) wordt muziektherapie gedefinieerd als: *"clinical and evidence-based use of music interventions to accomplish individualized goals within a therapeutic relationship by a credentialed professional who has completed an approved music therapy program"* (p. 2/36). Naast muziektherapie onderscheiden zij *"music-based interventions"* waarbij geen muziek-therapeut betrokken is of waarbij de betrokkenheid van een muziektherapeut onduidelijk is en *"music presentations"* waarbij wél muziek-stimuli worden aangeboden, maar waarbij geen sprake is van een therapeutische inbedding van het muziekaanbod.

Uiteindelijk werden 34 onderzoeken geïncludeerd in de meta-analyse: 13 onderzoeken hadden betrekking op een éénmalige sessie en 15 op meerdere sessies muziektherapie of op muziek-gebaseerde interventie en 6 onderzoeken betroffen gebruik van muziek zonder begeleidende therapie. De 34 onderzoeken hadden een enorme diversiteit aan uitkomstmaten – waaronder: motivatie, *coping skills,* depressie, angst en medische symptomen – en 3 onderzoeken hadden onthouding en/of *craving* als uitkomstmaat. Deze drie onderzoeken, uitgevoerd door één onderzoeker (Silverman 2010, 2011 en 2016) in een klinische detoxificatie setting, hadden echter niet specifiek betrekking op personen met een alcoholverslaving en hadden geen gebruiksmaten als uitkomst.

Op basis van hun uitgebreide systematische review concluderen Hohmann et al. (2017) dat muziektherapie laagdrempelig en toegankelijk is in de behandeling van personen met een middelenstoornis, maar dat op basis van het tot dusver uitgevoerde onderzoek geen uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van muziektherapie in de behandeling van de middelenstoornis. Overigens komen de systematische reviews van Mays et al. (2008), Megranahan & Lynskey (2018) en Carter & Panisch (2020) tot vergelijkbare conclusies.

Tot slot vonden wij nog twee onderzoeken die niet in de hiervoor genoemde reviews zijn opgenomen (Hakvoort et al., 2020; Huang & Chen, 2021). De studie van Hakvoort et al. (2020) is een in Nederland uitgevoerd onderzoek naar de effectiviteit van muziektherapie in de behandeling van personen met een verslaving en een comorbide posttraumatische-stressstoornis. Dit betreft een haalbaarheidsstudie (n=12; waarvan 6 personen met een stoornis in het gebruik van alcohol), die vanwege de kleine omvang en het ontbreken van een controlegroep verder niet besproken wordt.

Huang & Chen (2021) voerden een klein, gerandomiseerd pilotonderzoek uit naar de effectiviteit van muziektherapie als aanvulling op de reguliere behandeling (n=18) in vergelijking met de reguliere

behandeling (n=18) onder opgenomen, mannelijke patiënten met een alcoholverslaving. In beide groepen was sprake van verbetering op de primaire uitkomstmaten – angstklachten, slaapkwaliteit en craving – maar de aanvulling met muziektherapie resulteerde niet in significant meer verbetering.

Psychomotorische therapie

De psychomotorisch therapeut richt zich op de problematiek zoals die naar voren komt in bewegingsgedrag, lichaamstaal, lichamelijke spanningen, lichaamshouding, lichaamssensaties en lichaamsbeleving. Deze aspecten zijn aandachtspunt in de diagnostiek en aangrijpingspunt voor de behandeling. Psychomotorische therapie kenmerkt zich o.a. door het aanbieden van interventies gericht op fysieke inspanning.
Fysieke inspanning (physical exercise)
Naast bovengenoemd rapport van Smit et al. (2015), vonden we in ons literatuuronderzoek drie meta-analyses, waarvan één betrekking had op personen met een nicotine-, alcohol-, of drugverslaving (Wang et al., 2014) en twee specifiek gericht op personen met een alcoholverslaving (volgens DSM-I/II/III/IV/5 of ICD-10 of AUDIT) (Hallgren et al., 2017; Gür & Can Gür, 2020). De meta-analyses varieerden voor wat betreft het type interventie, de zoekperiode en taal-restricties (zie het overzicht op de volgende pagina):

		Wang et al. (2014)	Hallgren et al. (2017)	Gür & Can Gür (2020)
type interventie		chronic aerobic exercise mind-body exercise	acute & chronic aerobic exercise mind-body exercise	chronic aerobic exercise
zoekperiode		(1990 – aug. 2013)	(tot april 2016)	(2000 – 2018)
taalrestrictie		Engels/Chinees	geen	Engels/Turks
Jensen et al. (2019)	(n=57) *			+
Roessler at al. (2017)	(n=165) *			+
Can Gür et al. (2017)	(n=41)			+
Gür et al. (2017)	(n=37)			+
Giesen et al. (2016)	(n=51) *		+	+
Georgakouli et al. (2015)	(n=34)		+	
Hallgren et al. (2014)	(n=14)		+	+
Reddy et al. (2014)	(n=26)			+
Brown et al. (2014)	(n=49)		+	+
Weinstock et al. (2014)	(n=30/31)		+	+
Smelson et al. (2013)	(n=101)	+		
Sareen et al. (2007)	(n=52)	+		
Coiro et al. (2007)	(n=20)		+	
Vedamurthachar et al. (2006)	(n=60)	+	+	+
Ussher et al. (2004)	(n=20)		+	
Capodaglio et al. (2003)	(n=56) *		+	+
Martin et al. (1997)	(n=142)	+		
Donaghy et al. (1997)	(n=158)	+		
Lehofer et al. (1995)	(n=28)		+	
Burling et al. (1992)	(n=95)	+		
Stiensmeier-Pelster et al. (1989)	(n=40)		+	
Palmer et al. (1988)	(n=37)		+	
Murphy et al. (1986)	(n=31) *		+	
Weber (1984)	(n=36)		+	
Sinyor et al. (1981)	(n=54) *		+	
McKelvy et al. (1980)	(n=48)		+	
Lüdke et al. (1978)	(n=355) *		+	
Piorkowski & Axtell (1976)	(n=26)		+	
Gary & Guthrie (1972)	(n=20)		+	

N.B. Van de meta-analyse van Wang et al. (2014) staan alleen de studies weergegeven die betrekking hadden op patiënten met een alcoholverslaving (Donaghy; Vedamurthachar; Sareen) of een alcoholverslaving plus comorbide middelenstoornis(sen) (Burling; Martin; Smelson).

N.B. Acute *vs.* chronic = éénmalig *vs.* langdurig(er).

Aerobic exercise *vs.* mind-body exercise = fysieke, lichamelijke inspanning (zoals fietsen en hard hollen) *vs.* mentale, lichamelijke inspanning (zoals yoga en Tai Chi Chuan).

* Betreft onderzoek met 3 armen.

Ten aanzien van de klinische effectiviteit van fysieke inspanning – veelal als aanvullende behandeling – van personen met een alcoholverslaving komen de drie meta-analyses tot verschillende conclusies.

* Wang et al. (2014) concluderen dat fysieke inspanning een positief effect heeft op het bereiken en vasthouden van abstinentie van alcoholgebruik (OR=1.65; 95%-CI: 1.14–2.39; I^2=33.1% [medium heterogeniteit]; 5 RCTs met 531 deelnemers).
* Hallgren et al. (2017) vonden geen effect van fysieke inspanning op het aantal glazen alcohol op een dag waarop gedronken werd (SMD=-0.886 [niet significant]; 95%-CI: -2.38–0.61; I^2=83% [aanzienlijke heterogeniteit]; 2 RCTs met 84 deelnemers), maar wel een positief effect op het aantal standaard glazen dat in een week werd gedronken (SMD=-0.656 [medium effect]; 95%-CI: -1.21– -0.21; I^2=48% [medium heterogeniteit]; 3 RCTs met 92 deelnemers)
* Gür & Can Gür (2020), ten slotte, vonden geen effect van fysieke inspanning op het aantal glazen alcohol per drinkdag (Hedge's *g*=-0,167 [niet significant]; 95%-CI: -0.429–0.095; I^2=0%; 5 RCTs met 316 deelnemers), noch op op het aantal standaard glazen dat in een week werd gedronken (Hedge's *g*=-0.333 [niet significant]; 95%-CI: -0.911–0.252; I^2=0%; 2 RCTs met 45 deelnemers).

In aanvullende analyses bleek dat het type, intensiteit, duur of frequentie van de inspanning geen significante moderator van het effect waren (Gür & Can Gür, 2020).

Daarnaast rapporteren de meta-analyses ook over de effectiviteit van fysieke inspanning op andere uitkomstdomeinen (angst, depressie, *self-efficacy,* en kwaliteit van leven), die geen robuuste, consistente resultaten tonen:

	Wang et al.	Hallgren	Gür & Can Gür
angst	SMD=-0.31 [klein effect] (95%-CI=-0.45– -0.16) I^2=0%	SMD=-0.353 [niet significant] (95%-CI=-0.82–0.11) I^2=0%	Hedge's *g*=-0.276 [niet significant] (95%-CI=-1.222–0.670) I^2=81%
depressie	SMD=-0.47 [klein tot medium effect] (95%-CI=-0.80– -0.1) I^2=75%	SMD=-0.867 [groot effect] (95%-CI=-1.49– -0.24) I^2=63%	Hedge's *g*=-0.625 [niet significant] (95%-CI=-1.585–0.282) I^2=87%
self-efficacy		SMD=0.366 [niet significant] (95%-CI=-0.66–1.39) I^2=95%	Hedge's *g*=0.387 [niet significant] (95%-CI=-0.028–0.803) I^2=60%
kwaliteit van leven			Hedge's *g*=0.425 [niet significant] (95%-CI=-0.000–0.849) I^2=3.4%

Tot slot laten zowel de meta-analyses van Hallgren et al. (2017) en Gür & Can Gür (2020) zien dat fysieke inspanning een positief effect heeft op de gezondheid van de deelnemers.
In ons aanvullend literatuuronderzoek vonden wij twee studies die niet waren opgenomen in deze drie meta-analyses en die later waren gepubliceerd (Sari et al., 2019; Zeibig et al., 2021). De publicatie van Sari et al. bleek echter een secundaire analyse van de RCT van Roessler et al. (2017), waarin geen effect werd gevonden van een fysieke inspanning interventie (gedurende 24 weken in aanvulling op reguliere behandeling) op de kwaliteit van leven van de deelnemers met een alcoholverslaving (Sari et al., 2019). In de publicatie van Zeibig et al. – naar het transdiagnostisch effect van fysieke inspanning – bleken patiënten met een stoornis in het

gebruik van alcohol of andere middelen geëxcludeerd te zijn.

Overige vaktherapeutische behandelingen

In het in 2015 door Smit et al. gepubliceerde "Overview van reviews over vaktherapie in de geestelijke gezondheidszorg – Rapport voor Zorginstituut Nederland" werd geconstateerd dat er geen onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar was ten aanzien van de effectiviteit van de meeste vaktherapeutische behandelingen, met als uitzondering fysieke inspanning en muziektherapie (Smit et al., 2015: p. 13-14). In ons aanvullend literatuuronderzoek vonden wij één systematische review naar "creative arts therapies" (Megranahan & Lynskey, 2018), waarin wél een uitspraak kon worden gedaan over de potentiële effectiviteit van muziektherapie, maar niet over beeldende therapie, dramatherapie of danstherapie.

Beeldende therapie
In beeldende therapie wordt methodisch gewerkt met gerichte interventies met beeldende materialen, gereedschappen en technieken, bijvoorbeeld schilderen, tekenen, textiel, metaal, steen, hout en digitale middelen. De cliënt doet tijdens dat proces fysieke, zintuiglijke, emotionele en cognitieve ervaringen op. Bijzonder aan beeldende therapie is dat het werkstuk concreet is. De cliënt kan het loslaten, wegleggen, ernaar terugkijken en ervaren hoe het is om het eens anders te doen. Beeldende therapie wordt door veel cliënten beleefd als een rechtstreekse weg naar diepere gevoelslagen. Het confronteert hen met patronen in denken, voelen en handelen binnen een relatief veilige situatie. (Beeldende therapie - www.vaktherapie.nl).

In ons literatuuronderzoek vonden wij 3 onderzoeken naar beeldende therapie (Eren et al., 2014; Soares et al., 2018; Stuebing et al., 2020) die echter door hun niet-gerandomiseerde opzet en kleine omvang niet in aanmerking kwamen voor opname in deze richtlijn.

Dramatherapie
Dramatherapie maakt gebruik van onder andere rollenspel, improvisatie, teksttheater en psychodrama-technieken. Hierin kan de cliënt oefenen en experimenteren met nieuw gedrag. (Dramatherapie - www.vaktherapie.nl).

In vervolg op de systematische review van Megranahan & Lynskey (2018), waarin geen gerandomiseerde onderzoeken werden gevonden naar de mogelijke effectiviteit van dramatherapie bij behandeling van personen met een stoornis in het gebruik van middelen, hebben Leather & Kewley (2019) een systematisch literatuuronderzoek gedaan naar de toepassing van dramatherapie en daarbij minder strikte criteria gehanteerd ten aanzien van het type onderzoek. Zij includeerden drie onderzoeken. Twee onderzoeken hadden een pre-post design met 5 en 7 patiënten. Het derde onderzoek includeerde 30 patiënten met een opiaatverslaving die, na detoxificatie, werden gerandomiseerd naar 12 sessies dramatherapie (verdeeld over 6 weken) of geen behandeling. De primaire (en enige) uitkomstmaat was kwaliteit van leven (vastgesteld middel de SF-36) en er werd niet gerapporteerd over middelgebruik. Het onderzoek werd door Leather & Kewley (2019) beoordeeld met een lage kwaliteit en een hoog risico op bias. Op basis van de in deze

systematische review besproken studies kunnen geen uitspraken worden gedaan over de mogelijke effectiviteit van dramatherapie (al dan niet toegevoegd aan een onderliggende interventie) in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

Danstherapie
Danstherapie gaat er van uit dat klachten terug te zien zijn in het lichaam en in de beweging van een cliënt. Hij kan zijn gevoelens, gedrag en denkwijzen via dans en beweging verwerken, uitwerken en onderzoeken. Nieuwe ervaringen kunnen beklijven en zo effect hebben in het dagelijks leven. (Danstherapie - www.vaktherapie.nl).

In ons literatuuronderzoek hebben wij geen meta-analyses, systematische reviews of (gerandomiseerde) onderzoeken van voldoende kwaliteit kunnen vinden naar de effectiviteit van danstherapie bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol of andere psychoactieve middelen.

Gereguleerde verstrekking alcohol *(Managed Alcohol Programs)*

In 2006 verscheen – voor zover ons bekend – het eerste *'proof of principle'* artikel (Podymow et al.) waarin een interventie werd beschreven die was gericht op schade beperking *(harm reduction)* voor mensen met een ernstige alcoholverslaving (die geen baat hebben gehad bij eerdere behandelingen) en die dakloos zijn. In dit zogenaamde *'managed alcohol program'* (MAP) kregen deelnemers *'shelter based'* opvang aangeboden (inclusief medische zorg en sociaal-maatschappelijk ondersteuning), waarbij zij tussen 7 uur 's ochtends en 10 uur 's avonds ieder uur een alcoholische consumptie (140 ml wijn of 90 ml sherry) verstrekt konden krijgen. Uit pré-post analyse van gegevens van 17 deelnemers aan de MAP (gemiddelde duur: 16 maanden) bleek dat er sprake was van een afname van:
- het aantal alcoholische consumpties op een dag (van gemiddeld 46 naar gemiddeld 8 glazen);
- het aantal spoedopnames (van gemiddeld 0.79 naar 0.51 per maand);
- het aantal contacten met politie (van gemiddeld 1.06 naar 0.52 per maand).

Podymow et al. (2006) rapporteren tevens dat de gemiddelde kosten per MAP-deelnemer per maand $771 bedragen en dat de geschatte kostenbesparingen door afname van politie- en zorg-contacten uitkomen op $457.

Meta-analyse en systematische reviews
In 2012 verscheen een Cochrane review en meta-analyse (Muckle et al., 2012) naar Managed Alcohol Programs (MAP) voor mensen met een ernstige alcoholverslaving, die geen baat hebben gehad bij eerdere reguliere behandelingen en die ook op andere domeinen 'kwetsbaar' zijn (bijvoorbeeld dakloosheid, werkloosheid of psychiatrische problematiek). In deze review konden uiteindelijk geen onderzoeken geïncludeerd worden die aan de selectiecriteria (waaronder gerandomiseerde of gecontroleerde klinische studies) voldeden.Tevens vonden wij twee systematische reviews met betrekking tot MAPs: Brooks et al., 2018 en Magwood et al., 2020. De systematische review van Magwood et al. (2020) is gebaseerd op de Cochrane review van Muckle et al. (2012) en twee systematische reviews uit de zogenaamde 'grijze literatuur'.[20] Op basis van deze reviews concluderen Magwood et al. (2020) – ondanks het ontbreken van kwalitatief goed onderzoek – dat MAPs mogelijk leiden tot een stabilisering in het gebruik van alcohol, een

afname van crisis- en ziekenhuisopnames, een afname van schade ten gevolge van alcoholgebruik, en een verbetering van de mentale gezondheid en medicatie-trouw.

[20] Ezard N, Dolan K, Baldry E, Burns L, Day C, Hodge S, Cubitt T, Loesch B & Mackay TT (2015). *Feasibility of a Managed Alcohol Program (MAP) for Sydneys homeless.*

Nielsen E, Novotna G, Berenyi R, Olson N (2018). *Harm reduction interventions for chronic and severe alcohol use among populations experiencing homelessness.*

In een review van *peer reviewed* en 'grijze' literatuur beschrijven Brooks et al. (2018) 28 publicaties waarin alcohol werd toegediend aan chronisch alcoholafhankelijke patiënten bij een crisisopname in het ziekenhuis ter voorkoming of behandeling van alcoholonthouding. Zes kleine onderzoeken (12 tot maximaal 50 patiënten) betroffen gecontroleerde studies, waarvan vijf gerandomiseerd. In drie onderzoeken bleek het toedienen van alcohol effectiever dan de vergelijkingsbehandeling, in twee onderzoeken was alcohol even effectief als de vergelijkingsbehandeling en één onderzoek was *'inconclusive'.* Daarnaast bespreken Brooks et al. (2018) meerdere niet-gecontroleerde studies, *case reports* en twee retrospectieve dossieronderzoeken met wisselende uitkomsten. Hoewel de wetenschappelijke evidentie beperkt is, concluderen Brooks et al. (2018; pagina 152) op basis van de besproken literatuur dat *"beverage alcohol may be an appropriate second-line therapy for the short-term stabilisation of hospital patients who are unable or unwilling to undergo pharmacotherapy-assisted detoxification. Taken together, these findings point to potential benefits of implementing a hospital-based inpatient MAP."*

Aanvullende literatuurstudie

In ons aanvullend literatuuronderzoek vonden wij een *special section* in het tijdschrift Drug and Alcohol Review (Stockwell & Pauly, 2018) naar *managed alcohol programs* en – naast het eerder besproken onderzoek van Podymow et al. (2006) – vier artikelen die betrekking hadden op drie niet gerandomiseerde onderzoeken.

Vallance et al. (2016) en Pauly et al. (2016) presenteren eerste bevindingen van een klein *'shelter based'* programma waarin voorheen dakloze personen met veelvuldige politiecontacten en een ernstige alcoholverslaving, ondanks meerdere voorgaande behandelingen, tussen 8 uur 's ochtends en 11 uur 's avonds ieder uur één glas witte wijn (16.14 gram ethanol) aangeboden krijgen. Belangrijke voorwaarde voor het krijgen van de alcoholische consumptie is dat de deelnemer niet ernstig onder invloed is en in de voorafgaande 60 minuten in de *shelter* aanwezig was. Op basis van pré-post vergelijking onder 18 deelnemers en vergelijking met een gematchte controlegroep van 20 personen zijn er aanwijzingen dat deelnemers aan MAP in vergelijking met de controlegroep:

- op meer dagen alcohol dronken (waarbij ook de dagen waarop alcohol werd verstrekt zijn meegerekend) (Vallance et al., 2016);
- op minder dagen *'non-beverage'* alcohol dronken[21] (Vallance et al., 2016);
- minder vaak in bewaring werden gesteld na contact met de politie en minder detoxificatie-opnames hadden (Vallance et al., 2016);
- meer stabiliteit in het behouden huisvesting, een groter gevoel van veiligheid en een betere kwaliteit van leven (Pauly et al., 2016).

[21] *Non beverage* alcohol zijn producten die alcohol bevatten, maar niet voor consumptie bedoeld zijn (zoals mondwater of ontsmettingsmiddelen) en die worden gedronken omdat ze verhoudingsgewijs goedkoop zijn en relatief hoge concentraties alcohol bevatten.

Voor een deel van de deelnemers aan MAP was tevens sprake van verbetering in leverwaarden (Vallance et al., 2016). Uit kwalitatieve interviews bleek tevens dat sprake was van een toename in diverse aspecten van persoonlijk herstel, waaronder herstel van contact met familie, toename van hoop en van *empowerment* (Pauly et al., 2016).

Stockwell en collega's hebben 2 studies gepresenteerd naar MAPs. In de eerste, retrospectieve studie vergeleken Stockwell et al. (2017) 175 deelnemers aan MAPs (in vijf steden) met gematchte controlegroep van 189 personen. De MAP-deelnemers werden onderverdeeld in een groep die recent was ingestroomd (minder dan 2 maanden; n=65) en een groep die reeds langer aan de MAP deelnam (gemiddelde duur: 26.6 maanden; n=110). Beide groepen MAP-deelnemers dronken op meer dagen alcohol dan de controlegroep (MAP-kort: 26.8 dagen; MAP-lang: 28.6 dagen; controle: 23.3 dagen). De langdurige MAP-deelnemers dronken per dag echter significant minder standaard eenheden alcohol dan de controlegroep (resp. 14.4 *vs.* 23.1 eenheden per dag) en zij dronken ook op minder dagen *non-beverage* alcohol (resp. 3.0 *vs.* 5.8 dagen).

In de tweede prospectieve longitudinale studie vergeleken Stockwell et al. (2021) 59 MAP-deelnemers (uit zes steden) met een gematchte controlegroep van 116 personen. In beide groepen was – na 6 en 12 maanden – sprake van een afname van zowel de frequentie als de hoeveelheid van alcoholgebruik. Evenals in de andere onderzoeken dronken de MAP-deelnemers weliswaar op meer dagen alcohol (inclusief de verstrekte alcohol) dan de controlegroep, maar was de totale hoeveelheid geconsumeerde alcohol tussen beide groepen gelijk. Het gebruik van *non-beverage* alcohol was eveneens in beide groepen afgenomen. In een exploratieve *post hoc* analyse, bleek dat met name de deelnemers in de twee MAP-centra met meer strikte regels ten aanzien het drinken van alcohol buiten het programma minder eenheden alcohol en minder vaak *non-beverage* alcohol dronken dan deelnemers in de controlegroep.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Referenties Housing First
Aubry T, Goering P, Veldhuizen S, Adair CE, Bourque J, Distasio J, et al. (2016). A multiple-city RCT of Housing First with assertive community treatment for homeless Canadians with serious mental illness. Psychiatric Services, 67 (3): 275-281.
Aubry T, Nelson G & Tsemberis S (2015b). Housing First for people with severe mental illness who are homeless: A review of the research and findings from the At Home - Chez Soi demonstration project. The Canadian Journal of Psychiatry, 60 (11): 467-474.
Aubry T, Tsemberis S, Adair CE, Veldhuizen S, Streiner D, Latimer E, et al. (2015a). One-year outcomes of a randomized controlled trial of Housing First with ACT in five Canadian cities. Psychiatric Services, 66 (5): 463-469.
Baxter AJ, Tweed EJ, Katikireddi SV & Thomson H (2019). Effects of Housing First approaches on health and well-being of adults who are homeless or at risk of homelessness: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Journal of Epidemiology & Community Health, 73 (5): 379-387.
Groton D (2013). Are Housing First programs effective? A research note. Journal of Sociology & Social Welfare, XL (1): 51-63.

Kirst M, Zerger S, Misir V, Hwang S & Stergiopoulis V (2015). The impact of a Housing First randomized controlled trial on substance use problems among homeless individuals with mental illness. Drug and Alcohol Dependence, 146: 24-29.
Ly A & Latimer E (2015). Housing First impact on costs and associated cost offsets: A review of the literature. The Canadian Journal of Psychiatry, 60 (11): 475-487.
Palepu A, Patterson ML, Moniruzzaman A, Frankish J & Somers J (2013). Housing First improves residential stability in homeless adults with concurrent substance dependence and mental disorders. American Journal of Public Health, 103 (Supplement 2): e30-e36.
Rog DJ, Marshall T, Dougherty RH, George P, Daniels AS, Ghose SS & Dephin-Rittmon ME (2014). Permanent supportive housing housing: Assessing the evidence. Psychiatric Services, 65 (3): 287-294.
Somers JM, Moniruzzaman A & Palepu A (2015). Changes in daily substance use among people experiencing homelessness and mental illness: 24-month outcomes following randomization to Housing First or usual care. Addiction, 110: 1605-1614.
Stefancic A & Tsemberis S (2007). Housing First for long-term shelter dwellers with psychiatric disabilities in a suburban county: A four-year study of housing access and retention. Journal of Primary Prevention, 28: 265-279.
Stergiopoulos V, Hwang SW, Gozdzik A, Nisenbaum R, Latimer E, Rabouin D, et al. (2015). Effect of scattered-site housing using rent supplements and intensive case management on housing stability among homeless adults with mental illness. Journal of the American Medical Association, 313 (9): 905-919.
Tsemberis S, Gulcur L & Nakae M (2004). Housing First, consumer choice, and harm reduction for homeless individuals with a dual diagnosis. American Journal of Public Health, 94 (4): 651-656.
Tinland A, Fortanier C, Girard V, Laval C, Videau B Auquier P (2013) Evaluation of the Housing First program in patients with severe mental disorders in France: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 14, 309.
Tinland A, Loubière S, Boucekine M, Boyer L, Fond G, Girard V & Auquier P (2020) Effectiveness of a housing support team intervention with a recovery-oriented approach on hospital and emergency department use by homeless people with severe mental illness: a randomised controlled trial. Epidemiology and Psychiatric Sciences, 29, e169, 1-11.
Referenties Individuele Plaatsing en Steun (IPS)
Bejerholm U, Areberg C, Hofgren C, Sandlund M & Rinaldi M (2015). Individual Placement and Support in Sweden - A randomized controlled trial. Nordic Journal of Psychiatry, 69: 57-66.
Bond GR, Drake RE & Becker R (2008). An update on randomized controlled trials of evidence-based Supported Employment. Psychiatric Rehabilitation Journal, 31 (4): 280-290.
Bond GR, Drake RE & Pogue JA. (2019). Expanding Individual Placement and Support to Populations With Conditions and Disorders Other Than Serious Mental Illness. Psychiatr Serv, 70(6), 488-498. doi:10.1176/appi.ps.201800464
Bond GR, Kim SJ, Becker DR, Swanson SJ, Drake RE, Krzos IM, et al. (2015). A controlled trial of Supported Employment for people with severe mental illness and justice involvement. Psychiatric Services, 66 (10): 1027-1034.
Campbell K, Bond GR, Drake RE, McHugo GJ & Xie H (2010). Client predictors of employment outcomes in high-fidelity Supported Employment. A regression analysis. The Journal of Nervous and Mental Disease, 198 (8): 556-553.
Crowther R, Marshall M, Bond GR & Huxley P (2001). Vocational rehabilitation for people with severe mental illness. Cochrane Database Systematic Reviews, Issue 2, Art. No. CD003080.
Davis LL, Leon AC, Toscano R, Drebing CE, Ward LC, Parker PE, et al. (2012). A randomized controlled trial of Supported Employment among veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatric Services, 63 (5): 464-470.
Fadyl JK, Anstiss D, Reed K, Khoronzhevych M & Levack WMM. (2020). Effectiveness of vocational interventions for gaining paid work for people living with mild to moderate mental health conditions: systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 10(10), e039699. doi:10.1136/bmjopen-2020-039699
Frederick DE & VanderWeele TJ (2019). Supported employment: Meta-analysis and review of randomized controlled trials of individual placement and support. PLoS ONE, 14(2), e0212208. doi:10.1371/journal.pone.0212208
Hendriks V, Blanken P, Croes E, Schippers G, Schellekens A, Stollenga M, van den Brink W (2018). Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines. Utrecht: Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ.
Hoffmann H, Jäckel D, Glauser S & Kupper Z (2012). A randomised controlled trial of the efficacy of supported employment. Acta Psychiatrica Scandinavica, 125: 157-167.
Hoffmann H, Jäckel D, Glauser S, Mueser KT & Kupper Z (2014). Long-term effectiveness of supported employment: 5-year follow-up of a randomised controlled trial. The American Journal of Psychiatry, 171: 1183-1190.

Kinoshita Y, Furukawa TA, Kinoshita K, Honyashiki M, Omori IM, Marshall M, et al. (2013). Supported employment for adults with severe mental illness. Cochrane Database Systematic Reviews, Issue 9, Art. No. CD008297.
LePage JP, Lewis AA, Crawford AM, Parish JA, Ottomanelli L, Washington EL & Cipher DJ. (2016). Incorporating Individualized Placement and Support Principles Into Vocational Rehabilitation for Formerly Incarcerated Veterans. Psychiatr Serv, 67(7), 735-742. doi:10.1176/appi.ps.201500058
Lones CE, Bond GR, McGovern MP, Carr K, Leckron-Myers T, Hartnett T & Becker DR. (2017). Individual Placement and Support (IPS) for Methadone Maintenance Therapy Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. Adm Policy Ment Health, 44(3), 359-364. doi:10.1007/s10488-017-0793-2
Marsden J, Anders P, Clark H, Colocassis K, Eastwood B, Knight J, ... Stannard J. (2020). Protocol for a multi-centre, definitive randomised controlled trial of the effectiveness of Individual Placement and Support for employment support among people with alcohol and drug dependence. Trials, 21(1), 167. doi:10.1186/s13063-020-4099-4
Marshall T, Goldberg RW, Braude L, Dougherty RH. Daniels AS, Ghose SS, et al. (2014). Supported employment: Assessing the evidence. Psychiatric Services, 65 (1): 16-23.
Michon HW, van Busschbach JT, van Vugt M & Stant AD (2011). Effectiviteit van Individuele Plaatsing en Steun in Nederland. Verslag van een gecontroleerde effectstudie. Deelrapport 1. Bevindingen na 18 maanden follow-up. Utrecht: Trimbos instituut/ Groningen: RGOc/UMCG.
Michon H, van Busschbach JT, Stant AD, van Vugt MD & van Weeghel J (2014). Effectiveness of Individual Placement and Support for people with severe mental illness in the Netherlands: A 30-month randomized controlled trial. Psychiatric Rehabilitation Journal, 37 (2): 129-136.
Mueser KT, Campbell K & Drake RE (2011). The effectiveness of supportive employment in people with dual disorders. Journal of Dual Diagnosis, 7 (1-2): 90-102.
Oshima I, Sono T, Bond GR & Nishio M (2014). A randomized controlled trial of Individual Placement and Support in Japan. Psychiatric Rehabilitation Journal, 37 (2): 137-143.
Razzano LA, Cook JA, Burke-Miller JK, Mueser KT, Pickett-Schenk SA, Grey DD, et al. (2005). Clinical factors associated with employment among people with severe mental illness: Findings from the Employment Intervention Demonstration Program. The Journal of Nervous and Mental Disease, 193 (11): 705-713.
Rosenheck RA & Maris AS (2007). Implementation of supported employment for homeless veterans with psychiatric or addiction disorders: Two-year outcomes. Psychiatric Services, 58 (3): 325-333.
Twamley EW, Vella L, Burton CZ, Becker DR, Bell MD & Jeste DV (2012). The efficcacy of supported employment for middle-ages and older people with schizophrenia. Schizophrenia Research, 135: 100-104.
Van Busschbach JT, Michon HW, van Vugt M & Stant AD (2011). Effectiviteit van Individuele Plaatsing en Steun in Nederland. Verslag van een gerandomiseerde gecontroleerde effectstudie. Basisrapport SCION-I en II. Bevindingen na 30 maanden follow-up. Groningen/Utrecht: Rob Giel Onderzoekscentrum/Trimbos instituut.
Waghorn G, Dias S, Gladman B, Harris M & Saha S (2014). A multi-site randomised controlled trial of evidence-bases supported employment for adults with severe and persistent mental illness. Australian Occupational Therapy Journal, 61: 424-436.
Wallstroem IG, Pedersen P, Christensen TN, Hellström L, Bojesen AB, Stenager E, ... Eplov LF. (2021). A Systematic Review of Individual Placement and Support, Employment, and Personal and Clinical Recovery. Psychiatric Services, appi.ps.202000070. doi:10.1176/appi.ps.202000070

Referenties Inzet van ervaringsdeskundigen - Peer support

Bassuk EL, Hanson J, Green RN, Richard M & Laudet A (2016). Peer-delivered recovery support services for addictions in the United States: A systematic review. Journal of Substance Abuse Treatment, 63: 1-9.
Lloyd-Evans B, Mayo-Wilson E, Harrison B, Istead H, Brown E, Pilling S, et al. (2014). A systematic review and meta-analysis of peer support for people with severe mental illness. BMC Psychiatry, 14: 39.
Lyons N, Cooper C & Lloyd-Evans B (2021). A systematic review and meta-analysis of group peer support interventions for people experiencing mental health conditions. BMC Psychiatry, 21(1), 315. doi:10.1186/s12888-021-03321-z
Possemato K, Johnson EM, Emery JB, Wade M, Acosta MC... Maisto SA (2019. A pilot study comparing peer supported web-based CBT to self-managed web CBT for primary care veterans with PTSD and hazardous alcohol use. Psychiatric Rehabilitation Journal, 42 (3): 305-13.
Reif S, Braude L, Lyman DR, Dougherty RH, Daniels AS, Ghose SS, et al. (2014). Peer recovery support for individuals with

substance use disorders: Assessing the evidence. Psychiatric Services, 65 (7): 853-861.
Ruger JP, Abdallah AB, Luekens C & Cottler L (2012). Cost-effectiveness of peer-delivered interventions for cocaine and alcohol abuse among women: A randomized controlled trial. PLoS ONE, 7 (3): e33594.
Simpson A, Flood C, Rowe J, Quigley J, Henry S, Hall C, et al. (2014) Results of a pilot randomised controlled trial to measure the clinical and cost effectiveness of peer support in increasing hope and quality of life in mental health patients discharged from hospital in the UK. BMC Psychiatry, 14: 30.
Tracey K & Wallace SP (2016). Benefits of peer support groups in the treatment of addiction. Substance Abuse and Rehabilitation, 7: 243-151.
White S, Foster R, Marks J, Morshead R, Goldsmith L ... Gillard S (2020). The effectiveness of one-to-one peer support in mental health services: A systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry, 20: 534.
Referenties Herstellen Doe Je Zelf
Van Gestel-Timmermans H, Brouwers EPM, van Assen MALM & van Nieuwenhuizen C (2012). Effects of a peer-run course on recovery from serious mental illness: A randomized controlled trial. Psychiatric Services, 63: 54-60.
Referenties Wellness Recovery Action Plan
Canacott L, Moghaddam N & Tickle A (2019). Is the Wellness Recovery Action Plan (WRAP) efficacious for improving personal and clinical recovery outcomes? A systematic review and meta-analysis. Psychiatr Rehabil J, 42(4), 372-381. doi:10.1037/prj0000368
Cook JA, Copeland ME, Jonikas JA, Hamilton MM, Razanno LA, Grey DD, et al. (2012a). Results of a randomized controlled trial of mental illness self-management using Wellness Recovery Action Planning. Schizophrenia Bulletin, 38 (4): 881-891.
Cook JA, Copeland ME, Floyd CB, Jonikas JA, Hamilton MM, Razzano L, et al. (2012b). A randomized controlled trial of effects of wellness recovery action planning on depression, anxiety and recovery. Psychiatric Services, 63 (6): 541-547.
Cook JA, Copeland ME, Goldrick V, Jonikas JA, Hamilton MM, Grey DD, Carter TM, et al. (2013). Impact of Wellness Recovery Action Planning on service utilization and need in a randomized controlled trial. Psychiatric Rehabilitation Journal, 36 (4): 250257.
Fukui S, Starnino VR, Susana M, Davidson LJ, Cook K, Rapp CA & Gowdy EA (2011). Effect of Wellness Recovery Action Plan (WRAP) participation on psychiatric symptoms, sense of hope, and recovery. Psychiatr Rehabil J, 34(3), 214-222. doi:10.2975/34.3.2011.214.222
Jonikas JA, Grey DD, Copeland ME, Razanno LA, Hamilton MM, Floyd CB, et al. (2011). Improving propensity for patient self-advocacy through Wellness Recovery Action Planning: Results of a randomized controlled trial. Community Mental Health Journal, 49 (3): 260-269.
Mak WWS, Chan RCH, Pang IHY, Chung NYL, Yau SSW & Tang JPS (2016). Effectiveness of Wellness Recovery Action Planning (WRAP) for Chinese in Hong Kong. American journal of psychiatric rehabilitation, 19(3), 235-251. doi:10.1080/15487768.2016.1197859
O'Dwyer (2014). Embracing wellness, self management, and the positive interface of Eastern and Western psychology. (Post-Chartered Doctoral Research Portfolio). Retrieved from: https://openaccess.city.ac.uk/id/eprint/14565/ (d.d. 9 juni 2021).
O'Keeffe D, Hickey D, Lane A, McCormack M, Lawlor E, Kinsella A, ... Clarke M (2016). Mental illness self-management: a randomised controlled trial of the Wellness Recovery Action Planning intervention for inpatients and outpatients with psychiatric illness. Irish Journal of Psychological Medicine, 33(2), 81-92. doi:10.1017/ipm.2015.18
Referenties Vaktherapeutische interventies
Albornoz, Y. (2011). The effects of group improvisational music therapy on depression in adolescents and adults with substance abuse: a randomized controlled trial. Nordic Journal of Music Therapy, 20(3), 208-224. doi:10.1080/08098131.2010.522717
Bensimon, M., & Gilboa, A. (2010). The music of my life: The impact of the Musical Presentation on the sense of purpose in life and on self-consciousness. The Arts in Psychotherapy, 37(3), 172-178. doi:https://doi.org/10.1016/j.aip.2010.03.002
Carter, T. E., & Panisch, L. S. (2021). A Systematic Review of Music Therapy for Psychosocial Outcomes of Substance Use Clients. International Journal of Mental Health and Addiction, 19(5), 1551-1568. doi:10.1007/s11469-020-00246-8
Eren, N., Ö?ünç, N. E., Keser, V., B?kmaz, S., ?ahin, D., & Saydam, B. (2014). Psychosocial, symptomatic and diagnostic changes with long-term psychodynamic art psychotherapy for personality disorders. The Arts in Psychotherapy, 41(4), 375-385. doi:10.1016/j.aip.2014.06.004
Gold, C., Solli, H. P., Krüger, V., & Lie, S. A. (2009). Doseresponse relationship in music therapy for people with serious mental

disorders: Systematic review and meta-analysis. Clinical psychology review, 29(3), 193-207.
Gür, F., & Can Gür, G. (2020). Is Exercise a Useful Intervention in the Treatment of Alcohol Use Disorder? Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Health Promot, 34(5), 520-537.
Hakvoort, L., de Jong, S., van de Ree, M., Kok, T., Macfarlane, C., & de Haan, H. (2020). Music Therapy to Regulate Arousal and Attention in Patients With Substance Use Disorder and Posttraumatic Stress Disorder: A Feasibility Study. J Music Ther, 57(3), 353-378.
Hallgren, M., Vancampfort, D., Giesen, E.S., Lundin, A.. & Stubbs, B. (2017). Exercise as treatment for alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis. British Journal Sports Medicine, 51: 1058-1064.
Hohmann, L., Bradt, J., Stegemann, T., & Koelsch, S. (2017). Effects of music therapy and music-based interventions in the treatment of substance use disorders: A systematic review. PLoS ONE, 12(11), e0187363.
Huang, Y., & Chen, X. (2021). Efficacy of Group Music Therapy Based on Emotion-Regulation Skills on Male Inpatients With Alcohol Dependence: A Randomized, Controlled Pilot Trial. Front Psychol, 12. doi:10.3389/fpsyg.2021.697617
Leather, J., & Kewley, S. (2019). Assessing Drama Therapy as an Intervention for Recovering Substance Users: A Systematic Review. Journal of Drug Issues, 0022042619845845. doi:10.1177/0022042619845845
Mataheru, A. (2008). Psychomotorische therapie in de verslavingszorg. Verslaving, 4:67-74. doi: 10.1007/BF03078950
Mays, K. L., Clark, D. L., & Gordon, A. J. (2008). Treating addiction with tunes: a systematic review of music therapy for the treatment of patients with addictions. Substance Abuse, 29(4), 51-59.
Megranahan, K., & Lynskey, M. T. (2018). Do creative arts therapies reduce substance misuse? A systematic review. The Arts in Psychotherapy, 57, 50-58.
Probst, M., Knapen, J., Poot, G., & Vancampfoort, D. (2010). Psychomotor therapy and psychiatry: What's in a name? The Open Complementary Medicine Journal, 2: 105-113. doi: 10.2174/1876391X01002010105
Smit, Y., de Beurs, D., Van den Bruel, A., Vlayen, J., & Cuijpers, P. (2015). Overview van reviews over vaktherapie in de geestelijke gezondheidszorg Rapport voor Zorginstituut Nederland. Amsterdam: Vrije Universiteit; België: Medical Evaluation & Technology Assessment.
Soares, M. H., Rolin, T. F. C., Machado, F. P., Ramos, L. K. F., & Rampazzo, A. R. P. (2019). Impact of brief intervention and art therapy for alcohol users. Rev Bras Enferm, 72(6), 1485-1489. doi:10.1590/0034-7167-2018-0317
Stuebing, M. D., Lorenz, H., & Littlefield, L. M. (2020). Literacy-Free 12 Step Expressive Arts Curriculum Enhances Engagement and Treatment Outcomes for Dually Diagnosed Substance Use and Mental Health Disorders. Alcoholism Treatment Quarterly, 38(2), 250-265. doi:10.1080/07347324.2019.1681331
Wang D, Wang Y, Wang Y, Li R, Zhou C (2014) Impact of Physical Exercise on Substance Use Disorders: A Meta-Analysis. PLoS ONE 9(10): e110728.
Referenties Gereguleerde verstrekking van alcohol (Managed Alcohol Programs)
Brooks, H. L., Kassam, S., Salvalaggio, G., & Hyshka, E. (2018). Implementing managed alcohol programs in hospital settings: A review of academic and grey literature. Drug Alcohol Rev. doi:10.1111/dar.12659
Brown, L., Skulsh, J., Morgan, R., Kuehlke, R., & Graham, B. (2017). Research into action? The Eastside Illicit Drinkers Group for Education's (EIDGE) experiences as a community-based group in Vancouver, Canada. Drug Alcohol Rev. doi:10.1111/dar.12599
Carver, H., Parkes, T., Browne, T., Matheson, C., & Pauly, B. (2021). Investigating the need for alcohol harm reduction and managed alcohol programs for people experiencing homelessness and alcohol use disorders in Scotland. Drug and Alcohol Review, 40(2), 220-230. doi:10.1111/dar.13178
Ezard, N., Cecilio, M. E., Clifford, B., Baldry, E., Burns, L., Day, C. A., . . . Dolan, K. (2018). A managed alcohol program in Sydney, Australia: Acceptability, cost-savings and non-beverage alcohol use. Drug and Alcohol Review, 37(S1), S184-S194. doi:https://doi.org/10.1111/dar.12702
Chow, C., Wettlaufer, A., Zhao, J., Stockwell, T., Pauly, B., & Vallance, K. (2017). Counting the cold ones: A comparison of methods measuring total alcohol consumption of managed alcohol program participants. Drug Alcohol Rev. doi:10.1111/dar.12648
Collins, S. E., Clifasefi, S. L., Nelson, L. A., Stanton, J., Goldstein, S. C., Taylor, E. M., . . . Jackson, T. R. (2019). Randomized controlled trial of harm reduction treatment for alcohol (HaRT-A) for people experiencing homelessness and alcohol use disorder. Int J Drug Policy, 67, 24-33. doi:10.1016/j.drugpo.2019.01.002
Ezard, N., Cecilio, M. E., Clifford, B., Baldry, E., Burns, L., Day, C. A., . . . Dolan, K. (2018). A managed alcohol program in

Sydney, Australia: Acceptability, cost-savings and non-beverage alcohol use. Drug and Alcohol Review, 37(S1), S184-S194. doi:https://doi.org/10.1111/dar.12702
Ivsins, A., Pauly, B., Brown, M., Evans, J., Gray, E., Schiff, R., . . . Stockwell, T. (2019). On the outside looking in: Finding a place for managed alcohol programs in the harm reduction movement. Int J Drug Policy, 67, 58-62. doi:10.1016/j.drugpo.2019.02.004
Kouimtsidis, C., Pauly, B., Parkes, T., Stockwell, T., & Baldacchino, A. M. (2021). COVID-19 Social Restrictions: An Opportunity to Re-visit the Concept of Harm Reduction in the Treatment of Alcohol Dependence. A Position Paper. Front Psychiatry, 12, 623649. doi:10.3389/fpsyt.2021.623649
Magwood, O., Salvalaggio, G., Beder, M., Kendall, C., Kpade, V., Daghmach, W., . . . Pottie, K. (2020). The effectiveness of substance use interventions for homeless and vulnerably housed persons: A systematic review of systematic reviews on supervised consumption facilities, managed alcohol programs, and pharmacological agents for opioid use disorder. PLoS ONE, 15(1), e0227298. doi:10.1371/journal.pone.0227298
Muckle, W., Muckle, J., Welch, V., & Tugwell, P. (2012). Managed alcohol as a harm reduction intervention for alcohol addiction in populations at high risk for substance abuse. Cochrane Database Syst Rev, 12, CD006747. doi:10.1002/14651858.CD006747.pub2
Pauly, B., Gray, E., Perkin, K., Chow, C., Vallance, K., Krysowaty, B., & Stockwell, T. (2016). Finding safety: a pilot study of managed alcohol program participants' perceptions of housing and quality of life. Harm Reduction Journal, 13(1), 15. doi:10.1186/s12954-016-0102-5
Pauly, B., Vallance, K., Wettlaufer, A., Chow, C., Brown, R., Evans, J., ... Stockwell, T. (2018). Community managed alcohol programs in Canada: Overview of key dimensions and implementation. Drug and Alcohol Review, 37(S1), S132-S139. doi:https://doi.org/10.1111/dar.12681
Room, R. (2018). Managed alcohol programs: Reducing social and injury harm, but what about long-term health harm? Drug and Alcohol Review, 37(S1), S197-S198. doi:https://doi.org/10.1111/dar.12690
Podymow, T., Turnbull, J., Coyle, D., Yetisir, E., & Wells, G. (2006). Shelter-based managed alcohol administration to chronically homeless people addicted to alcohol. CMAJ, 174(1), 45-49. Retrieved from http://www.cmaj.ca/cgi/content/abstract/174/1/45
Schouten, E. (2010). Alcoholisten binden met bier. Medisch Contact, 65(22), 1000-1003.
Stockwell, T., & Pauly, B. (2018). Managed alcohol programs: Is it time for a more radical approach to reduce harms for people experiencing homelessness and alcohol use disorders? Drug Alcohol Rev. doi:10.1111/dar.12687
Stockwell, T., Pauly, B., Chow, C., Erickson, R. A., Krysowaty, B., Roemer, A., . . . Zhao, J. (2017). Does managing the consumption of people with severe alcohol dependence reduce harm? A comparison of participants in six Canadian managed alcohol programs with locally recruited controls. Drug and Alcohol Review, 37 (S1), S159-S166. doi:10.1111/dar.12618
Stockwell, T., Zhao, J., Pauly, B., Chow, C., Vallance, K., Wettlaufer, A., . . . Chick, J. (2021). Trajectories of Alcohol Use and Related Harms for Managed Alcohol Program Participants over 12 Months Compared with Local Controls: A Quasi-Experimental Study. Alcohol Alcohol. doi:10.1093/alcalc/agaa134
Vallance, K., Stockwell, T., Pauly, B., Chow, C., Gray, E., Krysowaty, B., . . . Zhao, J. (2016). Do managed alcohol programs change patterns of alcohol consumption and reduce related harm? A pilot study. Harm Reduction Journal, 13(1), 13. doi:10.1186/s12954-016-0103-4

Behandeling van stoornis in het gebruik van alcohol bij psychiatrische comborbiditeit

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide psychiatrische stoornis?

Wat is de effectiviteit van psychologische behandelingen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide psychiatrische stoornis?

Aanbeveling

In het algemeen geldt bij SGA en comorbide psychische stoornissen dat beide stoornissen behandeld moeten worden, omdat behandeling van de ene stoornis in het algemeen geen effect heeft op de andere (comorbide) stoornis

a. Bij patiënten met een SGA en comorbide depressieve stoornis of angststoornis:
    i. bij een milde comorbide stoornis dient eerst de SGA behandeld te worden vanwege een mogelijk gunstig effect op de comorbiditeit
    ii. bij persisteren of hoge ernst van de comorbide stoornis, behandel conform de richtlijn voor de comorbide stoornis en behandel tegelijkertijd ook de SGA

b. Bij patiënten met een SGA en comorbide bipolaire stoornis, PTSS, ADHD, psychotische stoornis en/of persoonlijkheidsstoornis: behandel conform de richtlijnen van de SGA en de richtlijnen van de comorbide stoornis.

Patiënten met een SGA en een comorbide andere psychiatrische stoornis moeten in afstemming met de patiënt vanuit een geïntegreerde visie (parallel, sequentieel of geïntegreerd) behandeld worden.

Bovengenoemde aanbevelingen gelden in het algemeen ook voor specifieke doelgroepen, zoals jeugd, ouderen en zwangeren.

Overwegingen

De werkgroep heeft enkele algemene overwegingen vanuit de praktijk bij de behandeling van patiënten met een SGA met daarnaast andere psychiatrische problematiek. Ook heeft de werkgroep enkele stoornisspecifieke overwegingen. Deze worden hieronder achtereenvolgens beschreven.

Diagnostiek van psychiatrische comorbiditeit bij patiënten met een SGA
In de praktijk worden bij veel patiënten met een SGA comorbide psychiatrische klachten gezien. Om die reden vindt de werkgroep het wenselijk bij alle patiënten met een SGA te screenen op klachten behorend bij de volgende comorbide stoornissen: angst, stemming, PTSS, ADHD, persoonlijkheidsstoornissen en cognitieve beperkingen/stoornissen. Idealiter vindt verdere diagnostiek naar psychiatrische problematiek plaats na een periode van abstinentie. Met uitzondering van PTSS en ADHD wordt hierbij vaak een periode

van 2 tot 4 weken abstinentie aangehouden, om effecten van alcoholgebruik of ontwenning daarvan die van invloed kunnen zijn op psychiatrische diagnostiek zo veel mogelijk uit te sluiten. In de praktijk is een periode van abstinentie echter lang niet altijd haalbaar, waardoor zo nodig ook tijdens (bij voorkeur gestabiliseerd) gebruik diagnostiek verricht moeten worden.

Volgorde van behandeling van SGA en andere psychiatrische problematiek
Behandeling van de SGA heeft bij veel patiënten met een SGA en comorbide milde angst en stemmingsklachten een gunstig effect op deze comorbide klachten. Omgekeerd leidt behandeling van psychiatrische comorbiditeit doorgaans niet tot verbetering van de SGA. Een sequentiële behandeling, waarbij eerst de SGA wordt behandeld in afwachting van een mogelijk effect op de comorbide psychiatrische klachten wordt om die reden in de praktijk vaak toegepast bij patiënten met een SGA en milde comorbide angst- of stemmingsstoornissen. Bij comorbide ernstige psychiatrische aandoeningen is een parallelle of integrale behandeling zinvol. Een dergelijke parallelle behandeling wordt in de praktijk zowel in samenwerking tussen meerdere instellingen, als binnen één instelling aangeboden. De werkgroep is van mening dat hierbij vanuit netwerkzorg samenwerking en afstemming tussen eerste lijn, basis GGZ en gespecialiseerde GGZ en verslavingszorg cruciaal zijn.

Aard van de behandeling van patiënten met SGA en comorbide psychiatrische problematiek
De werkgroep is van mening dat in het algemeen geldt dat voor de behandeling van patiënten met een SGA en comorbide psychiatrische problematiek beide stoornissen conform de geldende richtlijnen dienen te worden behandeld. Daarbij is doorgaans een breed aanbod van zowel psychosociale interventies als farmacologische interventies aangewezen. Dit wordt in de praktijk ervaren als uitvoerbaar en effectief.

Relatief veel patiënten met een SGA gebruiken (vanuit eerdere behandeltrajecten) meerdere medicijnen tegelijkertijd (polyfarmacie). Wanneer er geen rationale voor voortzetting van medicatie is, vindt de werkgroep het van belang deze waar mogelijk af te bouwen. In de praktijk worden daarvan positieve effecten op zowel de SGA als de comorbide psychiatrische klachten gezien.

De werkgroep is van mening dat bij de behandeling van psychiatrische comorbiditeit bij patiënten met een SGA de risico’s die samenhangen met het behandelen van de psychiatrische comorbiditeit (zoals bijvoorbeeld risico op farmacologische interacties bij persisterend middelengebruik of terugval in middelengebruik) en mogelijk lagere effectiviteit van de behandeling van de comorbiditeit moeten worden afgewogen tegen de risico’s van onderbehandeling van de comorbide psychiatrische stoornis. De afwezigheid van een specifieke behandelcontext binnen de verslavingszorg (zoals het ontbreken van gespecialiseerde programma’s voor bijvoorbeeld lithium/clozapine/TCA’s) mag geen reden zijn voor onderbehandeling van de psychiatrische comorbiditeit.

Bij het voorschrijven van psychofarmaca bij patiënten met een SGA dient extra aandacht te worden besteed aan farmacologische interacties tussen het gebruik van alcohol (en/of andere middelen) en de voorgeschreven psychofarmaca. Ook voor psychologische behandelingen dient te worden afgewogen in hoeverre het gebruik van alcohol (en/of andere middelen) interfereert met de geboden psychologische behandeling.

Specifieke psychiatrische comorbiditeit

Stemmingsstoornissen en angststoornissen

De werkgroep is van mening dat bij milde comorbide depressieve en/of angstklachten, het beloop van deze klachten na enkele weken abstinentie kan worden afgewacht. Eerder behandelen van de comorbide depressieve en/of angstklachten kan overwogen worden bij ernstige klachten (zoals suïcidaliteit), een positieve familieanamnese voor de betreffende psychiatrische comorbiditeit, aanwezigheid van deze klachten voorafgaand aan het alcoholgebruik, een gunstig effect van een dergelijke behandeling in de voorgeschiedenis en/of de nadrukkelijke wens van de patiënt.

Gezien het gunstige veiligheidsprofiel van SSRI's, ook in combinatie met alcoholgebruik, ten opzichte van andere antidepressiva (waaronder TCA's en lithium) hebben bij patiënten met comorbide SGA SSRI's de voorkeur. De werkgroep is echter van mening dat dit er niet toe moet leiden dat de volgende stappen in de richtlijn voor de behandeling van stemmings- of angststoornissen (waaronder TCA en ECT) niet worden gezet. Hierbij dient steeds een zorgvuldige afweging van risico's en baten te worden gemaakt in overleg met de patiënt.

Trauma gerelateerde stoornissen

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een SGA en een comorbide trauma gerelateerde stoornis een op het traumagerichte behandeling toegepast kan worden, conform de richtlijnen voor traumabehandeling. Traumaverwerkende behandeling en intensieve snelle traumabehandeling middels exposuretechnieken, zo nodig in een gecontroleerde omgeving, heeft de voorkeur, ook wanneer patiënten nog geen langdurig stabiele abstinentie hebben bereikt. In de praktijk zien professionals bij patiënten met een SGA dat trauma gerelateerde slaapproblemen (o.a. nachtmerries) aanleiding kunnen zijn voor terugval in alcoholgebruik en daarmee ook voor het vastlopen van traumagerichte behandelingen. De werkgroep adviseert daarom naast traumagerichte behandeling indien nodig een behandeling gericht op slaapproblemen aan te bieden, zoals CGT-insomnia en/of psychofarmaca. Het gebruik van benzodiazepinen dient te worden gelimiteerd in hoeveelheid en tijd vanwege het risico op afhankelijkheid (tolerantie en onthouding).

Eetstoornissen

In de praktijk wordt gezien dat bij patiënten met een SGA en comorbide eetstoornis deze kunnen alterneren in ernst en aanwezigheid. Bij meer controle over de ene stoornis kunnen klachten van de andere stoornis oplopen. De werkgroep adviseert daarom tijdige en geïntegreerde of parallelle behandeling van deze comorbiditeit.

ADHD

De werkgroep is van mening dat ook bij alle patiënten met een SGA diagnostiek naar ADHD moet plaatsvinden, conform de richtlijn ADHD, dus inclusief een hetero-anamnese. De werkgroep is van mening dat bij de behandeling van ADHD bij patiënten met een SGA de richtlijn ADHD gevolgd kan worden. Behandeling van SGA en ADHD vraagt een gecombineerde aanpak van het gebruik van alcohol met daarbij farmacotherapie, vaardigheidstraining en psychotherapie gericht op de ADHD. In het voorschrijven van stimulantia moeten risico's op misbruik, therapie-ontrouw en/of combinatie met middelengebruik worden

afgewogen tegen het te verwachten effect. De voorkeur bestaat daarom om langwerkende middelen te kiezen. Tevens worden in de praktijk soms betere effecten gezien van hogere dan de standaarddosering stimulantia.

Psychotische stoornissen
Op basis van praktijkervaring spreken sommige professionals een voorkeur uit voor tweede generatie antipsychotica boven klassieke antipsychotica (haldol) of tweede generatie antipsychotica met een klassiek receptorbindingsprofiel (risperidon) bij de farmacologische behandeling van psychotische klachten, vanwege een gunstiger effect op craving en terugval. Daarbij rapporteren sommige professionals in het bijzonder goede ervaringen met aripiprazol en clozapine.

Persoonlijkheidsstoornissen
De werkgroep constateert dat de behandeling van comorbide SGA en persoonlijkheidsproblemen vaak een langdurig karakter heeft, waarbij het middelengebruik kan interfereren met de behandeling van de persoonlijkheidsstoornis. De werkgroep adviseert middels shared decision-making samen met de patiënt te kijken welke interventies het meest bijdragen in het herstelproces van de individuele patiënt en om daarbij gezien de persoonlijkheidsproblematiek de autonomie van de patiënt zo veel mogelijk te bevorderen.

Verstandelijke beperking
Mensen met een Lichte Verstandelijke Beperking (LVB) lopen een groter risico op problemen in en door het gebruik van middelen, waaronder alcohol. In preventie, diagnostiek, en behandeling gelden in beginsel dezelfde uitgangspunten als voor mensen zonder een LVB. De werkgroep is van mening dat deze zorg binnen de reguliere verslavingszorg keten vormgegeven kan worden, waar nodig met samenwerking in de bredere (gehandicapten) zorgketen. Overweeg daarbij laagdrempelig aanvullend onderzoek te doen, of overleg met de Arts voor Verstandelijk Gehandicapten (Arts VG).
Psychosociale factoren vereisen meer aandacht, waaronder gebruik in de sociale omgeving in combinatie met beperkte weerbaarheid, gebrek aan zinvolle dagbesteding of toekomstperspectief, mismatch tussen begeleidingsbehoefte en gekregen begeleiding.

<u>Algemene aandachtspunten in zorg voor patiënten met een SGA en LVB</u>

- Pas bejegening aan: concreter, eenvoudiger taalgebruik, zónder dat de benadering ‘kinderachtig’ wordt.
- Doseer het stellen van vragen en het geven van informatie.
- Investeer in een vertrouwensband, die soms moeizaam tot stand komt.
- Gebruik visuele (getekende) ondersteunende materialen.
- Werk samen met informeel en professioneel systeem rondom de patiënt en betrek deze in alle fasen van de behandeling, inclusief bespreken van behandelplan.
- Bij opname is een goede voorbereiding (rondleiding tevoren), samenwerking met het systeem, en vaak iets intensievere begeleiding nodig.
- Bij medicamenteuze behandeling dient rekening gehouden te worden met comorbiditeit en kwetsbaarheid, waarbij het adagium ‘start low, go slow’ geldt. Let hierbij ook op (somatische) comorbiditeit en polyfarmacie.

- Bijzondere aandacht is nodig bij medicatie zonder direct effect (risico op overdosering omdat één dosis niet helpt), medicatie die niet direct gestaakt mag worden, aversiva (relatief gecontra-indiceerd ivm de risico's), en het belang van vitamine B1 gebruik ook na staken van alcoholgebruik.
- Cognitieve gedragstherapie is ook voor mensen met een LVB een evidence based passende methodiek. De CGT+ is een methodiek voor mensen met een LVB, waarin ook een vertrouwenspersoon uit het systeem van de patiënt wordt betrokken.
- Groepsbehandeling is voor mensen met een LVB een uitstekende behandelmodaliteit, mits de niveaus en belevingswereld van deelnemers niet te veel uiteen lopen. Een belangrijk deel van de patiënten die op zwakbegaafd niveau functioneren kan in reguliere programma's meedraaien, voor patiënten met lagere niveaus is dit vaak niet haalbaar.
- Overweeg voor patiënten met een SGA en LVB die langere klinische opname nodig hebben verwijzing naar een specialistische afdeling (TOPGGz centrum).
- Gebruik tips in gespreksvoering, bejegening, en ketenzorg uit het Handboek LVB en Verslaving, Praktijkboek Triple problematiek, of de Handreiking aangepaste intake.

Specifieke doelgroepen
Bij jongeren dient in het algemeen laagdrempelig verwezen te worden voor specialistische geestelijke gezondheidszorg. Bij jongeren dient terughoudendheid te worden betracht bij aanbieden van medicatie gericht op SGA. Voor medicatie voor specifieke comorbide stoornissen wordt verwezen naar de betreffende richtlijnen.

Onderbouwing

Conclusies

Depressieve-stemmingsstoornis

Conclusies Farmacologische behandeling

In de meta-analyse van Agabio et al. (2018) van gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van antidepressiva bij patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide depressieve stoornis was behandeling met antidepressiva geassocieerd met een klein positief effect op het behouden van alcoholabstinentie (7 studies; 424 deelnemers). Apart voor de medicatiegroepen was dit effect significant voor SSRIs maar niet voor 5-HT_2 antagonisten. Wanneer gekeken werd naar de mate van alcoholconsumptie, hadden antidepressiva – zowel SSRIs als 5-HT_2 antagonisten – een significant gunstig (klein) effect op het aantal standaardglazen per dag waarop gedronken werd (7 studies; 451 deelnemers), maar geen effect op (zeven) andere alcoholuitkomstmaten, waaronder het aantal *heavy drinking days* en het aantal zware drinkers. Voor geen van de alcohol-gerelateerde uitkomstmaten konden TCAs als aparte medicatiegroep in de meta-analyse meegenomen worden.

Behandeling met antidepressiva had bij patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide depressieve stoornis een klein gunstig effect op de ernst van de depressieve symptomen, maar alleen wanneer dit beoordeeld werd door een interviewer en niet volgens zelfrapportage. Wanneer apart naar SSRIs

of 5-HT_2 antagonisten werd gekeken, was dit effect niet langer significant. Op de overige vier onderzochte depressie-gerelateerde uitkomstmaten, waaronder volledige remissie, was alleen het effect op behandelrespons (ten minste 50% afname van depressieve symptomen) significant. Apart voor de medicatiegroepen was dit effect significant voor TCAs maar niet voor SSRIs. Kanttekening hierbij is wel dat de TCA-studies relatief oude studies betreffen, met kleine onderzoeksgroepen en veelal een hoog risico op bias.

In de enige (kleinschalige) gerandomiseerde trial bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide depressie vonden Cornelius et al. (2009) geen effect van fluoxetine op het alcoholgebruik of de depressie.

In tegenstelling tot de trials met antidepressiva is het aantal trials naar medicatie gericht op de alcoholstoornis bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis beperkt. In vier studies bij in totaal 324 patiënten met deze comorbiditeit (Oslin, 2005; Petrakis et al., 2007; Pettinati et al., 2010; Witte et al., 2012) werd geen effect gevonden van de alcoholmedicatie – naltrexon, acamprosaat en disulfiram – op de mate van alcoholgebruik of alcoholabstinentie.

Samengevat kan gesteld worden dat behandeling met antidepressiva bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis een klein positief effect heeft op sommige alcohol- en depressie-gerelateerde uitkomstmaten, maar niet op uiteenlopende andere alcohol-/depressie-uitkomstmaten. Behandeling met medicatie gericht op de alcoholstoornis is in deze subgroep in maar enkele trials onderzocht en laat geen consistent effect op alcoholuitkomsten zien.

Op basis van de geraadpleegde meta-analyse zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2
Er zijn aanwijzingen dat behandeling van alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis met een antidepressivum effectief is in het handhaven van alcoholabstinentie, maar geen consistent effect heeft op de hoeveelheid geconsumeerde alcohol. De omvang van het effect is klein.

A1 Agabio et al. (2018)

Niveau 3
Er is bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis enige aanwijzing dat behandeling met SSRIs wél en behandeling met 5-HT_2 antagonisten niet effectief is in het handhaven van alcoholabstinentie.

A1 Agabio et al. (2018)

Niveau 3
Er is bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis enige aanwijzing dat behandeling met antidepressiva een klein gunstig effect heeft op de depressie.

A1 Agabio et al. (2018)

Niveau 3
Er is bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis enige aanwijzing dat behandeling met medicatie gericht op de alcoholstoornis geen effect heeft op de mate van abstinentie of de mate van alcoholgebruik.

A2 Oslin (2005); Petrakis et al. (2007); Pettinati et al. (2010)

C Witte et al. (2012)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide depressie.

B Cornelius et al. (2009)

Conclusie Psychologische behandeling

Hoewel er recentere meta-analyses bestaan naar de psychologische behandeling van patiënten met stoornissen in middelengebruik en een comorbide depressie (Hides et al., 2019), is de meta-analyse naar de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie (CGT) plus motiverende gespreksvoering (MGV) van Riper et al. (2014) nog steeds de meest complete analyse specifiek gericht op de psychologische behandeling van deze combinatie van stoornissen. Op basis van 12 studies bij in totaal 1721 patiënten concluderen de auteurs dat geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen ten opzichte van alleen behandeling van de alcoholstoornis een klein gunstig effect heeft op zowel de mate van alcoholgebruik als de ernst van de depressie. In subgroep-analyses van onder andere volwassenen (18+) versus jongvolwassenen (16-18), individuele versus groepstherapie, en studies met wel of niet gerandomiseerde toewijzing, werden geen significante verschillen in effectiviteit gevonden.

Specifiek over digitale interventies verscheen in 2021 een meta-analyse van Schouten et al., waarin – deels overlappend met enkele studies uit Riper et al. (2014) – zes gerandomiseerde trials bij in totaal 764 personen waren opgenomen. Het ging hierbij om een doelgroep met overwegend lichtere problematiek: personen met riskant of schadelijk alcoholgebruik of een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide matig-ernstige depressie. Digitale CGT/MGV gericht op zowel het alcoholgebruik als de depressie was ten opzichte van minimale controle-interventies op de korte termijn – één tot drie maanden – effectief in het verminderen van de depressieve klachten maar niet het alcoholgebruik. Na zes maanden was de digitale CGT/MGV-interventie geassocieerd met significant minder alcoholgebruik maar niet met afname van depressieve klachten. In alle gevallen ging het om een klein effect en een hoog risico op bias in alle zes studies, vooral door bias in de uitkomstmeting.

Aanvullend vonden wij nog een grootschalige trial naar een digitale zelfhulpinterventie van Baumgartner et al. (2021) bij bijna 700 personen met qua zwaarte vergelijkbare alcohol- en depressieproblematiek als in de meta-analyse van Schouten et al. (2021). Na drie en zes maanden waren geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide componenten en dezelfde interventie maar nu gericht op alleen het alcoholgebruik beide effectief in het verminderen van zowel het alcoholgebruik (klein effect) als de depressieve klachten (klein tot medium effect) ten opzichte van een wachtlijst controlegroep. Het effect van beide actieve interventies verschilde niet van elkaar. Het risico op bias in deze studie was – vooral door de vele missende uitkomstmetingen – hoog.

Op basis van de geraadpleegde meta-analyses en aanvullende literatuur zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2

Er zijn bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide depressie aanwijzingen dat cognitieve gedragstherapie met motiverende gespreksvoering (CGT/MGV) gericht op beide componenten – alcoholgebruik en depressieve symptomen – effectiever is in het verminderen van zowel het alcoholgebruik als de depressieve symptomen dan behandeling van alleen de alcoholstoornis. Het effect – ten opzichte van alleen alcoholbehandeling – is voor beide componenten klein.

A1 Riper al. (2014)

Niveau 3
Er is bij patiënten met lichtere problematiek – ten minste risicovol of schadelijk alcoholgebruik en comorbide matig-ernstige depressieklachten – geen consistent bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van digitale CGT/MGV gericht op beide componenten ten opzichte van minimale controle-interventies.

A1 Schouten et al. (2021)
B Baumgartner et al. (2021)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van psychologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide depressie.

D Mening van de werkgroep

Bipolaire stemmingsstoornis

Conclusies Farmacologische behandeling

In de systematische reviews van Spijker et al. (2018) en Stokes et al. (2020) waren zeven gerandomiseerde trials opgenomen bij in totaal 699 alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide bipolaire stemmingsstoornis. In vier trials bij 521 patiënten werd gekeken naar het effect van medicatie op de mate van alcoholconsumptie; het effect op alcoholabstinentie werd in geen van de studies onderzocht. In aanvulling op de standaardmedicatie met één of meerdere stemmingsstabilisatoren hadden quetiapine (Stedman et al., 2010; Brown et al., 2014) en in een kleine trial (N=12) topiramaat (Sylvia et al., 2016) geen significant effect op de hoeveelheid geconsumeerde alcohol, en had valproaat (Salloum et al. 2005) een klein effect op één van de twee primaire alcohol uitkomstmaten. Behalve een klein effect van quetiapine op depressie (Brown et al., 2008) was geen van de toegevoegde medicaties – quetiapine (drie trials), valproaat, topiramaat, naltrexon en acamprosaat (elk één studie) – effectief in het verminderen van de manische of depressieve symptomen.

Op basis van de geraadpleegde meta-analyse zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2
Er zijn aanwijzingen dat quetiapine als aanvullende behandeling op standaardmedicatie met stemmingsstabilisatoren, veelal lithium, bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide bipolaire

stoornis geen meerwaarde heeft in het verminderen van het alcoholgebruik en de ernst van de manische en depressieve symptomen.

A2 Brown et al. (2008, 2014); Stedman et al. (2010)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van een behandeling met valproaat, naltrexon, topiramaat en acamprosaat in het verminderen van het alcoholgebruik en de ernst van de manische en depressieve symptomen bij patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide bipolaire stoornis.

B Salloum et al. (2005); Brown et al. (2009)
C Tolliver et al. (2012); Sylvia et al. (2016)

Conclusie Psychologische behandeling

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische of psychologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide bipolaire stemmingsstoornis.

D Mening van de werkgroep

Angststoornissen

Conclusies Farmacologische behandeling

Er is maar weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van farmacotherapie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide angststoornis. In de meest recente (Cochrane) meta-analyse van (placebogecontroleerde) trials naar de effectiviteit van farmacologische behandeling bij deze groep patiënten (Ipser et al., 2015) werden slechts drie studies gericht op een comorbide angststoornis geïncludeerd. Omdat PTSS in de DSM-5 classificatie niet langer valt onder de angststoornissen maar onder de psychotrauma- en stressorgerelateerde stoornissen, worden de studies naar comorbide PTSS apart in de volgende paragraaf 8.4 besproken. Op basis van deze meta-analyse en drie systematische reviews (Hobbs et al., 2011; Gimeno et al., 2017; Back et al., 2021) vonden wij vijf gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide angststoornis. In twee trials met in totaal slechts 57 patiënten met een comorbide sociale angststoornis (Randall et al., 2001a; Book/Thomas et al., 2008) had paroxetine geen significant effect op het alcoholgebruik en evenmin een effect op de angstsymptomen (Ipser et al., 2015). Wél had paroxetine in de meta-analyse van deze twee trials ten opzichte van placebo een significant effect op de globale klinische repons (Ipser et al., 2015). In drie trials gericht op de behandeling van een comorbide gegeneraliseerde angststoornis met in totaal 167 patiënten had buspiron geen consistent

effect op de alcoholuitkomsten of angstsymptomen (Malcolm et al., 1992; Tollefson et al., 1992; Kranzler et al., 1994). Morley et al. (2014) vonden in een post-hoc analyse van een gerandomiseerde trial (N=42) op sommige alcoholuitkomstmaten een gunstig effect van baclofen ten opzichte van placebo in een kleine subgroep alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis en geen effect in de subgroup zonder een comorbide angststoornis. De methodologische kwaliteit was in alle vijf studies laag of zeer laag. Wij vonden geen gerandomiseerde trials naar de effectiviteit van medicijnen gericht op de stoornis in alcoholgebruik, zoals naltrexon of acamprosaat, bij deze comorbide subgroep. Agabio et al. (2021) vonden in een recente meta-analyse geen robuuste aanwijzingen voor een verschil in alcoholuitkomsten van behandeling met baclofen tussen trials bij patiënten met een hoge gemiddelde baseline angstscore en trials bij patiënten met een lage gemiddelde baseline angstscore (zie paragraaf 4.2.2: Minozzi et al., 2018).

Op basis van de tot dusverre verrichte placebogecontroleerde trials zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er is bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide sociale angststoornis geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van behandeling met paroxetine – of andere medicatie – in het verminderen van het alcoholgebruik of de sociale angstsymptomen.

A1 Ipser et al. (2015)

Niveau 3
Er is bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide gegeneraliseerde angststoornis enige aanwijzing dat behandeling met buspiron niet effectief is in het verminderen van het alcoholgebruik of de gegeneraliseerde angstsymptomen.

B Malcolm et al. (1992); Kranzler et al. (1994)
C Tollefson et al. (1992)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over verschil in effectiviteit van behandeling met baclofen in het verminderen van het alcoholgebruik tussen alcoholafhankelijke patiënten met of zonder een comorbide angststoornis.

A1 Agabio et al. (2021)
B Morley et al. (2014)

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat baclofen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik niet effectief is in het verminderen van comorbide angstsymptomen.

A1 Minozzi et al. (2018); Agabio et al. (2021)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide angststoornis.

D Mening van de werkgroep

Conclusie Psychologische behandeling

Op basis van de systematische reviews Back et al. (2021) en Mehta et al. (2021) vonden wij zes gerandomiseerde studies naar de psychologische behandeling van in totaal 918 alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis (sociale angststoornis; gegeneraliseerde angststoornis; paniekstoornis met of zonder agorafobie). In slechts één van de zes trials resulteerde behandeling van de comorbide angststoornis in aanvulling op de op alcohol gerichte behandeling in robuust betere alcoholgerelateerde uitkomsten (Kushner et al., 2013). In vier trials was geen sprake van meerwaarde op dit gebied (Bowen et al., 2000; Randall et al., 2001b; Schadé et al., 2005; Stapinski et al., 2021) en in de (kleine) trial van Morley et al. (2016) was geïntegreerde CGT gericht op beide stoornissen effectiever dan behandeling van alleen de alcoholstoornis op sommige alcoholuitkomstmaten, maar niet op alle alcoholmaten.

Opvallend is dat aanvullende behandeling van de angststoornis in deze comorbide groep evenmin consistente meerwaarde lijkt te hebben in het verminderen van de angstsymptomen. In slechts twee van de zes trials was sprake van een significant gunstig effect van aanvullende of geïntegreerde behandeling op de angstsymptomen (Schadé et al., 2005; Stapinski et al., 2021).

Op basis van het tot dusverre verrichte gerandomiseerde onderzoek zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er zijn bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis aanwijzingen dat aanvullende of geïntegreerde psychologische behandeling van de angststoornis niet leidt tot betere alcoholgerelateerde uitkomsten dan alleen behandeling van de stoornis in alcoholgebruik.

A2 Bowen et al. (2000); Randall et al. (2001b); Schadé et al. (2005); Kushner et al. (2013); Stapinski et al. (2021)

C Morley et al. (2016)

Niveau 3
Er zijn bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis conflicterende bevindingen ten aanzien van de effectiviteit van aanvullende of geïntegreerde behandeling van de angststoornis in het verminderen van de angstsymptomen.

A2 Bowen al. (2000); Randall et al. (2001b); Schadé et al. (2005); Kushner et al. (2013); Stapinski et al. (2021)

C Morley et al. (2016)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van psychologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide angststoornis.

D Mening van de werkgroep

Posttraumatische-Stressstoornis

Conclusies Farmacologische behandeling

Wij vonden op basis van een recente meta-analyse (Hoskins et al., 2021) en twee systematische reviews (Taylor et al.,2016; Petrakis & Simpson, 2017) acht placebogecontroleerd studies naar de effectiviteit van farmacotherapie bij in totaal 665 alcoholafhankelijke patiënten met comorbide PTSS.

In vier studies werd het effect van medicatie gericht op de alcoholstoornis of op beide stoornissen onderzocht. Topiramaat had in één studie een gunstig effect op het percentage dagen dat gedronken werd, maar niet op andere relevante alcoholuitkomstmaten (Batki et al., 2014). Drie studies hadden betrekking op naltrexon. In combinatie met trauma-exposurebehandeling of counseling had naltrexon een gunstig effect op het alcoholgebruik in de trial van Foa et al. (2013). Naltrexon, disulfiram of de combinatie van beide resulteerden in significant langduriger alcoholabstinentie en minder zware drinkdagen dan placebo in de trial van Petrakis et al. (2006). Naltrexon in aanvulling op de antidepressiva paroxetine of desipramine had op geen van de alcoholuitkomstmaten een significant effect ten opzichte van placebo in de trial van Petrakis et al. (2012). Desipramine had in deze studie ten opzichte van paroxetine wél een gunstig effect in het verminderen van het aantal zware drinkdagen en de hoeveelheid alcohol per drinkdag, maar beide op PTSS gerichte medicaties (desipramine/paroxetine) werden in deze studie niet vergeleken met placebo. In geen van de voorgaande drie studies waarin gekeken werd naar het effect van de alcoholmedicatie op de PTSS-symptomen (Batki et al., 2014; Foa et al., 2013; Petrakis et al., 2006) was sprake van een significant effect op de PTSS-symptomen.

Van de vier studies waarin alleen op PTSS gerichte medicatie werd voorgeschreven, had sertraline geen effect op de alcoholuitkomsten in twee studies (Brady et al., 2005; Hien et al., 2015) en had prazosine een significant effect op het alcoholgebruik in één studie (Simpson et al., 2015), maar niet in de andere studie (Petrakis et al., 2016). Alleen in de studie van Hien et al. (2015) had sertraline als PTSS-medicatie een gunstig effect op de PTSS-symptomen. In geen enkele studie was de medicatie effectief in het verminderen van zowel het alcoholgebruik als de PTSS-symptomen.

Op basis van de voorgaande placebogecontroleerde trials zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er zijn bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide posttraumatische-stressstoornis enige aanwijzingen dat medicatie gericht op de alcoholstoornis effectief is in het verminderen van het alcoholgebruik, maar geen effect heeft op de PTSS-symptomen.

A2 Foa et al. (2013)
B Petrakis et al. (2006); Petrakis et al. (2012);
C Batki et al. (2014)

Niveau 3

Er zijn bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide posttraumatische-stressstoornis conflicterende bevindingen ten aanzien van de effectiviteit van prazosine in het verminderen van het alcoholgebruik.

A2 Petrakis et al. (2016)
B Simpson et al. (2015)

Niveau 3
Er zijn bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide posttraumatische-stressstoornis conflicterende bevindingen ten aanzien van de effectiviteit van sertraline in het verminderen van de PTSS-symptomen.

A2 Brady et al. (2005)
B Hien et al. (2015)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide posttraumatische-stressstoornis.

D Mening van de werkgroep

Conclusies Psychologische behandeling

In de systematische review en meta-analyse van Roberts et al. (2016) naar de effectiviteit van psychologische behandelingen van patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen en comorbide PTSS hadden zes van de 14 geïncludeerde trials betrekking op (N=456) patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. Daarnaast vonden wij twee recente trials bij 200 patiënten die aan onze selectiecriteria voldeden (Back et al., 2019; Norman et al., 2019). In totaal beschikten wij dus over gegevens uit acht trials. In de meta-analyse van gepoolde effecten werd geen onderscheid gemaakt tussen de trials bij patiënten met een alcoholstoornis en degenen met een drugsstoornis, dus wij konden geen gebruik maken van de gepoolde effecten.

In zes van de acht trials werd gekeken naar het effect van een op trauma gerichte en – imaginaire of in vivo – exposure gebaseerde behandeling van PTSS, al dan niet in combinatie met CGT gericht op de alcoholstoornis. De controlebehandeling bestond daarbij uit een niet op trauma en exposure gerichte behandeling – veelal CGT gericht op coping ('Seeking Safety') of behandeling gericht op de alcoholstoornis. In geen van deze zes studies had (geïntegreerde) exposurebehandeling een gunstig effect op alcoholuitkomsten, maar in vier van de zes studies bij in totaal 337 patiënten was exposure wél geassocieerd met significante vermindering van de PTSS-symptomen, met een medium tot groot effect. *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) is een bijzondere vorm van exposurebehandeling waarvoor eveneens veel evidentie bestaat (Castelnuovo et al., 2019), maar EMDR is bij patiënten met PTSS en een comorbide stoornis in alcoholgebruik nog niet in een gecontroleerde studie onderzocht.

Op basis van deze acht controleerde trials zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat traumagerichte exposurebehandeling bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide posttraumatische-stressstoornis geen effect heeft op het verminderen van het alcoholgebruik, maar wél effectief is in het verminderen van de PTSS-symptomen.

A1 Roberts et al. (2016)
A2 Foa et al. (2013) ; Coffey et al. (2016); Back et al. (2019); Norman et al. (2019)

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat psychologische behandelingen zonder focus op trauma en zonder exposurecomponent bij patiënten met een comorbide alcohol- en posttraumatische-stressstoornis niet effectief zijn in het verminderen van de PTSS-symptomen.

A1 Roberts et al. (2016)
A2 Foa et al. (2013); Coffey et al. (2016); Back et al. (2019); Norman et al. (2019)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van psychologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide posttraumatische-stressstoornis.

D Mening van de werkgroep

Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis

Conclusie Farmacologische behandeling

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat farmacotherapie van ADHD bij volwassen patiënten met een alcoholstoornis en comorbide ADHD geen effect heeft op het alcoholgebruik, maar wél een (klein) gunstig effect heeft op de ADHD-symptomen.

A2 Wilens et al. (2008)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide ADHD.

D Mening van de werkgroep

Conclusie Psychologische behandeling

Niveau 3
Er is op basis van het weinige verrichte onderzoek geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van psychologische behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide ADHD bij zowel jonge als volwassen patiënten.

A1 Crunelle et al. (2018); Özgen et al. (2021)
A2 Van Emmerik-van Oortmerssen et al. (2019)

Psychotische stoornissen

Conclusie Farmacologische behandeling

De wetenschappelijke literatuur over farmacologische behandeling van patiënten met een psychotische stoornis en een comorbide stoornis in alcoholgebruik is zeer beperkt. Op basis van vier recente literatuuroverzichten (Arranz et al., 2018; Archibald et al., 2019; Krause et al., 2019; Campbell et al., 2021) vonden wij één gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van een kortwerkend versus een langwerkend antipsychoticum (risperidon) bij deze comorbiditeit (Green et al., 2015) en drie trials van kleine omvang (<20 personen per conditie) naar medicatie gericht op alcoholgebruik – acamprosaat, naltrexon en disulfiram (Petrakis et al., 2004, 2006b; Ralesvski et al., 2011).

Daarnaast is recent een placebogecontroleerde studie van grotere omvang uitgevoerd naar het effect van samidorphan, een mu-opioid receptor antagonist die qua structuur veel overeenkomst vertoont met naltrexon (Brunette et al., 2020). Bij patiënten met een psychotische stoornis en een comorbide alcoholstoornis was samidorphan in aanvulling op olanzapine niet effectiever dan placebo in het verminderen van het alcoholgebruik of de psychotische symptomen.

Tot slot vonden wij enkele relevante secundaire analyses in twee omvangrijke trials naar de effectiviteit van antipsychotica: de CATIE-trial (*Clinical Antipsychotics Trial of Intervention Effectiveness*) en EUFEST-trial (*European First Episode Schizophrenia Trial*) (Swartz et al., 2008; Wobrock et al., 2013; Mohamed et al., 2015).

Op basis van het beschikbare onderzoek zijn de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Er zijn bij patiënten met een psychotische stoornis aanwijzingen dat het gunstige effect van antipsychotica op de psychotische symptomen niet verschilt tussen patiënten met of zonder comorbide middelengebruik of middelenstoornis, inclusief een stoornis in alcoholgebruik.

B Swartz et al. (2008); Wobrock et al. (2013)

Niveau 3

Er is bij patiënten met een psychotische stoornis enige aanwijzing dat alcoholgerelateerde uitkomsten van behandeling met antipsychotica niet verschillen tussen olanzapine, risperidon, quetiapine, ziprasidone en perphenazine.

B Mohamed et al. (2015)

Niveau 3
Er is bij patiënten met een psychotische stoornis en een comorbide stoornis in alcoholgebruik geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van acamprosaat, naltrexon en disulfiram in het verminderen van het alcoholgebruik.

C Petrakis et al. (2004); Petrakis et al. (2006b); Ralevski et al. (2011)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide psychotische stoornis.

D Mening van de werkgroep

Conclusie Psychologische behandeling

Hunt et al. (2019) includeerden in hun Cochrane meta-analyse naar de effectiviteit van psychosociale interventies bij patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening en een comorbide middelenstoornis 41 gerandomiseerde trials, bij in totaal 4024 patiënten. De onderzochte behandelingen betroffen geïntegreerde 'dubbele diagnose' behandeling inclusief *Assertive Community Treatment* (ACT) (*integrated dual disorder treatment*; IDDT), niet-geïntegreerde behandelingen zonder ACT en relatief kortdurende behandelingen gericht op (voornamelijk) het middelengebruik, waaronder CGT, MGV en contingentie management. Zij vonden op geen van de uitkomstmaten, waaronder middelengebruik, geestelijke gezondheid en kwaliteit van leven, meerwaarde van (aanvullende) psychosociale interventies bij patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening en een comorbide middelenstoornis ten opzichte van de standaardbehandeling. In vrijwel alle trials ging het om patiëntpopulaties met gemengd gebruik van alcohol en drugs en werd niet apart naar alcoholgerelateerde uitkomsten gekeken. In de Cochrane meta-analyse werd de kwaliteit van de evidentie voor nagenoeg alle uitkomsten als laag of zeer laag beoordeeld.

Op basis van de geraadpleegde wetenschappelijke literatuur is de volgende conclusie getrokken:

Niveau 3
Er is bij patiënten met een psychotische stoornis en een comorbide stoornis in alcoholgebruik geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van een aanvullende psychosociale behandeling gericht op het alcoholgebruik en/of de psychotische stoornis ten opzichte van de standaardbehandeling van de psychotische stoornis.

Deze conclusie geldt onder andere voor geïntegreerde 'dubbele diagnose' behandeling met Assertive Community Treatment (ACT); niet-geïntegreerde behandelingen zonder ACT of intensieve case

management; en relatief kortdurende behandelingen gericht op (voornamelijk) het middelengebruik: cognitieve gedragstherapie; motiverende gespreksvoering; gecombineerde CGT plus MGV; contingentie management; en sociale vaardigheidstraining.

A1 Hunt et al. (2019)

Persoonlijkheidsstoornissen

Conclusie Farmacologische behandeling

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de vraag of de aanwezigheid van een comorbide persoonlijkheidsstoornis bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik geassocieerd is met slechtere uitkomsten van farmacologische behandeling van de alcoholstoornis.

A2 Newton-Howes et al. (2017)
B Powell et al. (1995); Ralevski et al. (2007); Charney et al. (2015); Rolland et al. (2015)
C Caputo et al. (2011)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van op alcohol gerichte farmacologische behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide persoonlijkheidsstoornis.

A2 Newton-Howes et al. (2017)
B Ralevski et al. (2007); Rolland et al. (2015)
C Caputo et al. (2011)

Conclusie Psychologische behandeling

Niveau 3
Er zijn geen aanwijzingen dat de aanwezigheid van een comorbide persoonlijkheidsstoornis bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik geassocieerd is met slechtere uitkomsten van psychosociale behandelingen van de alcoholstoornis.

A2 Newton-Howes et al. (2017)
B Schuckitt et al. (1985); Nace et al. (1986); Poldrugo & Forti (1988); Booth et al. (1991); Powell et al. (1992); Longabaugh et al. (1994); Cacciola et al. (1995); Kranzler et al. (1996); Tomasson & Vaglum (1996); Verheul et al. (1999); Wolwer et al. (2001); Bottlender et al. 2002; Krampe et al. (2006); Nielsen et al. (2007); Nordholm & Nielsen (2007); Zikos et al. (2010); Hunter-Reel et al. (2014)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van specifieke psychosociale behandelingen voor patiënten met een persoonlijkheidsstoornis en een comorbide stoornis in alcoholgebruik, waaronder dialectische gedragstherapie, mentalisatiebevorderende therapie, schema focused therapie en – de in Nederland ontwikkelde en veel toegepaste – generieke *Guideline-informed treatment for personality disorders* (GIT-PD).

A2 Lee et al. (2015); Newton-Howes et al. (2017)
B Philips et al. (2018); Hutsebaut et al. (2020)
C Gregory et al. (2008, 2010)

Samenvatting literatuur

Depressieve-stemmingsstoornis

Farmacologische behandeling

Meta-analyse

Antidepressiva

Agabio et al. (2018) verrichtten de meest omvangrijke systematische review en meta-analyse van gecontroleerde trials naar de effectiviteit van antidepressiva in de behandeling van patiënten met een alcoholafhankelijkheid en comorbide depressieve stoornis. In totaal werden 33 trials geïncludeerd (N=2242), waarin antidepressiva werden vergeleken met placebo (22 trials; N=1438), andere antidepressiva (5 trials; N=621), andere medicatie (4 trials; N=228) of psychotherapie (2 trials; N=60):

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs)

- Adamson 2015 N=138 citalopram plus naltrexon vs placebo plus naltrexon
- Cocchi 1997 N=122 paroxetine vs amitriptyline
- Cornelius 1997 N=51 fluoxetine vs placebo
- Gual, 2003 N=83 sertraline vs placebo
- Kranzler 2006 arm A N=189 sertraline vs placebo (hoge depressiescores)
- Kranzler 2006 arm B N=139 sertraline vs placebo (lage depressiescores)
- Krupitsky 2012 N=60 escitalopram vs placebo
- Moak 2003 N=82 sertraline vs placebo
- Muhonen 2008 N=80 escitalopram vs memantine
- Pettinati 2001 N=29 sertraline vs placebo
- Pettinati 2010 arm A N=79 sertraline vs placebo
- Pettinati 2010 arm B N=91 sertraline plus naltrexon vs naltrexon
- Roy 1998 N=36 sertraline vs placebo

Serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRIs)

- Liappas 2005 arm B N=30 venlafaxine vs psychotherapie

Tricyclische antidepressiva (TCAs)

- Butterworth 1971a N=39 doxepine vs diazepam
- Butterworth 1971b N=40 imipramine vs placebo
- Gallant 1969 arm A N=76 doxepine vs placebo
- Gallant 1969 arm B N=71 doxepine vs diazepam
- Krupitsky 1993 arm A N=41 amitriptyline vs placebo
- Krupitsky 1993 arm B N=38 amitriptyline vs diazepam
- Mason 1996 N=28 desipramine vs placebo
- McGrath et al., 1996 N=69 imipramine vs placebo
- Nunes 1993 N=26 imipramine vs placebo

5-HT_2 antagonisten

- Altintoprak 2008 N=44 mirtazapine vs amitriptyline
- Cornelius 2016 N=14 mirtazapine vs placebo
- Hernandez-Avila 2004 N=41 nefazodone vs placebo
- Liappas 2005 arm A N=30 mirtazapine vs psychotherapie
- Liappas 2005 arm C N=40 mirtazapine vs venlafaxine
- McLean 1986 N=35 mianserin vs placebo
- Roy-Byrne 2000 N=64 nefazodone vs placebo

Overige antidepressiva

- Altamura 1990 N=30 viloxazine vs placebo
- Habrat 2006 N=286 tianeptine vs fluvoxamine
- Lôo 1988 N=129 tianeptine vs amitriptyline

De kwaliteit van de studies werd door de onderzoekers als hoog beoordeeld in 7/33 trials; matig in 10/33 trials en laag in 16/33 trials. Zestien trials hadden een onderzoeksgroep van minder dan 50 personen.

Over alle beschikbare studies had behandeling met antidepressiva bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis een gunstig effect op het percentage alcoholabstinente patiënten gedurende de studie (RR=1.71; 95%-CI: 1.22 – 2.39; p=0.01; I^2=0%; 7 studies; N=424). Wanneer naar de aparte medicatiegroepen werd gekeken, was het effect significant voor de SSRIs (RR=1.66; 95%-CI: 1.02 – 2.68; p=0.04; I^2=20%; 4 studies; N=250), maar niet voor de 5-HT_2 antagonisten (RR=1.62; 95%-CI: 0.77 – 3.39; p=0.20; I^2=0%; 2 studies; N=105). Voor geen van de alcohol-gerelateerde uitkomstmaten konden TCAs als aparte medicatiegroep in de meta-analyse meegenomen worden.

Ook werd *overall* een gunstig (klein) effect gevonden van antidepressiva op reductie van het aantal standaardglazen per dag op de dagen waarop gedronken werd (MD=-1.13; 95%-CI: -1.79 – -0.46; p=0.001; I^2=0%; 7 studies; N=451), en dit effect was significant voor zowel de SSRIs (MD=-1.42; 95%-CI: -2.58 – -0.26; p=0.02; I^2=15%; 3 studies; N=271) als 5-HT_2 antagonisten (MD=-1.06; 95%-CI: -2.00 – -0.11; p=0.03; I^2=15%; 3 studies; N=111).

Antidepressiva hadden op geen van de zeven overige alcoholuitkomstmaten een significant effect:

percentage abstinente dagen; aantal dagen per week dat alcohol werd gedronken; aantal standaardglazen dat per week werd gedronken; aantal dagen per week dat zwaar werd gedronken; aantal zware drinkers; tijd tot eerste terugval in drinken; en gamma-GT.

Daarnaast had behandeling met antidepressiva ten opzichte van placebo een gunstig effect op de ernst van de depressieve symptomen zoals beoordeeld door de interviewer (SMD=-0.27 [klein effect]; 95%-CI: -0.49 – -0.04; p=0.02; I^2=67% [substantiële heterogeniteit]; 14 studies; N=1074), maar niet volgens zelfrapportage. Evenmin was het effect op de depressieve symptomen significant wanneer apart naar de SSRIs of 5-HT_2 antagonisten werd gekeken, of apart naar sertraline of nefazodone. Deze uitkomstmaat was niet beschikbaar voor TCAs als aparte medicatiegroep. Van de overige vier onderzochte depressie-gerelateerde uitkomstmaten – pre-post verschil in depressie-ernst volgens interviewer; pre-post verschil in depressie-ernst volgens zelfrapportage; behandelrespons; volledige remissie – was alleen het effect op behandelrespons (ten minste 50% reductie in depressie-ernst ten opzichte van baseline, of (zeer) veel verbeterd op de Clinical Global Impression) significant (RR=1.40; 95%-CI: 1.08 – 1.82; p=0.02; I^2=72% [substantiële heterogeniteit]; 10 studies; N=805). Apart voor de medicatiegroepen was het effect op behandelrespons ten aanzien van depressie significant voor de TCAs (RR=1.60; 95%-CI: 1.09 – 2.34; p=0.02; I^2=36%; 4 studies; N=212), maar niet voor de SSRIs. Kanttekening bij de bevinding ten aanzien van TCAs is dat het om relatief oude studies gaat, met in totaal slechts 212 patiënten en met in drie van de vier studies een hoog risico op bias.

Medicatie gericht op alcoholstoornis

Voor het opsporen van gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van medicatie gericht op de alcoholstoornis bij patiënten alcoholafhankelijkheid en een comorbide depressieve stoornis maakten wij gebruik van de systematische review van Hillemacher & Frieling (2019). Wij vonden slechts vier relevante studies bij in totaal 324 patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide depressieve stoornis:

- Oslin 2005 N=74 naltrexon plus sertraline vs placebo plus sertraline
- Petrakis 2007 N=139 naltrexon vs disulfiram vs naltrexon plus disulfiram vs placebo in subgroep met comorbide depressieve stoornis
- Pettinati 2010 arm C N=88 naltrexon vs placebo
- Witte 2012 N=23 acamprosaat plus escitalopram vs placebo plus escitalopram

In de trial van Oslin (2005) had 12 weken behandeling met naltrexon ten opzichte van placebo, beide in combinatie met sertraline, geen significant effect op de mate van abstinentie/alcoholgebruik en ernst van de depressie bij oudere (55+) patiënten.

In een vervolgpublicatie van een bredere studie naar de effectiviteit van naltrexon, disulfiram, de combinatie van beide medicaties en placebo bij 254 alcoholafhankelijke patiënten (Petrakis et al., 2005) vergeleken Petrakis et al. (2007) de alcoholuitkomsten tussen de patiënten met (N=139) versus zonder (N=115) comorbide depressieve stoornis. In de bredere studie vonden Petrakis et al. (2005) met één uitzondering (langere cumulatieve abstinentieduur in de drie gecombineerde actieve medicatiegroepen dan in de placebogroep; p=0.04) op geen van de alcoholuitkomstmaten – percentage abstinente dagen; percentage *heavy drinking* dagen; percentage volledig abstinente patiënten) een significant verschil tussen de vier behandelgroepen. Bij deze bevinding leek sprake te zijn van een *'ceiling'* effect: in elk van de vier medicatiegroepen waren de patiënten gedurende de 12-weken behandelduur gemiddeld ten minste 94%

van de dagen abstinent. In de secundaire analyse van Petrakis et al. (2007) vonden de onderzoekers op geen van de alcoholgerelateerde uitkomstmaten een significant verschil tussen de patiënten met en zonder een comorbide depressieve stoornis.

In de trial van Pettinati et al. (2010) verschilden de primaire en secundaire alcoholuitkomsten, waaronder tijd tot terugval in *heavy drinking* en het percentage alcoholabstinente patiënten, niet tussen de patiënten in de naltrexon- en placebogroep.

Witte et al. (2012) vonden in een kleine RCT geen significant verschil in alcohol- en depressiegerelateerde uitkomsten tussen de twee medicatiegroepen: acamprosaat versus placebo, beide in combinatie met escitalopram.

Jongeren
Wij vonden slechts één gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van farmacologische behandeling van jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide depressieve stoornis die aan onze selectiecriteria voldeed. Cornelius et al. (2009) onderzochten in een dubbelblinde gerandomiseerde trial 12 weken CGT/MGV plus fluoxetine of placebo bij 50 jongeren (15-20 jaar) met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide depressieve stoornis, en vonden geen significant verschil in alcohol- en depressiegerelateerde uitkomsten tussen beide groepen. Een tweede trial naar fluoxetine bij jongeren (12-17 jaar) met een stoornis in middelengebruik en comorbide depressie werd overwogen, maar geëxcludeerd omdat bij slechts 38% van de deelnemende jongeren sprake was van een stoornis in alcoholgebruik (Findling et al., 2009).

Psychologische behandeling

Meta-analyses

De meest recente systematische review en meta-analyse van gecontroleerde studies naar de effectiviteit van psychologische behandelingen bij patiënten met een stoornis in middelengebruik en een comorbide depressieve stoornis is van Hides et al. (2019), maar deze meta-analyse bevat slechts één alcoholstudie. Wij zijn daarom voor deze paragraaf uitgegaan van de wat oudere meta-analyse van Riper et al. (2014) naar de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie (CGT) plus motiverende gespreksvoering (MGV) bij de behandeling van alcoholafhankelijkheid en een comorbide depressie. In de meta-analyse waren de volgende 12 studies opgenomen (1721 patiënten), waarvan negen gerandomiseerde trials en drie anderszins gecontroleerde trials (Brown 1997; Hides 2011; Watkins 2011):

Agyapong 2012/13	N=54	CGT/MGV-gebaseerde mobiele tekstberichtjes gericht op beide stoornissen vs. 'placebo' tekstberichtjes na afloop van residentiële dubbele-diagnose behandeling
Baker 2010	N=284	geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen vs. CGT/MGV gericht op alleen de alcoholstoornis of CGT/MGV gericht op alleen de depressie; alle als toevoeging op kortdurende interventie
Battersby 2013	N=77	CGT/MGV gericht op beide stoornissen plus standaardbehandeling vs. alleen standaardbehandeling
Brown 1997	N=35	CGT gericht op depressie vs. relaxatietraining, beide in aanvulling op de standaard alcoholbehandeling
Brown 2006	N=90	geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen vs. 12-stappen alcoholbehandeling, beide in aanvulling op de standaardbehandeling met antidepressiva
Brown 2011	N=166	CGT gericht op depressie vs. relaxatietraining, beide in aanvulling op de standaard alcoholbehandeling
Hides 2011	N=86	geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen in aanvulling op de standaard alcoholbehandeling vs. alleen standaard alcoholbehandeling
Hunter 2012	N=73	geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen plus 12-stappenbehandeling vs. alleen 12-stappenbehandeling
Kay-Lambkin 2009	N=67	alleen kortdurende interventie vs. digitale CGT/MGV vs. face-to-face CGT/MGV, alle gericht op beide stoornissen
Kay-Lambkin 2011	N=274	digitale CGT/MGV vs. face-to-face CGT/MGV gericht op beide stoornissen vs. ondersteunende counseling gericht op de alcoholstoornis
Lydecker 2010	N=206	geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen vs. 12-stappen alcoholbehandeling
Watkins 2011	N=299	geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen plus standaard alcoholbehandeling vs. alleen standaard alcoholbehandeling

De kwaliteit van de studies was volgens de onderzoekers hoog in zes trials, matig in twee trials, en laag in vier trials.

Bij patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide depressie had geïntegreerde CGT/MGV gericht op beide stoornissen ten opzichte van alleen behandeling van de alcoholstoornis een klein gunstig effect op zowel de mate van alcoholgebruik (g=0.17; 95% CI: 0.07 – 0.28; p<0.001; I^2=0.15%; 12 studies; N=1721) als op de ernst van de depressie (g=0.27; 95% CI: 0.13 – 0.41; p<0.001; I^2=37.5%; 12 studies; N=1721). Bij het bepalen van de 'mate van alcoholgebruik' werd uitgegaan van de primaire uitkomstma(a)t(en) zoals gedefinieerd door de oorspronkelijke onderzoekers (bijvoorbeeld aantal standaardglazen per dag dat gedronken werd; percentage alcoholabstinente dagen).

Uit analyses van uiteenlopende subgroepen, waaronder volwassenen (18+) versus jongvolwassenen (16-18); individuele versus groepstherapie; studies met wel of niet gerandomiseerde toewijzing, kwamen geen

significante verschillen naar voren. In de twee trials naar digitale interventies (Kay-Lambkin et al., 2009, 2011) nam de ernst van de depressie gemiddeld significant sterker af (g=0.73) dan in de face-to-face trials (g=0.23; p=0.03), maar voor de mate van alcoholgebruik werd geen verschil tussen beide type interventies gevonden.

Specifiek over digitale interventies bij personen met riskant of schadelijk alcoholgebruik of een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide depressie verscheen in 2021 een meta-analyse van Schouten et al. (2021), waarin – deels overlappend met enkele bovenstaande studies – zes gerandomiseerde trials bij in totaal 764 personen waren opgenomen:

Agyapong 2012/13	N=54	zie bovenstaande: CGT/MGV-gebaseerde mobiele tekstberichtjes gericht op beide stoornissen vs. 'placebo' tekstberichtjes na afloop van residentiële dubbele-diagnose behandeling
Deady 2016	N=104	online CGT/MGV gericht op zowel alcoholgebruik als depressieve klachten vs. online algemene gezondheidsvoorlichting als controle-interventie
Geisner 2015	N=170	online kortdurende CGT/MGV interventie gericht op zowel alcoholgebruik als depressieve klachten vs. *'assessment-only'* als controle-interventie
Kay-Lambkin 2009	N=67	zie bovenstaande: alleen kortdurende interventie vs. online CGT/MGV vs. face-to-face CGT/MGV, alle gericht op beide stoornissen
Kay-Lambkin 2011/17	N=274	zie bovenstaande: online CGT/MGV vs. face-to-face CGT/MGV gericht op beide stoornissen vs. ondersteunende counseling gericht op de alcoholstoornis
O'Reilly 2019	N=95	replicatiestudie van Agyapong 2012/13: CGT/MGV-gebaseerde mobiele tekstberichtjes gericht op beide stoornissen vs. 'placebo' tekstberichtjes na afloop van residentiële dubbele-diagnose behandeling

Het risico op bias werd door de onderzoekers voor alle zes trials als hoog beoordeeld, voornamelijk door mogelijke bias in de uitkomstmeting.

Bij personen met risicovol of schadelijk alcoholgebruik of een stoornis in alcoholgebruik en matig-ernstige comorbide depressieve klachten was geïntegreerde digitale CGT/MGV gericht op beide componenten ten opzichte van minimale controle-interventies op de korte termijn (1-3 maanden follow-up) effectief in het verminderen van de depressieve klachten (g=0.34; p=0.02) maar niet in vermindering van het alcoholgebruik (g=0.14; p=0.07). Na zes maanden was de digitale CGT/MGV-interventie geassocieerd met significant minder alcoholgebruik (g=0.14; p=0.005) maar niet met afname van depressieve klachten (g=0.29; p=0.15).

In paragraaf 5.10 van deze richtlijn is reeds ingegaan op acceptance and commitment therapie (ACT) bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en (een) comorbide psychische stoornis(sen), waaronder depressie, angst en PTSS. Wij concludeerden dat er geen bewijs van voldoende kwaliteit is om een uitspraak te doen over de effectiviteit van ACT bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

Aanvullende literatuurstudie

Wij vonden nog één gerandomiseerde studie die aan onze selectiecriteria voldeed en na de meta-analyses van Riper et al. (2014) en Schouten et al. (2021) is verschenen. Baumgartner et al. (2021) rekruteerden via advertenties en websites 689 personen voor een gerandomiseerde trial naar een 6-weken online

zelfhulpinterventie voor risicovol of schadelijk alcoholgebruik of een stoornis in alcoholgebruik (AUDIT score ≥ 8) en comorbide matig-ernstige depressieve klachten. Na 6-maanden follow-up waren geïntegreerde CGT/MGV gericht op zowel het alcoholgebruik als de depressieve symptomen en CGT/MGV gericht op alleen het alcoholgebruik beide geassocieerd met significante vermindering van alcoholgebruik (effect variërend van d=0.10–0.20) en depressieve klachten (d=0.41–0.43) ten opzichte van een wachtlijst controlegroep bestaande uit *'internet as usual'*. Het effect van de twee actieve interventies verschilde niet van elkaar. Van meer dan de helft van de deelnemers was geen eindmeting beschikbaar. Wij beoordeelden het risico op bias in deze studie daarom als hoog.

Jongeren
Wij vonden geen gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van psychologische behandeling van jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide depressieve stoornis die aan onze selectiecriteria voldeed.

Bipolaire stemmingsstoornis

Farmacologische behandeling

Meta-analyse

Voor het opsporen van gerandomiseerde studies naar de farmacologische behandeling van alcoholafhankelijkheid en een comorbide bipolaire stemmingsstoornis hebben wij gebruikgemaakt van de systematische reviews van Spijker et al. (2018) en Stokes et al. (2020). In de review van Stokes et al. (2020) werd ook een meta-analyse uitgevoerd, maar daarin werd geen onderscheid gemaakt tussen studies naar alcohol- en andere middelenstoornissen, en medicatie gericht op de alcoholstoornis of stemmingsstabilisatoren. Zeven trials in deze reviews hadden betrekking op patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide bipolaire stemmingsstoornis (N=699):

- Brown 2008 N=102 quetiapine vs placebo; toegevoegd aan stemmingsstabilisator
- Brown 2009 N=43 naltrexon vs placebo; toegevoegd aan stemmingsstabilisator
- Brown 2014 N=88 quetiapine vs placebo; toegevoegd aan stemmingsstabilisator
- Salloum 2005 N=59 valproaat vs placebo; toegevoegd aan lithium
- Stedman 2010 N=362 quetiapine vs placebo; toegevoegd aan lithium of valproaat
- Sylvia 2016 N=12 topiramaat vs placebo; toegevoegd aan stemmingsstabilisator
- Tolliver 2012 N=33 acamprosaat vs placebo; toegevoegd aan stemmingsstabilisator

De kwaliteit van de studies was volgens de onderzoekers hoog in drie van de zeven trials en matig in de overige vier trials. In drie trials werden minder dan 50 patiënten geïncludeerd.

In vier van de zeven studies werd gekeken naar het effect van medicatie op alcoholconsumptie; het effect op alcoholabstinentie werd in geen van de studies onderzocht. Quetiapine had in de trials van Stedman et al. (2010) en Brown et al. (2014) op geen van de primaire of secundaire alcoholuitkomstmaten een significant

positief effect, en dat gold ook voor topiramaat in de kleinschalige (N=12) trial van Sylvia et al. (2016). In het onderzoek van Salloum et al. (2005) had valproaat een significant gunstig effect op percentage *heavy drinking* dagen (p=0.02). Gepoold over quetiapine, topiramaat en valproaat was er geen significant effect van farmacotherapie op de hoeveelheid geconsumeerde alcohol (g=-0.07; 95%-CI: -0.25 – 0.11; p=0.43; I^2=0%; 4 studies; N=521).

Behalve een klein effect op depressie (Brown et al., 2008) had de onderzoeksmedicatie in geen van de zeven studies een significant effect op de ernst van de manische of depressieve symptomen. Hierbij is van belang dat de onderzoeksmedicatie in alle studies in aanvulling op de standaardmedicatie met één of meerdere stemmingsstabilisatoren werd aangeboden.

Psychologische behandeling

Wij vonden geen gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van psychologische behandeling van patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide bipolaire stemmingsstoornis die aan onze selectiecriteria voldeden. In de Engelse NICE richtlijn voor bipolaire stoornis (National Institute for Health and Care Excellence, 2020) en Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen (Trimbos-instituut, 2015) en Zorgstandaard Bipolaire stoornissen (2017) wordt hoegenaamd niet ingegaan op de comorbiditeit van een bipolaire stoornis bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol of andere middelen. Los van comorbide stoornissen wordt in deze richtlijnen geadviseerd om de hoeksteen van behandeling van een bipolaire stoornis – farmacotherapie – te combineren met individuele of groepsgewijze psycho-educatie, of andere psychologische behandelingen als cognitieve gedragstherapie en gezinsgerichte therapie.

Angststoornissen

Farmacologische behandeling

Meta-analyses

De meest recente meta-analyse van (placebogecontroleerde) RCTs naar de effectiviteit van farmacologische behandeling van patiënten met een stoornis en alcoholgebruik en een comorbide angststoornis is de Cochrane meta-analyse van Ipser et al. (2015). In totaal werden slechts vijf kleinschalige RCTs geïncludeerd (N=290), waarvan twee trials gericht op een comorbide sociale angststoornis (N=15; Randall et al., 2001a; N=42; Book et al., 2008 en Thomas et al., 2008 betreffen dezelfde studie), één trial gericht op een comorbide gegeneraliseerde angststoornis (N=51; Tollefson et al., 1992) en twee trials gericht op een comorbide posttraumatische-stressstoornis (PTSS) (N=94; Brady et al., 2005; N=88; Petrakis et al., 2012). Omdat PTSS in de DSM-5 classificatie niet langer valt onder de angststoornissen maar onder de psychotrauma- en stressorgerelateerde stoornissen, worden de studies naar comorbide PTSS apart in de volgende paragraaf 8.4 besproken.

In de meta-analyse van Ipser et al. (2015) konden slechts twee studies met in totaal 54 patiënten geïncludeerd worden naar het effect van farmacologische behandeling op alcoholuitkomsten (Randall et al., 2001a; Book et al., 2008/Thomas et al., 2008). Behandeling met paroxetine had ten opzichte van placebo geen significant effect op de beschikbare alcoholuitkomsten: percentage alcoholabstinente dagen (MD=0.08; 95%-CI: -0.26 – 0.43; I^2=68% (substantiële heterogeniteit); 2 studies; 54 deelnemers) en aantal standaardglazen per dag waarop gedronken werd (MD=2.42; 95%-CI: -4.97 – 0.14; I^2=0%; 2 studies; 54 deelnemers). Ook kon in de meta-analyse alleen in deze twee trials gekeken worden naar het effect op de globale klinische repons en op de angstsymptomen. De globale klinische respons (gedefinieerd als 'veel of zeer veel verbeterd' op angst, met behulp van een *Clinical Global Impressions* schaal) was ruim twee keer zo hoog bij patiënten in de paroxetinegroep als in de placebogroep (RR=2.23; 95%-CI: 1.13 – 4.41; 2 studies; 57 deelnemers). De afname van (sociale) angstsymptomen verschilde niet tussen paroxetine en placebo (MD=-14.70; 95%-CI: -33.00 – 3.60; I^2=0%; 2 studies; 44 deelnemers). In alle gevallen werd de kwaliteit van de evidentie (GRADE) door Ipser et al. (2015) als zeer laag beoordeeld.

Al eerder in deze richtlijn (paragraaf 4.4.2) bespraken wij de systematische review en meta-analyse van Agabio et al. (2021) waarin specifiek gekeken werd naar de mogelijke invloed van angstsymptomen op de uitkomsten van een behandeling met baclofen van een stoornis in alcoholgebruik. In deze meta-analyse werden de alcoholuitkomsten vergeleken tussen trials bij patiënten met een hoge gemiddelde baseline angstscore en trials bij patiënten met een lage gemiddelde baseline angstscore. In de twee trials met een hoge gemiddelde angstscore (Morley et al., 2018; Rigal et al., 2020) had baclofen ten opzichte van placebo een significant gunstig effect op de alcoholuitkomstmaat percentage abstinente dagen (MD=16.50; 95%-CI: 9.67 – 23.32; I^2=0%; 2 studies; 424 deelnemers) en in de zes trials met een lage angstscore was op deze uitkomstmaat geen significant verschil tussen baclofen en placebo (MD=4.35; 95%-CI: -2.25 – 10.95; I^2=0%; 6 studies; 339 deelnemers). Belangrijke kanttekening bij deze post-hoc bevindingen is dat de hoge angstscores betrekking hadden op slechts twee trials met 424 patiënten, waarvan 320 patiënten in de sterk bekritiseerde Bacloville trial van Rigal et al. (2020). Verder is van belang dat tussen baclofen en placebo geen verschil in afname van angstscores over de tijd werd gevonden (SMD=0.01 [geen effect]; 95%-CI: -0.16–0.13; p=0.84; I^2=0%; 10 studies; N=785), hetgeen in lijn is met de bevindingen in de Cochrane meta-analyse van Minozzi et al. (2018) (zie paragraaf 4.4.2).

Aanvullende literatuurstudie

Voor het opsporen van overige gerandomiseerde studies naar de farmacologische behandeling van alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis maakten wij gebruik van de systematische reviews van Back et al. (2021), Hobbs et al. (2011) en Gimeno et al. (2017). Naast de al besproken studies van Randall et al. (2001a) en Book et al. (2008)/Thomas et al. (2008) vonden vonden wij de volgende vier gerandomiseerde placebogecontroleerde studies:

- Kranzler 1994 N=61 buspiron vs placebo; gegeneraliseerde angststoornis
- Malcolm 1992 N=67 buspiron vs placebo; gegeneraliseerde angststoornis
- Tollefson 1992 N=51 buspiron vs placebo; gegeneraliseerde angststoornis
- Morley 2014 N=42 baclofen 60 mg vs baclofen 30 mg vs placebo; enigerlei angststoornis; post-hoc analyse

Drie studies hadden betrekking op alcoholafhankelijke patiënten met comorbide gegeneraliseerde angst en

onderzochten de werkzaamheid van de partiële 5-HT_{1A} agonist buspiron. Kranzler et al. (1994) onderzochten 12 weken CGT plus buspiron of placebo bij 61 patiënten met alcoholafhankelijkheid en veel symptomen van een gegeneraliseerde angststoornis en vonden op slechts één van de vier alcoholuitkomstmaten een significant effect van buspiron en geen effect op de angstsymptomen. In de trial van Malcolm et al. (1992) bij 67 alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide gegeneraliseerde angststoornis had 26 weken buspiron ten opzichte van placebo noch effect op het alcoholgebruik, noch op de angstsymptomen. In de trial van Tollefson et al. (1992) werden 51 patiënten gerandomiseerd, maar werden slechts de 42 patiënten geanalyseerd die langere tijd behandeling hadden ontvangen. In deze trial werd geen alcoholuitkomstmaat gehanteerd.

Morley et al. (2014) vonden in een post-hoc analyse van een drie-armige studie bij 42 alcoholafhankelijke patiënten dat behandeling met baclofen 30 mg/d versus placebo een gunstig effect had op de tijd tot eerste keer drinken (p=0.05) en tijd tot eerste keer zwaar drinken (p=0.01) in een subgroep van 17 patiënten met een comorbide angststoornis, maar geen significant effect had op de alcoholuitkomsten in de subgroep zonder comorbide angststoornis. Behandeling met baclofen 60 mg/d versus placebo had in de subgroep zonder comorbide angststoornis evenmin een effect op de alcoholuitkomsten en in de subgroep met comorbide angst alleen een gunstig effect op tijd tot eerste keer zwaar drinken (p=0.05). Belangrijke kanttekening bij deze bevindingen is dat de uitkomsten betrekking hadden op slechts 28 van de 42 patiënten, en dat de onderzoekers rapporteerden over slechts twee van de vijf 'primaire' uitkomstvariabelen.

Psychologische behandeling

Meta-analyse

Er is geen meta-analyse beschikbaar van psychologische behandelingen van alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis. In de recente systematische review en meta-analyse van Mehta et al. (2021) van cognitieve gedragsinterventies bij patiënten met een stoornis in middelengebruik en comorbide psychische stoornis waren slechts drie studies met deze comorbiditeit opgenomen en deze studies werden niet apart geanalyseerd.

Aanvullende literatuurstudie

Voor het vinden van trials naar psychologische behandelingen bij deze comorbiditeit maakten wij gebruik van de systematische reviews van Back et al. (2021) en Mehta et al. (2021), waarin wij de volgende zes gerandomiseerde studies bij in totaal 918 patiënten vonden:

• Bowen 2000	N=231	CGT vs. geen CGT gericht op angststoornis, beide in aanvulling op een residentiële alcoholbehandeling; paniekstoornis
• Kushner 2012	N=344	geïntegreerde CGT gericht op beide stoornissen vs. relaxatietraining, beide in aanvulling op een residentiële 12-stappen behandeling; sociale angst-, gegeneraliseerde angst-, en paniekstoornis
• Morley 2016	N=37	geïntegreerde CGT gericht op beide stoornissen vs. counseling gericht op alleen de alcoholstoornis; angst- of depressieve stoornis
• Randall 2001b	N=93	geïntegreerde CGT gericht op beide stoornissen vs. CGT gericht op alleen de alcoholstoornis; sociale angststoornis
• Schadé 2005	N=96	CGT gericht op angststoornis in aanvulling op de standaard alcoholbehandeling vs. alleen standaard alcoholbehandeling; sociale angststoornis of agorafobie
• Stapinski 2021	N=117	geïntegreerde CGT gericht op beide stoornissen vs. CGT gericht op alleen de alcoholstoornis; sociale angststoornis

Bowen et al. (2000) vonden in hun trial bij 231 alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide paniekstoornis na drie, zes en 12 maanden follow-up geen significant verschil in alcoholabstinentie of alcoholconsumptie tussen patiënten die in aanvulling op de standaard alcoholbehandeling wel of niet zes CGT-sessies gericht op de paniekstoornis hadden ontvangen. Evenmin verschilde de afname van angstsymptomen tussen beide groepen.

In de trial van Kushner et al. (2012) bij 344 alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis was de (zes sessies) geïntegreerde CGT-behandeling gericht op beide stoornissen ten opzichte van de relaxatietraining effectiever in het handhaven van alcoholabstinentie (OR=1.68; 95% CI: 1.01 – 2.78; p=0.04), het verminderen van het aantal drinkdagen (d=0.42; p<0.001) en het verminderen van de hoeveelheid alcoholgebruik (d=0.68; p<0.001). De twee behandelgroepen verschilden niet in vermindering van de angstsymptomen.

Morley et al. (2016) verrichtten een kleinschalige trial (N=37) bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide angst- en/of depressieve stoornis. Ten opzichte van de standaardbehandeling met counseling voor alcoholproblemen was geïntegreerde CGT effectiever op sommige alcoholuitkomstmaten – tijd tot terugval in alcoholgebruik; tijd tot terugval in zwaar alcoholgebruik; percentage alcoholabstinente dagen – maar niet effectiever op andere alcoholuitkomstmaten – percentage *heavy drinking* dagen en hoeveelheid alcohol per drinkdag. De twee groepen verschilden op geen van de angst- en depressiegerelateerde uitkomstmaten.

Randall et al. (2001b) onderzochten 12 weken CGT gericht op zowel de alcohol- als sociale angststoornis in vergelijking met CGT alleen gericht op de alcoholstoornis en vonden slechtere alcoholuitkomsten in de geïntegreerde CGT-behandeling en geen verschil in afname van angstsymptomen tussen beide groepen.

Schadé et al. (2005) randomiseerden 96 alcoholafhankelijke patiënten naar een 32 weken standaard, niet-geprotocolleerde alcoholbehandeling versus CGT gericht op de comorbide angststoornis plus optionele medicatie (SSRI) in aanvulling op de standaard alcoholbehandeling. Op geen van de alcoholuitkomstmaten

werd een significant verschil tussen de twee groepen gevonden. Op alle angstgerelateerde uitkomstmaten resulteerde de aanvullende angstbehandeling in significant betere uitkomsten.

Stapinski et al. (2021) vonden bij 117 alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide sociale angststoornis geen verschil op de alcoholuitkomstmaten tussen degenen die 10 sessies geïntegreerde CGT gericht op beide stoornissen hadden gekregen en degenen bij wie de CGT alleen gericht was op de alcoholstoornis. De afname van angstsymptomen was significant groter in de geïntegreerde CGT-behandelgroep, met op het eind van de behandeling en drie en zes maanden follow-up een middelgroot effect (d=0.60-0.77; p<0.001).

In paragraaf 5.10 van deze richtlijn is reeds ingegaan op acceptance and commitment therapie (ACT) bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en (een) comorbide psychische stoornis(sen), waaronder depressie, angst en PTSS. Wij concludeerden dat er geen bewijs van voldoende kwaliteit is om een uitspraak te doen over de effectiviteit van ACT bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

Posttraumatische-Stressstoornis

Farmacologische behandeling

Er zijn geen meta-analyses beschikbaar van studies naar het effect van farmacologische behandelingen bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide posttraumatische-stressstoornis (PTSS). In de systematische review en meta-analyse van Hoskins et al. (2021) waren zes studies met deze comorbiditeit opgenomen, maar deze studies werden niet apart geanalyseerd.

Aanvullende literatuurstudie
Voor het opsporen van gerandomiseerde studies naar het effect van farmacotherapie bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide PTTS maakten wij gebruik van de systematische reviews van Hoskins et al. (2021), Taylor et al. (2016) en Petrakis & Simpson (2017). Wij identificeerden de volgende acht RCTs bij 665 alcoholafhankelijke patiënten met comorbide PTSS:

Op alcoholstoornis of beide stoornissen gerichte medicatie
- Batki 2014 N=30 topiramaat vs placebo; toegevoegd aan medica'tion management
- Foa 2013 N=165 naltrexon plus exposure vs placebo plus exposure vs naltrexon plus counseling vs placebo plus counseling
- Petrakis 2006 N=93 naltrexon vs disulfiram vs naltrexon plus disulfiram vs placebo
- Petrakis 2012 N=88 naltrexon plus paroxetine vs placebo plus paroxetine vs naltrexon plus desipramine vs placebo plus desipramine

Batki et al. (2014) onderzochten 12 weken topiramaat vs. placebo bij 30 patiënten en vonden een significant effect van topiramaat op percentage *drinking days* maar niet op andere alcohol-uitkomstmaten, waaronder percentage *heavy drinking days* en hoeveelheid alcohol per dag dat gedronken werd. Topiramaat had geen significant effect op de PTSS-symptomen.

Foa et al. (2013) randomiseerden 165 patiënten naar vier verschillende behandelingen van elk 24 weken: naltrexon of placebo, beide in combinatie met trauma-exposurebehandeling of ondersteunende counseling. Naltrexon was ten opzichte van placebo geassocieerd met een significant grotere afname van het percentage *drinking days* gedurende de behandeling (p=0.008). In de zes maanden na afloop van de behandeling nam het alcoholgebruik weer toe. Deze toename was klein (4%) en niet-significant in de groepen die exposurebehandeling hadden gekregen, en aanzienlijk (16%) en significant in de groepen zonder exposurebehandeling (significant middelgroot exposure x tijd interactie-effect (d=0.41; p=0.01). De (aanzienlijke) afname in PTSS-symptomen gedurende de behandeling verschilde niet significant tussen de vier groepen.

In een vervolgpublicatie van de in paragraaf 8.1.1 genoemde studie (N=254; Petrakis et al., 2005) onderzochten Petrakis et al. (2006) een subgroep van 93 alcoholafhankelijke patiënten met comorbide PTSS in vier behandelgroepen: naltrexon; disulfiram; naltrexon plus disulfiram; placebo. Patiënten in de actieve medicatiegroepen – naltrexon, disulfiram of de combinatie – hadden significant langere periodes van cumulatieve alcoholabstinentie en minder *heavy drinking days* dan patiënten in de placebogroep. De PTSS-symptomen namen gelijkelijk af in alle vier behandelgroepen.

Petrakis et al. (2012) onderzochten in een vierarmige studie (n=88) de effectiviteit van naltrexon versus placebo, beide in combinatie met paroxetine of desipramine gericht op de behandeling van PTSS, en in alle condities in combinatie met een medicatiemanagement interventie. Naltrexon had op geen van de alcoholuitkomstmaten een significant effect. Desipramine was ten opzichte van paroxetine significant geassocieerd met reductie van percentage *heavy drinking days* (p=0.009) en *drinks per drinking day* (p=0.03). Wat betreft het effect op de PTSS-symptomen verschilde naltrexon in deze studie niet van placebo, en verschilde desipramine niet van paroxetine. Desipramine en paroxetine werden in deze studie van Petrakis (2012) niet vergeleken met placebo.

Op PTSS gerichte medicatie

- Brady 2005 N=94 sertraline vs placebo; toegevoegd aan CGT gericht op alcohol
- Hien 2015 N=69 sertraline vs placebo; toegevoegd aan Seeking Safety
- Petrakis 2016 N=96 prazosine vs placebo; toegevoegd aan medication management
- Simpson 2015 N=30 prazosine vs placebo; toegevoegd aan medication management

Sertraline is onderzocht in de placebogecontroleerde trials van Brady et al. (2005) in aanvulling op 6 weken CGT gericht op alcoholafhankelijkheid (N=94) en van Hien et al. (2015) in aanvulling op 12 weken Seeking Safety gericht op PTSS (N=69). In beide trials werd ten opzichte van placebo geen effect van sertraline op alcoholuitkomstmaten gevonden. Sertraline had geen effect op de PTSS-symptomen in Brady et al. (2005), maar wel een groot effect (d=0.83) in Hien et al. (2015).

Twee placebogecontroleerde trials hadden betrekking op de alpha-1 adrenerge receptor antagonist prazosine toegevoegd aan medication management. Petrakis et al. (2016) vonden bij 96 patiënten geen effect van prasozine op PTSS-symptomen of alcoholuitkomsten; Simpson et al. (2015) vonden in een kleine

trial (N=30) evenmin een effect van prazosine op PTSS, maar wel een significant effect op het alcoholgebruik: percentage *drinking days* (p=0.004) en percentage *heavy drinking days* (p=0.002).

Psychologische behandeling

Meta-analyse

Roberts et al. (2016) verrichtten onder auspiciën van de Cochrane Library een systematische review en meta-analyse naar de effectiviteit van psychologische behandelingen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen en een comorbide PTSS. Zij includeerden 14 RCTs (N=1506), waarvan zes trials bij in totaal 456 patiënten met een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol:

- Coffey 2006 N=31 trauma-focused exposure vs relaxatie
- Coffey 2016 N=120 trauma-focused exposure vs gezondheidseducatie
- Foa 2013 N=165 trauma-focused exposure vs counseling; naltrexon vs. placebo
- Norman, niet gepubl. N=29 coping skills Seeking Safety vs 12-stappen behandeling
- Sannibale 2013 N=62 geïntegreerde trauma-focused exposure plus CGT gericht op PTSS en alcoholstoornis vs CGT gericht op alcoholstoornis
- Zlotnick 2009 N=49 12-stappen behandeling plus coping skills Seeking Safety vs alleen 12-stappen behandeling

Het risico op bias in de zes alcoholstudies werd door de onderzoekers als laag beoordeeld in twee trials; onduidelijk in één trial en hoog in drie trials. In drie van de zes alcoholstudies namen minder dan 50 patiënten deel. In de meta-analyse van de effecten werd geen onderscheid gemaakt tussen de trials bij patiënten met een alcoholstoornis en degenen met een drugsstoornis. Wij bespreken de alcoholstudies daarom apart.

In paragraaf 5.10 van deze richtlijn is reeds ingegaan op acceptance and commitment therapie (ACT) bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en (een) comorbide psychische stoornis(sen), waaronder depressie, angst en PTSS. Wij concludeerden dat er geen bewijs van voldoende kwaliteit is om een uitspraak te doen over de effectiviteit van ACT bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

Aanvullende literatuurstudie

In onze aanvullende literatuurstudie vonden wij twee gerandomiseerde trials die voldeden aan onze selectiecriteria en na de meta-analyse van Roberts et al. (2016) waren verschenen.

- Norman 2019 N=119 geïntegreerde trauma-focused exposure plus CGT gericht op alcoholstoornis vs coping skills Seeking Safety
- Back 2019 N=81 geïntegreerde trauma-focused exposure plus CGT gericht op alcoholstoornis vs CGT-terugvalpreventie gericht op alcoholstoornis

In de kleinschalige trial van Coffey et al. (2006) was trauma-focused exposure behandeling bij degenen die de behandeling afmaakten (17 van de 31 patiënten) geassocieerd met een significante afname van PTSS-symptomen in vergelijking met een relaxatie-interventie (d= -1.38 [groot effect]; 95%-CI: -2.47 – -0.29). In dit onderzoek werden geen alcoholuitkomsten gerapporteerd.

Coffey et al. (2016) vonden op geen van de meetmomenten een significant effect van traumagerichte exposurebehandeling ten opzichte van een gezondheidseducatie-interventie op het alcoholgebruik. Wel vonden zij een significant effect van exposure op de ernst van de PTSS (d=-0.59 [medium effect]; 95%-CI: -0.98 – -0.20).

In de eerder besproken studie van Foa et al. (2013) had trauma-focused exposure in vergelijking met counseling geen significant effect op het alcoholgebruik aan het eind van de behandeling. Wel was exposure geassocieerd met minder terugval in drinken in de 6-maanden follow-up (p=0.01; d=0.41 [klein effect]). De (aanzienlijke) afname in PTSS-symptomen gedurende de behandeling verschilde niet significant tussen de behandelgroepen.

In de niet-gepubliceerde kleine (N=29) studie van Norman et al. (2007) was Seeking Safety gericht op traumacoping ten opzichte van 12-stappen behandeling geassocieerd met minder alcoholgebruik (d=-1.06 [groot effect]; 95%-CI: -1.91 – -0.22). Er was geen effect op de PTSS.

Sannibale et al. (2013) vonden in de vergelijking van een geïntegreerde exposurebehandeling plus CGT gericht op de PTSS en alcoholstoornis ten opzichte van alleen CGT gericht op de alcoholstoornis geen significant effect op de twee primaire alcohol uitkomstmaten (hoeveelheid alcohol per drinkdag en percentage alcoholabstinente dagen) en de primaire PTSS-maat (ernst PTSS-symptomen).

In de trial van Zlotnick et al. (2009) had de cognitieve gedragsbehandeling Seeking Safety in aanvulling op de standaardbehandeling bij gedetineerde vrouwen geen meerwaarde in het verminderen van de ernst van het alcoholgebruik of de PTSS-symptomen ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

Norman et al. (2019) vergeleken 12-16 sessies geïntegreerde exposurebehandeling plus CGT-terugvalpreventie gericht op zowel de PTSS als de alcoholstoornis ('COPE') met geïntegreerde CGT voor PTSS en alcoholstoornis zonder exposure ('Seeking Safety') bij 119 alcoholafhankelijke veteranen. PTSS-symptomen namen sterker af in de exposureconditie dan in de Seeking Safety controleconditie (d=0.41 [klein effect]; p=0.002), maar op de alcohol uitkomstmaten (primair: *heavy drinking days*) werd geen significant verschil gevonden.

Back et al. (2019) vergeleken dezelfde geïntegreerde 'COPE' exposurebehandeling gericht op zowel PTSS als het middelengebruik met een CGT-terugvalpreventie uitsluitend gericht op de middelenstoornis (waarvan 90% stoornis in alcoholgebruik) bij 81 veteranen. Vergelijkbaar met de vorige studie was de exposurebehandeling ten opzichte van de controlebehandeling geassocieerd met een sterkere afname van de PTSS-symptomen (d=1.4 [groot effect]; p<0.001) maar werden geen significante verschillen gevonden op de alcohol uitkomstmaten.

Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis

Farmacologische behandeling

De tot dusverre enige gerandomiseerde trial naar farmacologische behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) is uitgevoerd door Wilens et al. (2008). Volwassen patiënten met alcoholmisbruik of -afhankelijkheid en ADHD (N=142) ontvingen 12 weken atomoxetine of placebo. Andere farmacologische of psychologische behandelingen werden niet aangeboden, maar deelname aan een twaalfstappenbehandeling was toegestaan. Atomoxetine had ten opzichte van placebo geen significant effect op de alcohol uitkomstmaten (waaronder *time to relapse of heavy drinking*), maar was wél geassocieerd met een significant gunstig effect op de ADHD-symptomen. Deze bevinding komt overeen met de conclusie in de meta-analyse van 13 gerandomiseerde trials van Cunill et al. (2015): farmacotherapie van ADHD bij patiënten met een comorbide middelenstoornis en ADHD heeft gemiddeld een (klein) gunstig effect op de ADHD-symptomen maar geen effect op het middelengebruik of abstinentie.

Psychologische behandeling

Meta-analyse

Er zijn geen meta-analyses uitgevoerd naar de effectiviteit van psychologische behandelingen bij patiënten met een middelenstoornis en comorbide ADHD. In twee systematische reviews die uitgevoerd werden in het kader van de ontwikkeling van een consensus statement over de diagnostiek en behandeling van patiënten met een middelenstoornis en comorbide ADHD, vonden de onderzoekers geen gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van psychologische behandeling van patiënten met specifiek een stoornis in alcoholgebruik en comorbide ADHD bij volwassenen (Crunelle et al., 2018) of adolescenten (Özgen et al., 2021).

Aanvullende literatuurstudie

In een aanvullende literatuurstudie vonden wij één relevante gerandomiseerde trial. In de trial uitgevoerd door van Emmerik-van Oortmerssen et al. (2019) bij 119 volwassen patiënten met een stoornis in middelengebruik had geïntegreerde CGT/MGV gericht op zowel de middelenstoornis (48% primair alcohol) als de ADHD ten opzichte van CGT alleen gericht op middelengebruik een gunstig (aanvullend) effect op de ADHD-symptomen (d=0.34 [klein effect]; p=0.03), maar geen significant (aanvullend) effect op het middelengebruik.

Psychotische stoornissen

Farmacologische behandeling

Meta-analyse

Krause et al. (2019) verrichtten een meta-analyse van RCTs naar de farmacologische behandeling met antipsychotica van patiënten met schizofrenie en een comorbide middelenstoornis. Er werden 19 trials

geïncludeerd, waarvan slechts één bij patiënten met een comorbide alcoholstoornis (Green et al., 2015). In deze trial (N=95) werd geen verschil gevonden van 6 maanden orale kortwerkende versus injecteerbare langwerkende risperidon op de primaire – *heavy drinking days* – of secundaire alcoholuitkomstmaat.

Aanvullende literatuurstudie

Voor het opsporen van gerandomiseerde trials naar de effectiviteit van antipsychotica bij patiënten met een comorbide stoornis in alcoholgebruik en psychotische stoornis maakten wij verder nog gebruik van de systematische reviews van Arranz et al. (2018) en Campbell et al. (2021). In de review van Arranz et al. (2018) werd specifiek ingegaan op de effectiviteit van clozapine bij patiënten met een psychotische stoornis en een comorbide middelenstoornis. In deze review konden slechts drie RCTs geïncludeerd worden, waarvan er geen betrekking had op patiënten met een comorbide stoornis in alcoholgebruik. Ook in de review van Campell et al. (2021) werden geen gerandomiseerde studies gevonden die specifiek betrekking hadden op patiënten met een comorbide stoornis in alcoholgebruik. Wel vonden wij enkele relevante secundaire analyses in twee grootschalige trials naar de effectiviteit van antipsychotica.

In de CATIE-trial (*Clinical Antipsychotics Trial of Intervention Effectiveness*; N=1432; olanzapine vs risperidon vs quetiapine vs ziprasidone vs perphenazine; Swartz et al., 2008) en in de EUFEST-trial (*European First Episode Schizophrenia Trial*; N=498; haloperidol vs amisulpride vs olanzapine vs quetiapine vs ziprasidone; Wobrock et al., 2013) verschilde de effectiviteit van de behandeling met de verschillende antipsychotica in het verminderen van de psychotische symptomen niet of nauwelijks tussen patiënten met of zonder comorbide middelengebruik (Swartz et al., 2008) of met of zonder een comorbide middelenstoornis (Wobrock et al., 2013). In de CATIE-trial verschilde ook de afname in het alcoholgebruik en het percentage patiënten met alcoholmisbruik gedurende de 18-maanden follow-up niet tussen de onderzochte antipsychotica (Mohamed et al., 2015). Ook in post-hoc analyses van de EUFEST-trial verschilden de klinische uitkomsten (waaronder PANSS-positieve en -negatieve subschaal) niet tussen de patiënten met of zonder een comorbide stoornis in alcoholgebruik (Wobrock et al., 2013).

Medicatie gericht op de alcoholstoornis

Archibald et al. (2019) vonden in hun review van farmacologische behandelingen twee kleine gerandomiseerde trials bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis en een comorbide alcoholstoornis. In de studie (N=31) van Petrakis et al. (2004) was naltrexon ten opzichte van placebo – beide als toevoeging op voorgeschreven antipsychotica – geassocieerd met significant minder drinkdagen en *heavy drinking* dagen. Naltrexon had geen effect op de psychotische symptomen. Ralevski et al. (2011) vonden bij 23 alcoholafhankelijke patiënten geen effect van acamprosaat ten opzichte van placebo op abstinentie, reductie in drinken of psychotische symptomen.

In een vervolgpublicatie van een eerdergenoemde gerandomiseerde studie met vier behandelgroepen – naltrexon, disulfiram, de combinatie van beide of placebo (zie paragraaf 8.1.1; Petrakis et al., 2005) – onderzochten Petrakis et al. (2006b) een subgroep van 66 patiënten met een comorbide alcohol- en psychosespectrum stoornis. Patiënten in deze subgroep hadden tijdens de behandeling significant meer alcoholabstinente dagen (p=0.01) en minder *heavy drinking* dagen (p=0.02) in de drie actieve medicatiegroepen dan in de placebogroep. De drie actieve medicaties verschilden onderling niet in effectiviteit. Evenmin verschilden de vier medicatiegroepen op de psychose-gerelateerde uitkomstmaten.

Tot slot vonden wij een dubbelblinde RCT van Brunette et al. (2020) naar de effectiviteit van de mu-opioid receptor antagonist samidorphan (3-carboxamido-4-hydroxynaltrexon) versus placebo, beide als toevoeging op olanzapine, bij 234 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide psychotische stoornis. Samidorphan was niet effectiever dan placebo in het reduceren van *heavy drinking days* en op psychose-gerelateerde uitkomstmaten.

Psychologische behandeling

Meta-analyses

In 2019 verscheen een update van de Cochrane review en meta-analyse (Hunt et al., 2013) naar de effectiviteit van psychosociale interventies bij patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening (*'severe mental illness'*: voornamelijk schizofrenie/psychotische stoornis en bipolaire stoornis) en een comorbide middelenstoornis (Hunt er al., 2019). In vrijwel alle 41 geïncludeerde trials (4024 deelnemers) ging het om patiëntpopulaties met gemengd gebruik van alcohol en andere middelen, waaronder cannabis, cocaïne, amfetamine en opiaten, en in de analyses werd geen onderscheid gemaakt tussen personen met een stoornis in het gebruik van alcohol of andere middelen. Hunt et al. (2019) vergeleken de effectiviteit van de volgende zeven typen psychosociale interventies ten opzichte van de standaardbehandeling (treatment as usual/routine care):

(1) Geïntegreerde 'dubbele diagnose' behandeling, gericht op zowel de stoornis in middelengebruik als comorbide psychische stoornis, aangeboden vanuit één behandelteam of afdeling, en inclusief *Assertive Community Treatment* (ACT). In de Engelstalige literatuur wordt veelal gesproken van *integrated dual disorder treatment* (IDDT; Dom et al., 2013; Neven et al., 2018).

(2) Niet-geïntegreerde behandeling met dezelfde componenten als bij (1), maar de behandeling wordt niet door één behandelteam en zonder ACT aangeboden, en/of intensieve case-management.

(3) Relatief kort durende behandelingen gericht op (voornamelijk) het middelengebruik:
(3a) cognitieve gedragstherapie; (3b) motiverende gespreksvoering; (3c) gecombineerde CGT plus MGV; (3d) contingentie management; en (3e) sociale vaardigheidstraining.

Op geen van de uitkomstmaten – vroegtijdig vertrek uit behandeling; verandering in middelengebruik; aantal hospitalisaties; geestelijke gezondheidstoestand; sociaal functioneren; globaal functioneren; kwaliteit van leven; en sterfte – werd een significant verschil ten opzichte van de standaardbehandeling gevonden. De kwaliteit van de evidentie (GRADE) werd voor nagenoeg alle uitkomsten uit de meta-analyse als laag of zeer laag beoordeeld. Op grond van de bevindingen concludeerden de auteurs dat er momenteel geen evidentie van voldoende kwaliteit is om één of meer van de onderzochte specifieke psychosociale interventies aan te bevelen ten opzichte van de gebruikelijke standaardbehandeling bij patiënten met een psychotische stoornis en comorbide middelenstoornis.

Persoonlijkheidsstoornissen

Farmacologische behandeling

Meta-analyse

Farmacologische behandeling bij persoonlijkheidsstoornissen is niet primair gericht op de persoonlijkheidsstoornis zélf, maar op het verminderen van vaak voorkomende gerelateerde klachten en symptomen, dan wel voor de behandeling van comorbide andere psychische stoornissen (Herziene Multidisciplinaire richtlijn persoonlijkheidsstoornissen. Commentaarversie, april 2021). Er zijn momenteel geen meta-analyses uitgevoerd specifiek naar de effectiviteit van farmacologische behandelingen van patiënten met een persoonlijkheidsstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol (of andere drugs). Wél vonden wij een systematische review en meta-analyse van Newton-Howes (2017) waarin onderzocht werd of uitkomsten van (farmacologische/psychologische) behandeling van een alcoholstoornis verschilden tussen patiënten met en zonder een comorbide persoonlijkheidsstoornis.

In de review waren zowel cohortstudies (N=13) als gecontroleerde studies (N=9) opgenomen, en slechts vijf studies, bij in totaal 869 patiënten, hadden betrekking op farmacotherapie gericht op de alcoholstoornis, met als medicaties: disulfiram/naltrexon (Ralevski et al., 2007); baclofen (Rolland et al., 2015); natriumoxybaat (Caputo et al., 2011); en – gericht op de alcoholstoornis en/of negatief affect – bromocryptine/nortriptyline (Powell et al., 1995) en citalopram (Charney et al., 2015). Vanwege de grote verschillen in onderzoeksopzet en uitkomstmaten konden de studies niet geïncludeerd worden in de meta-analyse. In drie van de vijf studies was de aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis niet geassocieerd met slechtere alcohol-gerelateerde behandeluitkomsten. In de studie van Charney et al. (2015) was bij patiënten met enigerlei persoonlijkheidsstoornis (47% van de onderzoeksgroep) sprake van slechtere alcoholuitkomsten. Dit was eveneens het geval in de subgroep patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis in de case-control studie van Rolland et al. (2015), maar deze subgroep bestond uit slechts 23 patiënten (11% van de onderzoeksgroep). De methodologische kwaliteit werd door de onderzoekers bij alle studies als laag of zeer laag beoordeeld. Tot slot is opvallend dat in het tot dusverre verrichte onderzoek nauwelijks of geen gebruik is gemaakt van de voor een stoornis in alcoholgebruik geregistreerde medicaties.

Psychologische behandeling

Meta-analyse

Wij vonden geen meta-analyses naar de effectiviteit van psychosociale behandelingen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (of andere drugs) en een comorbide persoonlijkheidsstoornis. In de hierboven genoemde systematische review van Newton-Howes et al. (2017) hadden 17 studies, bij in totaal 3756 patiënten, betrekking op een (vaak niet nader gespecificeerde) psychosociale behandeling van een stoornis in alcoholgebruik, waarvan 12 cohortstudies en vijf gecontroleerde studies. In slechts drie van de 17 studies was de aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis gerelateerd aan ongunstiger alcoholuitkomsten (Kranzler et al., 1996; Krampe et al., 2006; Zikos et al., 2010), en in twee studies waren de resultaten niet eenduidig (Poldrugo & Forti, 1988; Hunter-Reel et al., 2014). In de overige 12 studies was consistent sprake

van vergelijkbare alcoholgerelateerde behandelresultaten tussen de patiënten met of zonder bijkomende persoonlijkheidsstoornis. Evenals die voor farmacotherapie, werd de methodologische kwaliteit van alle studies naar psychosociale behandeling als laag of zeer laag beoordeeld.

Bij stoornissen in het gebruik van middelen is de prevalentie van vooral een comorbide borderline persoonlijkheidsstoornis hoog (Helle et al., 2019). Voor het opsporen van gerandomiseerde studies naar de psychosociale behandeling van specifiek een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide borderline persoonlijkheidsstoornis maakten wij gebruik van de systematische review van Lee et al. (2015). In deze review waren 10 publicaties van acht gerandomiseerde trials geïncludeerd, waarbij de behandeling bestond uit dialectische gedragstherapie (DBT; vier trials), dual-focused schema therapie (DFST; drie trials) en dynamische deconstructieve psychotherapie (DDP; één trial). In de trials naar DBT en DFST had de stoornis in middelengebruik betrekking op opioïden of meerdere middelen. Alleen de trial naar DDP had betrekking op patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis en een comorbide stoornis in alcoholgebruik (N=30) (Gregory et al., 2008, 2009, 2010). Na 12 maanden behandeling en op 30-maanden follow-up werden op de alcoholuitkomsten geen significante verschillen gevonden tussen de DDP-behandelconditie en de *community care* controlebehandeling. Vanwege de kleine omvang en lage methodologische kwaliteit van dit onderzoek, wordt deze studie hier niet verder besproken.

Aanvullende literatuurstudie
Na het verschijnen van de review van Lee et al. (2015) vonden wij één gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van mentalisatiebevorderende therapie (MBT) bij 46 patiënten met een BPD en een comorbide middelenstoornis, waarvan 46% met een stoornis in alcoholgebruik (Philips et al., 2018). De effectiviteit van MBT in aanvulling op de (niet nader gespecificeerde) standaard verslavingsbehandeling verschilde op geen van de alcohol- of BPD-gerelateerde uitkomstmaten van die van alleen de verslavingsbehandeling. De in Nederland ontwikkelde en veel toegepaste generieke behandeling *Guideline-informed treatment for personality disorders* (GIT-PD) is nog nauwelijks op effectiviteit onderzocht en bij patiënten met een persoonlijkheidsstoornis en een comorbide stoornis in alcoholgebruik heeft nog geen (al dan niet gecontroleerd) onderzoek plaatsgevonden (Hutsebaut et al., 2020).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Referenties Farmacologische behandeling comorbide depressieve stoornis
Adamson, S. J., Sellman, J. D., Foulds, J. A., Frampton, C. M., Deering, D., Dunn., A, et al. (2015). A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression. Journal of Clinical Psychopharmacology, 35(2):143-149.
Agabio, R., Trogu, E., Pani, P. P. (2018). Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD008581.
Altamura, A. C., Mauri, M. C., Girardi, T., Panetta, B. (1990). Alcoholism and depression: a placebo-controlled study with

viloxazine. International Journal of Clinical Pharmacology Research, 10(5), 293-298.
Altintoprak, A. E., Zorlu, N., Coskunol, H., Akdeniz, F., Kitapcioglu, G. (2008). Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: a randomized, double-blind study. Human Psychopharmacology, 23(4), 313-319.
Butterworth, A. T., Watts, R.D. (1971a). Treatment of hospitalized alcoholics with doxepin and diazepam. A controlled study. Quarterly Journal of Studies on Alcohol, 32(1), 78-81.
Butterworth, A. T. (1971b). Depression associated with alcohol withdrawal. Imipramine therapy compared with placebo. Quarterly Journal of Studies on Alcohol, 32(2), 343-348.
Cocchi, R. (1997). Paroxetine vs amitryptiline in depressed alcoholics. European Neuropsychopharmacology, 7(Suppl 2):S254.
Cornelius, J. R., Salloum, I. M., Ehler, J. G., Jarrett, P.J. , Cornelius, M. D., Perel, J. M., et al. (1997). Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. Archives of General Psychiatry, 54(8), 700-705.
Cornelius, J. R., Bukstein, O. G., Wood, D. S., Kirisci, L., Douaihy, A., Clark, D. B. (2009). Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder. Addictive Behaviors, 24, 905-909.
Cornelius, J. R., Chung, T., Douaihy, A. B., Kirisci, L., Glance, J., Kmiec, J., et al. (2016). Mirtazapine in comorbid major depression and an alcohol use disorder: a double-blind placebo-controlled pilot trial. Psychiatry Research, 242, 326-330.
Findling, R. L., Pagano, M. E., McNamara, N. K., Stansbrey, R. J., Faber, J. E., Linger, J., Demeter, C. A., Bedoya, D., Reed, M. D. (2009). The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: a pilot randomized placebo-controlled trial. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 3, 11. doi: 10.1186/1753-2000-3-11.
Gallant, D. M., Bishop, M. P., Guerrero-Figueroa, R., Selby, M., Phillips, R. (1969a). Doxepin versus diazepam: a controlled evaluation in 100 chronic alcoholic patients. Journal of Clinical Pharmacology and New Drugs, 9(1), 57-65.
Gual, A., Balcells, M., Torres, M., Madrigal, M., Diez, T., Serrano, L. (2003). Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: a randomized controlled trial. Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 38(6), 619-625.
Habrat, B., Zaloga, B. (2006). A double-blind controlled study of the efficacy and acceptability of tianeptine in comparison with fluvoxamine in the treatment of depressed alcoholic patients. Psychiatria Polska, 40(3), 579-597.
Hernandez-Avila, C. A., Modesto-Lowe, V., Feinn, R., Kranzler, H. R. (2004). Nefazodone treatment of comorbid alcohol dependence and major depression. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 28(3), 433-340.
Kranzler, H. R., Mueller, T., Cornelius, J., Pettinati, H. M., Moak, D., Martin, P. R., et al. (2006). Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. Journal ofClinical Psychopharmacology, 26(1), 13-20.
Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Ivanov. V. B., Krandashova, G. F., Lapin, I. P., Grinenko, A., et al. (1993. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients.Drug and Alcohol Dependence, 33(2), 157-163.
Krupitsky, E., Yerish, S., Kiselev, A. (2012). Clinical trial of escitalopram for alcoholism comorbid with affective disorders. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 36;297A.
Liappas, J., Paparrigopoulos, T., Tzavellas, E., Rabavilas, A. (2005). Mirtazapine and venlafaxine in the management of collateral psychopathology during alcohol detoxification. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 29(1), 55-60.
Lôo, H., Malka, R., Defrance, R., Barrucand, D., Benard, J. Y., Niox-Rivière, H., et al. (1988). Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. Neuropsychobiology, 19(2),79-85.
Mason. B. J., Kocsis. J. H., Ritvo, E. C., Cutler, R. B. (1996). A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. JAMA, 275(10),761-767.
McGrath, P. J., Nunes, E. V., Stewart, J. W., Goldman, D., Agosti, V., Ocepek-Welikson, K., et al. (1996). Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: a placebo-controlled clinical trial. Archives of General Psychiatry, 53(3), 232-240.
McLean, P. C., Ancill, R. J., Szulecka, T. K. (1986). Mianserin in the treatment of depressive symptoms in alcoholics. A double-blind placebo-controlled study using a computer delivered self-rating scale. Psychiatria Polska, 20(6), 417-427.
Moak, D. H., Anton, R. F., Latham, P. K., Voronin, K. E., Waid, R. L., Durazo-Arvizu, R. (2003). Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 23(6),553-562.
Muhonen, L. H., Lönnqvist, J., Juva, K., Alho, H. (2008). Doubleblind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. Journal of Clinical Psychiatry, 69(3), 392-

399.
Nunes, E. V., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., Stewart, J. P., Harrison, W., Tricamo, E., et al. (1993). Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. American Journal of Psychiatry, 150(6),963-965.
Oslin, D. W. (2005). Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. Am J Geriatr Psychiatry, 13(6), 491-500.
Petrakis, I. L., Poling, J., Levinson, C., Nich, C., Caroll, K., Rounsaville, B., VA New England VISN I MIRECC study group (2005). Naltrexon and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. Biol Psychiatry, 57, 1128-1137.
Petrakis, I., Ralevski, E., Nich, C., et al. (2007). Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. J Clin Psychopharmacol 27(2),160-165.
Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Luck, G., Kranzler, H. R., Rukstalis, M. R., Cnaan, A. (2001). Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. Journal of Clinical Psychopharmacology, 21(2), 143-153.
Pettinati, H. M., Oslin, D. W., Kampman, K. M., Dundon, W. D., Xie, H., Gallis, T. L., et al. (2010). A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. American Journal of Psychiatry, 167(6), 668-675.
Roy, A. (1998). Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. Biological Psychiatry, 44(7), 633-637.
Roy-Byrne, P. P., Pages, K. P., Russo, J. E., Jaffe, C., Blume AW, Kingsley, E., et al. (2000). Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: a double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 20(2),129-136.
Witte, J., Bentley, K., Evins, A. E., et al. (2012). A randomized, controlled, pilot study of acamprosate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder. J Clin Psychopharmacol, 32(6), 787-796.
Referenties Psychologische behandeling comorbide depressieve stoornis
Agyapong, V. I., McLoughlin, D. M., Farren, C. K. (2013). Six-months outcomes of a randomised trial of supportive text messaging for depression and comorbid alcohol use disorder. J Affect Disord, 151, 100-104.
Baker, A. L., Kavanagh, D. J., Kay-Lambkin, F. J., Hunt, S. A., Lewin, T. J., Carr, V. J. et al. (2010). Randomized controlled trial of cognitivebehavioural therapy for coexisting depression and alcohol problems: short-term outcome. Addiction, 10, 87-99.
Battersby, M. W., Beattie. J., Pols, R. G., Smith, D. P., Condon, J., Blunden, S. (2013). A randomised controlled trial of the Flinders Program of chronic condition management in Vietnam veterans with co-morbid alcohol misuse, and psychiatric and medical conditions. Aust NZ J Psychiatry, 47, 451-462.
Baumgartner, C., Schaub, M. P., Wenger, A., Malischnig, D., Augsburger, M., Lehr, D., et al. (2021). "Take care of you" Efficacy of integrated, minimal-guidance, internet-based self-help for reducing co-occurring alcohol misuse and depression symptoms in adults: Results of a three-arm randomized controlled trial. Drug and Alcohol Dependence, 225. doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108806.
Brown, R. A., Evans, D. M., Miller, I.W., Burgess, E. S., Mueller T. I. (1997). Cognitivebehavioral treatment for depression in alcoholism. J Consult Clin Psychol 65, 715-726.
Brown, S. A., Glasner-Edwards, S. V., Tate, S. R., McQuaid, J. R., Chalekian, J., Granholm, E. (2006). Integrated cognitive behavioral therapy versus twelve-step facilitation therapy for substance-dependent adults with depressive disorders. J Psychoact Drugs 38, 449-460.
Brown, R. A., Ramsey, S. E., Kahler, C.W., Palm, K. M., Monti, P. M., Abrams D. et al. (2011). A randomized controlled trial of cognitive-behavioral treatment for depression versus relaxation training for alcohol-dependent individuals with elevated depressive symptoms. J Stud Alcohol Drugs, 72, 286-296.
Deady, M., Mills, K. L., Teesson, M., Kay-Lambkin, F. (2016). An online intervention for co-occurring depression and problematic alcohol use in young people: primary outcomes from a randomized controlled trial. J. Med. Internet Res. 18, e71. doi.org/10.2196/jmir.5178.
Geisner, I. M., Varvil-Weld, L., Mittmann, A. J., Mallett, K., Turrisi, R. (2015). Brief web-based intervention for college students with comorbid risky alcohol use and depressed mood: Does it work and for whom? Addictive Behaviors, 42, 36-43.
Hides, L. M., Elkins, K. S., Scaffidi. A., Cotton, S. M., Carroll, S., Lubman, D. I. (2011). Does the addition of integrated cognitive behaviour therapy and motivational interviewing improve the outcomes of standard care for young people with comorbid depression and substance misuse? Med J Aust,195, S31-S37.

Hides, L., Quin, C., Stoyanov, S., Kavanagh, D., Baker, A. (2019). Psychosocial interventions for co-occurring depression and substance use disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No: CD009501.
Hunter, S. B., Watkins, K. E., Hepner, K. A., Paddock, S. M., Ewing, B. A., Osilla, K. C. et al. (2012). Treating depression and substance use: a randomized controlled trial. J Subst Abuse Treat, 43, 137-151.
Kay-Lambkin, F. J., Baker, A. L., Lewin, T. J., Carr, V. J. (2009). Computer-based psychological treatment for comorbid depression and problematic alcohol and/or cannabis use: a randomized controlled trial of clinical efficacy. Addiction, 104, 378-388.
Kay-Lambkin, F. J., Baker, A. L., Kelly, B., Lewin, T. J. (2011). Clinician-assisted computerised versus therapist-delivered treatment for depressive and addictive disorders: a randomised controlled trial. Med J Aust, 195, S44-S50.
Lydecker, K. P., Tate S. R., Cummins K. M., McQuaid J., Granholm E., Brown S. A. (2010). Clinical outcomes of an integrated treatment for depression and substance use disorders. Psychol Addict Behav, 24, 453-465.
O'Reilly, H., Hagerty, A., O'Donnell, S., Farrell, A., Hartnett, D., Murphy, E., Kehoe, E., et al. (2019). Alcohol use disorder and comorbid depression: A randomized controlled trial investigating the effectiveness of supportive text messages in aiding recovery. Alcohol and Alcoholism, 2019. doi: 10.1093/agz060.
Riper, H., Andersson, G., Hunter, S. B., De Wit, J., Berking, M., Cuijpers, P. (2014). Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis. Addiction, 109, 394-406.
Schouten, M. J. E., Christ, C., Dekker, J. J. M., Riper, H., Goudriaan, A. E., Blankers, M. (2021). Digital interventions for people with co-occurring depression and problematic alcohol use: A systematic review and meta-analysis. Alcohol and Alcoholism, 2021. doi: 10.1093/alcalc/agaa147.
Watkins, K. E., Hunter, S. B., Hepner, K. A., Paddock, S. M., de la Cruz, E., Zhou A. J. et al. (2011). An effectiveness trial of group cognitive behavioral therapy for patients with persistent depressive symptoms in substance abuse treatment. Arch Gen Psychiatry, 68, 577-584.

Referenties Farmacologische behandeling comorbide bipolaire stoornis

Brown, E. S., Garza, M., Carmody, T. J. (2008). A randomized, double- blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. J Clin Psychiatry, 69(5), 701-705.
Brown, E. S., Carmody, T. J., Schmitz, J. M., et al. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res., 33(11), 1863-1869.
Brown, E. S., Davila, D., Nakamura, A., et al. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res., 38(7), 2113-2118.
Salloum, I. M., Cornelius, J. R., Daley, D. C., Kirisci, L., Himmelhoch, J. M., Thase, M. E. (2005). Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry, 62(1), 37-45.
Spijker, A. T., Van Zaane, J., Koenders, M. A., Kupka, R. W. (2018). Bipolaire stoornissen en alcoholafhankelijkheid; praktische aanbevelingen voor behandeling op basis van een systematische literatuurstudie. Tijdschrift voor Psychiatrie, 60(2), 87-95.
Stedman, M., Pettinati, H. M., Brown, E. S., Kotz, M., Calabrese, J. R., Raines, S. (2010). A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res, 34(10),1822-1831.
Stokes, P. R. A., Jokinen, T., Amawi, W., Qureshi, M., Ishrat Husain, M., Yatham, L. N., et al. (2020). Pharmacological Treatment of Mood Disorders and Comorbid Addictions: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie, 65(11), 749-769.
Sylvia, L. G., Gold, A. K., Stange, J. P., et al. (2016). A randomized, placebo-controlled proof-of-concept trial of adjunctive topiramate for alcohol use disorders in bipolar disorder. Am J Addict, 25(2), 94-98.
Tolliver, B. K., Desantis, S. M., Brown, D. G., Prisciandaro, J. J., Brady, K. T. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. Bipolar Disord, 14(1), 54-63.

Referenties Psychologische behandeling comorbide bipolaire stoornis

National Institute for Health and Care Excellence (2020). The NICE guideline on the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. Updated edition. National Collaborating Centre for Mental Health.

Trimbos-instituut (2015). Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. Derde, herziene versie. Utrecht: De Tijdstroom.
GGZ Standaarden (2017). Zorgstandaard Bipolaire stoornissen. Akwa GGZ.

Referenties Farmacologische behandeling comorbide angststoornis

Agabio, R., Baldwin, D. S., Amaro, H., Leggio, L. Sinclair, J. M. A. (2021).The influence of anxiety symptoms on clinical outcomes during baclofen treatment of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 125, 296-313.
Back, S. E., Jones, J. (2021). Treatment of co-occurring anxiety-related disorders and substance use disorders in adults. Download from www.uptodate.com, May 2021.
Book, S. W., Thomas, S. E., Randall, P. K., Randall, C. (2008). Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. Journal of Anxiety Disorders, 22(2),:310-318.
Brady, K. T., Sonne, S., Anton, R. F., Randall, C. L., Back, S. E., Simpson, K. (2005). Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 29(3), 395-401.
Gimeno, C., Dorado, M. L., Roncero, C., Szerman, N., Vega, P., Balanzá-Martínez, V., Alvarez, F. J. (2017). Treatment of comorbid alcohol dependence and anxiety disorder: Review of the scientific evidence and recommendations for treatment. Front Psychiatry, 8, 173. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00173.
Hobbs, J. D. J., Kushner, M. G., Lee, S. S., Reardon, S. M., Maurer, E. R. (2011). Meta-analysis of supplemental treatment for depressive and anxiety disorders in patients being treated for alcohol dependence. The American Journal on Addiction, 20, 319-329.
Ipser, J. C., Wilson, D., Akindipe, T. O., Sager, C., Stein, D. J. (2015). Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD007505.
Kranzler, H. R., Burleson, J. A., Del Boca, F. K., Babor, T. F., Korner, P., Brown, J., et al. (1994). Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. Archives of General Psychiatry, 51(9),720-731.
Malcolm, R., Anton, R. F., Randall, C. L., Johnston, A., Brady, K., Thevos, A. (1992). A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. Alcoholism, Clinical and Experimental Research,16(6),1007-1013.
Minozzi, S., Saulle, R., & Rösner, S. (2018). Baclofen for alcohol use disorder (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No: CD012557. doi:10.1002/14651858.
Morley, K. C., Baillie, A., Leung, Sl., Addolorato, G, Leggio, L., Haber, P. S. (2014). Alcohol and Alcoholism, 49(6), 654-660.
Morley, K. C., Baillie A., Fraser, I., Furneaux-Bate, A., Dore, G., Roberts, M., Abdalla, A., Phung, N., Haber, P. S. (2018). Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The British Journal of Psychiatry. doi: 10.1192/bjp.2018.13.
Petrakis, I. L., Ralevski, E., Desai, N,, Trevisan, L., Gueorguieva, R., Rounsaville, B., Krystal, J. H. (2012). Noradrenergic vs serotonergic antidepressant with or without naltrexone for veterans with PTSD and comorbid alcohol dependence. Neuropsychopharmacology, 37, 996-1004.
Randall, C. L., Johnson, M. R., Thevos, A. K., Sonne, S. C., Thomas, S. E., Willard, S. L., et al. (2001a). Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. Depression and Anxiety, 14(4),255-62.
Rigal, L., Sidorkiewicz, S., Tréluyer, J., Perrodeau, E., Le Jeunne, C., Porcher, R., & Jaury, P. (2019). Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: a randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. Addiction, 115, 1265-1276. doi:10.1111/add.14927
Thomas, S. E., Randall,P. K., Book, S. W., Randall, C. L. (2008). A complex relationship between co-occurring social anxiety and alcohol use disorders: what effect does treating social anxiety have on drinking? Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 32(1),77-84.
Tollefson, G. D., Montague-Clouse, J., Tollefson, S. L. (1992). Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone). Journal of Clinical Psychopharmacology, 12(1), 19-26.

Referenties Psychologische behandeling comorbide angststoornis

Back, S. E., Jones, J. (2021). Treatment of co-occurring anxiety-related disorders and substance use disorders in adults. Download from www.uptodate.com, May 2021.
Bowen, R. C., D'Arcy, C, Keegan, D., Senthilselvan, A. (2000). A controlled trial of cognitive behavioral treatment of panic in alcoholic inpatients with comorbid panic disorder. Addictive Behaviors, 25(4), 593-597.
Kushner, M. G., Maurer, E. W., Thuras, P., Donahue, C., Frye, B., Menary, K. R., Hobbs, J., Haeny, A. M., & Van Demark, J.

(2013). Hybrid cognitive behavioral therapy versus relaxation training for co-occurring anxiety and alcohol disorder: A randomized clinical trial. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 81(3), 429-442.
Mehta, K., Hoadley, A., Ray, L. A., Kiluk, B. D., Carroll, K. M., Magill, M. (2021). Cognitive-behavioral interventions targeting alcohol or other drug use and co-occurring mental health disorders: a meta-analysis. Alcohol and Alcoholism, 2021, 1-10. DOI: 10.1093/alcalc/agab016.
Morley, K. C., Baillie, A., Leung, S., Sannibale, C., Teesson, M., Haber, P. S. (2016). Is specialized integrated treatment for comorbid anxiety, depression and alcohol dependence better than treatment as usual in a public hospital setting. Alcohol and alcoholism, 51(4), 402-409.
Randall, C. L., Thomas, S, Thevos, A. K. (2001b). Concurrent alcoholism and social anxiety disorder: A first step toward developing effective treatments. Alcohol Clin Exp Res, 25(2), 210-220.
Schadé, A., Marquenie, L. A., van Balkom, A. J. L. M., Koeter, M. W. J., de Beurs, E., van den Brink, W., van Dyck, R. (2005). The effectiveness of anxiety treatment on alcohol dependent patients with a comorbid phobic disorder: A randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res, 29(5), 794-800.
Stapinski, L. A., Sannibale, C., Subotic, M., Rapee, R. M., Teesson, M., Haber, P. S., & Baillie, A. J. (2021). Randomised controlled trial of integrated cognitive behavioural treatment and motivational enhancement for comorbid social anxiety and alcohol use disorders. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 55(2), 207-220.
Referenties Farmacologische behandeling comorbide PTSS
Batki, S. L., Pennington, D. L., Lasher, B., Neylan, T. C., Metzler, T., Waldrop, A., Delucchi, K., Herbst, E. (2014). Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial. Alcohol Clin Exp Res, 38, 2169-2177.
Brady, K. T., Sonne, S., Anton, R. F., Randall, C. L., Back, S. E., Simpson, K. (2005). Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. Alcohol Clin Exp Res, 29, 395-401.
Foa, E. B., Yusko, D. A., McLean, C. P., Suvak, M. K., Bux, D. A., Oslin, D., OBrien, C. P., et al. (2013). Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: a randomized clinical trial. JAMA, 310, 488-495.
Hien, D. A., Levin, F. R., Ruglass, L. M., Lopez-Castro, T., Papini, S., Hu, M. C., Cohen, L. R., Herron, A. (2015). Combining seeking safety with sertraline for PTSD and alcohol use disorders: a randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol, 83, 359-369.
Hoskins, M. D., Bridges, J., Sinnerton, R., Nakamura, A., Underwood, J. F. G., Slater, A., Lee, M. R. D., Clarke, L., Lewis, C., Roberts, N. P., Bisson, J. I. (2021). Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. European Journal of Psychotraumatology, 12(1), 1802920. Doi: 10.1080/20008198.2020.1802920.
Petrakis, I. L., Poling, J., Levinson, C., Nich, C., Carroll, K., Ralevski, E., Rounsaville, B. (2006). Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. Biol Psychiatry, 60,777-783.
Petrakis, I. L., Ralevski, E., Desai, N,, Trevisan, L., Gueorguieva, R., Rounsaville, B., Krystal, J. H. (2012). Noradrenergic vs serotonergic antidepressant with or without naltrexone for veterans with PTSD and comorbid alcohol dependence. Neuropsychopharmacology, 37, 996-1004.
Petrakis, I. L., Desai, N., Gueorguieva, R., Arias, A., OBrien, E., Jane, J. S., Sevarino, K., Southwick, S., Ralevski, E. (2016). Prazosin for veterans with posttraumatic stress disorder and comorbid alcohol dependence: a clinical trial. Alcohol Clin Exp Res, 40, 178-186.
Petrakis, I. L., Simpson, T. L. (2017). Posttraumatic Stress Disorder and Alcohol Use Disorder: A Critical Review of Pharmacologic Treatments. Alcohol Clin Exp Res, 41(2), 226-237.
Simpson, T. L., Malte, C. A., Dietel, B., Tell, D., Pocock, I., Lyons, R., Varon, D., Raskind, M., Saxon, A. J. (2015). A pilot trial of prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, for comorbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. Alcohol Clin Exp Res, 39, 808-817.
Taylor, M., Petrakis, I., Ralevski, E. (2016). Treatment of alcohol use disorder and co-occurring PTSD. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 42, 391-401.
Referenties Psychologische behandeling comorbide PTSS
Back, S. E., Killeen, T., Badour, C. L., Flanagan, J. C., Allan, N. P., Ana, E. S., et al. (2019). Concurrent treatment of substance use disorders and PTSD using prolonged exposure: a randomized clinical trial in military veterans. Addict Behav, 90, 369-377.

Castelnuovo, G., Fernandez, I., & Amann, B. L. (2019). Editorial: Present and Future of EMDR in Clinical Psychology and Psychotherapy. Frontiers in Psychology, 10. doi:10.3389/fpsyg.2019.02185
Coffey, S. F., Stasiewicz, P. R., Hughes, P. M., & Brimo, M. L. (2006). Trauma-focused imaginal exposure for individuals with comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Revealing mechanisms of alcohol craving in a cue reactivity paradigm. Psychology of Addictive Behaviors, 20(4), 425-435.
Coffey, S. F., Schumacher, J. A., Nosen, E., Littlefield, A. K., Henslee, A. M., Lappen, A., & Stasiewicz, P. R. (2016). Trauma-focused exposure therapy for chronic posttraumatic stress disorder in alcohol and drug dependent patients: A randomized controlled trial. Psychology of Addictive Behaviors, 30(7), 778-790.
Foa, E. B., Yusko, D. A., McLean, C. P., Suvak, M. K., Bux, D. A., Oslin, D., et al. (2013). Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: A randomized clinical trial. Journal of the American Medical Association, 310(5), 488-495.
Norman S. (unpublished). Alcohol use disorders (AUDs) and post-traumatic stress disorder (PTSD) treatment for victims of partner violence. Clinical Trials Unpublished. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607412 2007.
Norman, S. B., Trim, R., Haller, M., Davis, B. C., Myers, U. S., Colvonen, P. J., et al. (2019). Efficacy of integrated exposure therapy vs integrated coping skills therapy for comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol use disorder. JAMA Psychiatry, 76(8), 791-799.
Roberts, N. P., Roberts, P. A., Jones, N., Bisson, J. I. (2016). Psychological therapies for post-traumatic stress disorder and comorbid substance use disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD010204.
Sannibale, C., Teesson, M., Creamer, M., Sitharthan, T., Bryant, R. A., Sutherland, K., et al. (2013). Randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders. Addiction, 108(8), 1397-1410.
Zlotnick, C., Johnson, J., & Najavits, L. M. (2009). Randomized controlled pilot study of cognitive-behavioral therapy in a sample of incarcerated women with substance use disorder and PTSD. Behavior Therapy, 40(4), 325-336.
Referenties Farmacologische behandeling comorbide ADHD
Wilens, T. E., Adler, L. A., Weiss, M. D., Michelson, D., Ramsey, J. L., Moore, R. J., Renard, D., et al. (2008). Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. Drug and Alcohol Dependence, 96, 145-154.
Referenties Psychologische behandeling comorbide ADHD
Crunelle, C. L., Van den Brink, W., Moggi, F., Konstenius, M., Franck, J., Levin, F. R., Van de Glind, G., Demetrovics, Z., Coetzee, C., Luderere, M., Schellekens, A., ICASA consensus group, Matthys, F. (2018). International consensus statement on screening, diagnosis and treatment of substance use disorder patients with comorbid attention deficit/hyperactivity disorders. Eur Addict Res, 24, 43-51.
Özgen, H., Spijkerman, R., Noack, M., Holtmann, M., Schellekens, A., Dalsgaard, S., van den Brink, W., Hendriks, V. M. (2021). Treatment of adolescents with concurrent substance use disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review. J Clin Med, 10, 3908. doi.org/10.3390/jcm10173908.
Emmerik-van Oortmerssen, van, K., Vedel, E., Kramer, F. J., Blankers, M., Dekker, J. J. M., van den Brink, W., et al. (2019). Integrated cognitive behavioral therapy for ADHD in adult substance use disorder patients: Results of a randomized clinical trial. Drug Alcohol Depend, 197, 28-36.
Referenties Farmacologische behandeling comorbide psychotische stoornis
Archilbald, L., Brunette, M.F., Wallin, D.J., & Green, A.I. (2019). Alcohol use disorder and schizophrenia or schzoaffective disorder. Alcohol Res, 40(1):06. doi.org/10.35946/arcr.v40.1.06.
Arranz, B., Garriga, M., García-Rizo, C., San, L. (2018). Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. Eur Neuropsychopharmacol, 28(2), 227-242.
Brunette, M.F., Correll, C.U., O'Malley, S., Mc Donnell, D., Dipetrillo, L., Jiang, Y., et al. (2020). Olanzapine plus samidorphan (ALKS 3831) in schizophrenia and comorbid alcohol use disorder: a phase 2, randomized clinical trial. J Clin Psychiatry, 81(2), March/April 2020.
Campbell, E. C., Caroff, S. N., Mann, C. (2021). Pharmacotherapy for co-occurring schizophrenia and substance use disorder. Download from www.uptodate.com, May 2021.
Green, A.I., Brunette, M.F., Dawson, R., Buckley, P., Wallace, A.E., Hafez, H., Herz, M., Narasimhan, M., Noordsy, D.L., OKeefe, C., Sommi, R.W., Steinbook, R.M., Weeks, M. (2015). Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. J. Clin. Psychiatry doi:10.4088/JCP.13m08838

Green, A.I., Tohen, M.F., Hamer, R.M., Strakowski, S.M., Lieberman, J.A., Glick, I., Clark, W.S., Group, H.R. (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. Schizophr. Res. 66 (23), 125135.
Krause, M., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Gutsmiedl, K., & Leucht, S. (2019). Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharm. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105.
Mohamed, S., Rosenheck, R. A, Lin, H., Swartz, M., McEvoy, J., Stroup, S. (2015). Randomized trial of the effect of four second-generation antipsychotic on cigarette smoking, alcohol, and drug use in chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis, 2013, 486-492.
Petrakis, I. L., Nich, C., Ralevski, E. (2006b). Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: A review of phramcotherapeutic strategies and a report on the effectiviness of naltrexone and disulfiram. Schizophrenia Bulletin, 32(4), 644-654.
Petrakis, I.L., O'Malley, S., Rounsaville. B., Poling, J., McHugh-Strong, C., Krystal, J.H., VA Naltrexone Study Collaboration Group (2004). Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. Psychopharmacology, 172, 291-297.
Petrakis, I. L., Poling, J., Levinson, C., Nich, C., Caroll, K., Rounsaville, B., VA New England VISN I MIRECC study group (2005). Naltrexon and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. Biol Psychiatry, 57, 1128-1137.
Ralevski, E., O'Brien E, Jane, J.S., Dwan, R., Dean, E., Edens, E., et al. (2011). Treatment with acamprosaat in patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. Journal of Dual Diagnosis, 7(1-2), 64-73.
Swartz, M. S., Wagner, H. R., Swanson, J. W., Stroop, T. S., McEvoy, J. P., Reimherr, F., et al. (2008). The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: Results from the CATIE study. Schizophr Res, 100(1-3), 39-52.
Wobrock, T., Falka, P., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., Galderisi, S., Davidson, M., et al. (2013). Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: Effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. Schizophr Res, 147(1), 132-139.
Referenties Psychologische behandeling comorbide psychotische stoornis
Dom, G., Dijkhuizen, A., van der Hoorn, B., Kroon, H., Muusse, C., van Rooijen, S., Schoevers, R., van Wamel, A. (2013). Handboek dubbele diagnose. Utrecht: Uitgeverij De Tijdstroom.
Hunt, G. E., Siegfried, N., Brokke-Sumner, C., Cleary, M. (2019). Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD001088.
Neven, A., Kool, N., Bonebakker, A. E., Mulder, C. L. (2018). Geïntegreerd behandelen van patiënten met dubbele diagnose met integrated dual diagnosis treatment (IDDT): systematische literatuurstudie. Tijdschrift voor Psychiatrie, 60(4), 231-240.
Referenties Farmacologische behandeling comorbide persoonlijkheidsstoornis
Caputo, F., Francini, S., Brambilla, R., Vigna-Taglianti, F. Stoppo, M., Del Re, A., et al. (2011). Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients with and without psychiatric comorbidity. Eur Neuropsychopharmacol, 21, 450-456.
Charney, D. A., Heath, L. M., Zikos, E., Palacios-Boix, J., & Gill, K. J. (2015). Poorer drinking outcomes with citalopram treatment for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Clin Exp Res, 39(9), 1756-1765. Herziene Multidisciplinaire richtlijn persoonlijkheidsstoornissen. Commentaarversie, april 2021
Newton-Howes, G. M., Foulds, J. A., Guy, N. H., Boden, J. M., Mulder, R. T. (2017). Personality disorder and alcohol treatment outcome: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry, 211, 22-30.
Powell, B. J., Campbell, J L., Landon, J. F., Liskow, B. I., Thomas, H. M., Nickel, E. J., et al. (1995). A double-blind, placebo-controlled study of nortriptyline and bromocriptine in male alcoholics subtyped by comorbid psychiatric disorders. Alcoholism, 19, 462-468.
Ralevski, E., Ball, S., Nich, C., Limoncelli, D., Petrakis, I. (2007). The impact of personality disorders on alcohol-use outcomes in a pharmacotherapy trial for alcohol dependence and comorbid Axis I disorders. Am J Addict, 16, 443-449.
Rolland, B., Valin, T., Langlis, C., Auffret, M., Gautier, S., Deheul, S., et al. (2015). Safety and drinking outcomes among patients with comrobid alcohol dependence and borderline personality disorder treated with high-dose baclofen: a comparative cohort study. Int Clin Psychopharmacol, 30, 49-53.
Referenties Psychologische behandeling comorbide persoonlijkheidsstoornis
Booth, b. m., Yates, W. R., Petty, F., Brown, K. (1991). Patient factors predicting ealry alcohol-related readmissions for alcoholics: role of alcoholism severity and pschychiatric co-morbidity. J Stud Alcohol, 52, 37-43.

Bottlender, M., Bottlender, R., Scharfenberg, C. D., Soyka, M. (2002). Effectiveness of outpatient treatment for alcoholism-impact of personality disorders on course of treatment [in German] (2002). Psychother Psychosom Med Psychol, 53, 384-389.
Cacciola, J. S., Alterman, A. I., Rutherford, M. J., Snider, E. C. (1995). Treatment response of antisocial substance abusers. J Nerv Ment Dis, 183, 166-171.
Gregory, R. J., Chlebowski, S., Kang, D., Remen, A. L., Soderberg, M. G., Stepkovitch, J., et al. (2008). A controlled trial of psychodynamic psychotherapy for co-occurring borderline personality disorder and alcohol use disorder. Theor Res Pract Train, 45, 28-41.
Gregory, R. J., Remen, A. L., Soderberg, M., Ploutz-Snyder, R. J. (2009). A controlled trial of psychodynamic psychotherapy for co-occurring borderline personality disorder and alcohol use disorder: six-month outcome. J Am Psychoanal Assoc, 57, 199-205.
Gregory, R. J., DeLucia-Deranja, E. Mogle, J. A. (2010). Dynamic deconstructive psychotherapy versus optimized community care for borderline personality disorders: a 30-month follow-up. J Nerv Ment Dis, 198, 292-298.
Helle, A. C., Watts, A. L., Trull, T. J., Sher, K. J. (2019). Alcohol use disorder and antisocial and bordeline personality disorders. Alcohol Res., 40(1):05. doi.org/10.35946/arcr.v40.1.05.
Hunter-Reel, D., Epstein, E. E., McCrady, B., Eddie, D. (2014). Personality disorders and the prediction of alcohol use outcomes for women: dimensional versus categorical classiffication. Addict Res Theory, 22, 176-180.
Hutsebaut, J., Willemsen, E., Bachrach, N., & Van, H. (2020). Improving access to and effectiveness of mental health care for personality disorders: the guideline-informed treatment for personality disorders (GIT-PD) initiative in the Netherlands. Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation, 7(16). doi:10.1186/s40479-020-00133-7.
Kranzler, H. R., Del Boca, F. K., Rounsaville, B. J. (1996). Cormorbid psychiatric diagnosis predicts three-year outcomes in alcoholics: a porsttreatment natural history study. J Stud Alcohol, 57, 619-626.
Krampe, H., Wagner, T., Stawicki, S., Bartels, C., Aust, C., Kroener-Herwig, B., et al., (2006). Personality disorder and chronicity of addiction as independent outcome predictors in alcholism treatment. Psychiatr Serv, 57, 708-712.
Lee, N. K., Cameron, J., Jenner, L. (2015). A systematic review of interventions for co-occurring substance use and borderline personality disorders. Drug and Alcohol Review, 34, 663-672.
Longabaugh, R., Rubin, A., Malloy, P., Beattie, M., Clifford, P. R., Noel, N. (1994). Drinking outcomes of alcohol abusers diagnosed as antisocial personality disorder. Alcoholism, 18, 778-785.
Nace, E. P., Saxon, J. J., Shore, N. (1986). Borderline personality disorder and alcoholism treatment: a one-year follow-up study. J Stud Alcohol, 47, 196-200.
Newton-Howes, G. M., Foulds, J. A., Guy, N. H., Boden, J. M., Mulder, R. T. (2017). Personality disorder and alcohol treatment outcome: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry, 211, 22-30.
Nielsen, P. Rojskjaer, S., Hesse, M. (2007). Personality-guided treatment for alcohol dependence: a quasi-randomized experiment. Am J Addict, 16, 357-364.
Nordholm, D., Nielsen, B. (2007). Personality disorders among Danish alcoholics attending otupatient treatment. Eur Addict Res, 13, 222-229.
Philips, B., Wennberg, P., Konradsson, P., Franck, J. (2018). Mentalization-based treatment for concurrent borderline personality disorder and substance use disorder: A randomized feasibility study. Eur Addict Res, 24, 1-8. doi: 10.1159/000485564.
Poldrugo, R., Forti, B. (1988). Personality disorders and alcoholism treatment outcome. Drug Alcohol Depend, 21, 171-176.
Powell, B. J., Penick, E. C., Nickel, E. J., Liskow, B. I. Riesenmy, K. D., Campion, S. L., et al., (1992). Outcomes of co-morbid alcoholic men: a 1-year follow-up. Alcoholism, 16, 131-138.
Schuckitt, M. A., (1995). The clinical implications of prmary diagnostic groups among alcoholics. Arch Gen Psychiatry, 42, 1043-1049.
Tomasson, K., Vaglum, P. (1996). Psychopathology and alcohol consumption among treatment-seeking alcoholics: a prospective study. Addiction, 91, 1019-1030.
Verheul, R., Van den Brink, W., Koeter, M. W. J., Hartgers, C. (1999). Antisocial alcoholic patients show as much improvement at 14-month follow-up as non-antisocial alcoholic patients. Am J Addict, 8, 24-33.
Wolwer, W., Burtscheidt, W., Redner, C., Schwarz, R., Gaebel, W. (2001). Out-patient behaviour therapy in alcoholism: impact of personality disorders and cognitive impairments. Acta Psychiatr Scand, 103, 30-37.
Zikos, E., Gill, K. J., Charney, D. A. (2010). Personality disorders among alcoholic outpatients: Prevalence and course in

treatment. Can J Psychiatry, 55, 65-73.

Behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol bij patiënten met een stoornis in het gebruik van meerdere middelen

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van de behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol bij patiënten met een stoornis in het gebruik van meerdere middelen?

Aanbeveling

Bij patiënten met een SGA en comorbide andere stoornis in het gebruik van een middel dienen zowel de SGA als de comorbide stoornis in het gebruik van een ander middel conform de betreffende richtlijn behandeld te worden.

Overwegende dat bij patiënten met een SGA en een comorbide stoornis in het gebruik van een ander middel de behandeleffectiviteit in het algemeen lager is, adviseert de richtlijnwerkgroep een combinatie van psychologische en farmacologische interventies, met bijzondere aandacht voor contingentie management.

Bovengenoemde aanbevelingen gelden ook voor specifieke doelgroepen, zoals jeugd, ouderen en zwangeren.

Overwegingen

Behandelaars zijn van mening dat bij patiënten met een SGA en een comorbide stoornis in het gebruik van een ander middel op individuele basis moet worden bepaald of de verschillende middelen tegelijk kunnen worden gestaakt of dat ze na elkaar moeten worden afgebouwd en gestopt.
Kortwerkende middelen die naast alcohol worden gebruikt (bijvoorbeeld stimulantia en hallucinogenen) kunnen doorgaans zonder al te grote problemen tegelijk met alcoholgebruik worden gestaakt, waarna vervolgbehandeling kan plaatsvinden.

Middelen waarbij afbouw geïndiceerd is, zoals benzodiazepinen of opioïden, zullen vaak niet tegelijk met alcohol worden gestaakt. Doorgaans zal bij deze middelen eerst het alcoholgebruik worden afgebouwd/gestaakt alvorens de afbouw van de andere middelen in te zetten. Starten met aanvullende psychologische behandeling kan worden overwogen na het staken van de alcohol en tijdens de afbouw van het andere middel, mits een patiënt stabiel genoeg is om daarin actief te participeren. In sommige gevallen wordt met de start van de psychologische behandeling gewacht tot de patiënt abstinent is van beide/alle middelen. Op individuele basis wordt ingeschat wat effectief en haalbaar is voor de betreffende patiënt.

In de praktijk wordt bij patiënten met een SGA en een comorbide stoornis in het gebruik van een ander middel soms gebruik gemaakt van contingentie management (CM). De ervaring met CM bij de behandeling van een SGA en een comorbide stoornis in het gebruik van een ander middel is echter beperkt. Op basis van de literatuur en het effect van CM op een enkelvoudige stoornis in het gebruik van een middel is een positief resultaat bij gecombineerd middelengebruik wel te verwachten.
Bij patiënten met een SGA en een comorbide stoornis in het gebruik van een ander middel welke zucht ervaren naar alcohol wordt laagdrempelig een farmacologische behandeling aangeboden naast

psychologische behandeling. Dit geldt in het bijzonder bij een patiënt waarbij de anamnese aanwijzingen geeft voor het gebruik van alcohol in directe combinatie met een ander middel. Een voorbeeld hiervan is het gebruik van cocaïne. Hierbij is te verwachten dat het staken van het alcoholgebruik ook effect heeft op het stoppen of minderen van het gebruik van cocaïne. De kans op abstinent blijven van alcohol kan door een gecombineerde farmacologische en psychologische behandeling worden vergroot.

In de praktijk wordt bij patiënten met een gecombineerde stoornis in het gebruik van alcohol en opioïden soms gebruik gemaakt van de inzet van naltrexon of nalmefeen vanwege het gunstige effect op het staken van beide middelen. Hierbij dient de patiënt wel ten minste enkele dagen abstinent te zijn van de opioïden vanwege het risico op acute ontwenning en de patiënt moet gemotiveerd zijn/worden om beide middelen te staken. Bij patiënten met een opioïd-onderhoudsbehandeling wordt vanzelfsprekend geen gebruik gemaakt van naltrexon of nalmefeen en zal een keuze uit de andere medicijnen tegen de SGA moeten worden gemaakt, zoals acamprosaat of topiramaat. Baclofen en gebapentine zijn daarbij gecontra-indiceerd wegens het risico op ademdepressie en een fatale overdosis in combinatie met opioïden.

Bij een stoornis in het gebruik van GHB wordt baclofen regelmatig gebruikt als zuchtremmer, met wisselend effect. Zoals beschreven in hoofdstuk 4 kan baclofen worden overwogen bij een SGA. Bij een gecombineerde stoornis in het gebruik van GHB en alcohol is baclofen een theoretische optie gezien het potentieel gunstige effect ervan op beide stoornissen. Vanwege het sederende effect van baclofen, het risico op ademdepressie en coma bij gecombineerd gebruik van baclofen met alcohol en/of GHB en een potentieel risico op afhankelijkheid van baclofen zijn professionals in de praktijk vaak terughoudend met het voorschrijven van baclofen bij een gecombineerde SGA met een stoornis in het gebruik van GHB.

De laatste jaren is er veel aandacht voor het stoppen met roken in de zorg, inclusief de verslavingszorg. Volgens het Nationaal Preventieakkoord uit 2018 moeten alle zorginstellingen in 2025 rookvrij zijn, inclusief de GGZ en de verslavingszorg. Verslavingszorginstellingen aangesloten bij Verslavingskunde Nederland hebben uitgesproken om per 2021 al rookvrij te zijn. De meeste zorgprofessionals hebben de ervaring dat het gelijktijdig stoppen met gebruik van alcohol en tabak een gunstig effect heeft op het terugvalrisico in zowel gebruik van alcohol als tabak. Anderen zijn echter van mening dat het niet zinvol is om zowel de SGA als een stoornis in het gebruik van tabak tegelijkertijd te behandelen. De werkgroep is van mening dat de persoonlijke overtuiging van een professional echter geen reden mag zijn om bewezen effectieve stoppen-met-roken-zorg niet aan te bieden aan een patiënt met een SGA en een comorbide stoornis in het gebruik van tabak. Daarnaast is de werkroep van mening dat behandelaren zich dienen te committeren aan het rookvrij maken van de zorg, conform het Nationaal Preventieakkoord.

De meest patiënten met een SGA die ook roken hebben een wens om te stoppen met roken. Gelijktijdig stoppen met roken en drinken wordt echter niet door alle patiënten als haalbaar en/of noodzakelijk gezien. Roken wordt in veel zorgsectoren nog niet gezien als een “volwaardige” stoornis in het gebruik van een middel, dit maakt het moeilijk om roken samen met een andere stoornis in het gebruik van middelen te behandelen, waar dit bijvoorbeeld bij een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne wel het geval is.

Onderbouwing

Conclusies

Farmacologische behandelingen

Conclusies Comorbide stoornis in cocaïnegebruik

Er werden in totaal 9 gerandomiseerde studies gevonden naar de effectiviteit van farmacotherapie gericht op de alcoholstoornis bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en ook een stoornis in het gebruik van cocaïne. Zes van de 9 trials hadden betrekking op behandeling met naltrexon bij in totaal 783 patiënten (Kampman et al., 2015; Pettinati et al., 2008a, 2008b, 2014; Schmitz et al., 2004, 2009), 2 trials hadden betrekking op behandeling met disulfiram bij in totaal 330 patiënten (Pettinati et al., 2008a, Carroll et al. 1998; 2000) en in 1 trial werd de effectiviteit van topiramaat bij 170 patiënten onderzocht (Kampman et al., 2015). In geen van de 6 trials naar behandeling met naltrexon bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne, bleek naltrexon (50 - 150 mg/dag) als aanvulling op een psychologische interventie effectiever dan placebo in het bevorderen van abstinentie of verminderen van alcohol- en cocaïnegebruik. In sommige trials werden wel enkele positieve effecten gevonden op een secundaire uitkomstmaat of – op basis van een post-hoc analyse - voor een subgroep, maar de aanwijzingen zijn te beperkt en onvoldoende robuust om hier conclusies aan te verbinden.

Wat betreft de evidentie voor disulfiram bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en een comorbide stoornis in cocaïnegebruik, zijn de uitkomsten minder eenduidig. In de trial van Pettinati et al. (2008a) bleek er geen verschil op de primaire uitkomstmaten tussen patiënten die in aanvulling op CGT disulfiram (250mg/dag) (blind), naltrexon (100mg/dag), de combinatie disulfiram (250mg/dag) en naltrexon (100mg/dag) of placebo hadden ontvangen. In de studie van Carroll et al. (1998; 2000) werd wel een positief effect gevonden van disulfiram (250-500mg/dag) als aanvulling op cognitieve gedragstherapie (CGT), 12 stappen behandeling (12SF) of medicatiemanagement (MM), maar het drop-out percentage in deze studie was zeer hoog (65%) en de studie had een hoog risico op bias.
Tot slot vonden Kampman et al. (2015) geen effecten van topiramaat (330mg/dag) ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstmaten voor alcohol- en cocaïnegebruik.
Er zijn geen studies gevonden naar de effectiviteit van overige geregistreerde en 'tweedekeus' *off-label* medicijnen in het verminderen van alcoholgebruik (en in het verminderen van cocaïnegebruik) bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne.

Tot slot zijn er geen trials gevonden waarin de effectiviteit van farmacologische behandeling specifiek bij jongeren met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne is onderzocht.

Op basis van de gevonden literatuur worden de volgende conclusies getrokken:

Niveau 3
Het is waarschijnlijk dat naltrexon (50 - 150 mg/dag) als aanvulling op een psychologische behandeling niet effectief is in het verminderen van alcoholgebruik (en ook niet in het verminderen van cocaïnegebruik) bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne.

A2 Pettinati et al. (2014); Pettinati et al. (2008a)
B Pettinati et al. (2008a; 2008b); Kampman et al. (2015 – trial register); Schmitz et al. (2004; 2009).

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat disulfiram (250-500mg/dag) niet effectief is in het verminderen van alcoholgebruik (en ook niet in het verminderen van cocaïnegebruik) bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne.
A2 Pettinati et al. (2008a)
B Carroll et al. (1998, 2004)

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat topiramaat (300 mg/dag) als aanvulling op CGT niet effectief is in het verminderen van alcoholgebruik (en ook niet in het verminderen van cocaïnegebruik) bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne.
A2 Kampman et al. (2013)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van de overige geregistreerde en 'tweedekeus' *off-label* medicijnen in het verminderen van alcoholgebruik (en in het verminderen van cocaïnegebruik) bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne.

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne.
D Mening van de werkgroep

Conclusies Comorbide stoornis in cannabisgebruik

Er werden geen studies gevonden waarin de effectiviteit van farmacotherapie is onderzocht bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cannabis. Ook uit de literatuurstudie voor de multidisciplinaire richtlijn voor niet-opioïde drugs kwamen geen meta-analyses, systematische reviews of individuele studies naar farmacotherapie bij patiënten met een stoornis in zowel alcohol- als cannabisgebruik naar voren.

Vanwege het gebrek aan studies wordt de volgende conclusie getrokken:

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandeling gericht op behandeling van de stoornis in alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cannabis.

Conclusie Comorbide stoornis in het gebruik van opioïden

Medicatie gericht op de alcoholstoornis
Uit ons literatuuronderzoek kwamen geen gecontroleerde studies naar voren waarin de effectiviteit van farmacotherapie gericht op behandeling van de alcoholstoornis is onderzocht bij patiënten met zowel een alcoholstoornis als een stoornis in het gebruik van opioïden. Volgens de APA-richtlijn voor alcoholstoornissen (Reus et al., 2017) kan farmacotherapie gericht op de alcoholstoornis gelijktijdig worden toegepast met de gebruikelijke farmacotherapeutische behandeling voor stoornissen in het gebruik van opioïden, zoals buprenorfine en methadon (Reus et al., 2017). Gelijktijdige behandeling met de opioïd-antagonisten nalmefeen en naltrexon wordt ontraden als verwacht wordt dat het gebruik van opioïden niet gestaakt kan worden of reeds gestaakt is. Vanwege de beperkte therapietrouw wordt aanbevolen om een onderhoudsbehandeling met naltrexon - indien mogelijk – te combineren met een ondersteunende psychosociale interventie (van den Brink, van de Glind & Schippers, 2012).

Medicatie gericht op de stoornis in het gebruik van opioïde drugs
Een review op basis van 15 studies (waarvan 3 trials) (Srivastava et al., 2008) en secundaire analyses van een trial naar heroïne op medisch voorschrift (Haassen et al., 2009) suggereert dat behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van opioiden met methadon waarschijnlijk niet leidt tot een toename in alcoholgebruik bij deze patiënten. De meeste studies in de review van Srivastava et al. (2008) lieten geen verandering in alcoholgebruik zien. In de secundaire analyse van Haassen et al. (2009) bleek behandeling met methadon of heroïne op medisch voorschrift zelfs samen te hangen met een afname in alcoholgebruik, waarbij de afname sterker was voor patiënten die heroïne op medisch voorschrift hadden ontvangen. Hoewel een aantal studies in de review van Srivastava et al. (2008) waarschijnlijk ook betrekking hadden op patiënten met een stoornis in het gebruik van opioïden en een comorbide alcoholstoornis, biedt het review verder geen inzicht in het effect van methadon-behandeling op het alcoholgebruik van deze groep patiënten.

In aanvullend literatuuronderzoek vonden we 1 klinische trial naar de effectiviteit van gebruikelijke behandelingen met opioïden in het verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in het gebruik van opioïden en een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol (Nava et al.,2008). Volgens de resultaten van deze open label trial bij 218 patiënten was het alcoholgebruik na 12 maanden afgenomen bij zowel patiënten die buprenorfine als patiënten die methadon hadden ontvangen. Wanneer de hoogste doseringen van beide medicijnen werden vergeleken, bleek de afname in alcoholcraving en alcoholgebruik sterker in de buprenorfine- dan in de methadon-groep.

Tot slot zijn er geen trials gevonden waarin de effectiviteit van farmacologische behandeling specifiek bij jongeren met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïde drugs is onderzocht.

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacotherapie gericht op behandeling van een stoornis in alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïde drugs. Natuurlijk dienen naltrexon en nalmefeen niet als behandeling voor de alcoholstoornis te worden voorgeschreven zolang patiënten nog opioïden gebruiken.

A1 Reus et al. (2017); Van den Brink et al., (2013)

Niveau 3 Er is enige aanwijzing dat behandeling van een stoornis in het gebruik van opioïde drugs met methadon als aanvulling op een psychologische behandeling niet tot een toename in alcoholgebruik leidt bij patiënten met een stoornis in het gebruik van opioïden en een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol.

A2 Srivastava et al. (2008); Nava et al. (2008)

B Haassen et al. (2009)

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïde drugs.

D Mening van de werkgroep

Conclusies Comorbide stoornis in het gebruik van tabak

Medicatie gericht op de alcoholstoornis

Om inzicht te krijgen in de evidentie voor het effect van farmacotherapie gericht op de alcoholstoornis bij patiënten met een stoornis in het gebruik van zowel alcohol als tabak, hebben we de review van Thurgood et al. (2016) als startpunt genomen en aanvullend literatuuronderzoek verricht. Voor acamprosaat vonden we geen trials die betrekking hadden op patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van tabak maar wel 1 studie met secundaire analyses op trial data die voldeed aan onze inclusiecriteria (Mason & Lehert, 2009). Volgens deze secundaire analyse was 6 maanden behandeling met acamprosaat effectief in het reduceren van alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis ongeacht of deze patiënten rookten of in het afgelopen jaar drugs hadden gebruikt. Voor naltrexon vonden we geen trials maar wel twee secundaire analyses die voldeden onze criteria (Anton et al., 2018; Fucito et al., 2012). In beide secundaire analyses – gebaseerd op twee afzonderlijke trials bij patiënten met een alcoholstoornis - was naltrexon effectiever in het reduceren van alcoholgebruik bij patiënten die rookten dan bij patiënten die dat niet deden. Wat betreft de effecten van acamprosaat en naltrexon op het rookgedrag, bleek er geen verschil in het aantal patiënten dat was gestopt of geminderd met roken tussen de beide medicatiegroepen en de placebogroep. Voor varenicline vonden we 1 trial waarin de effectiviteit van 16 weken behandeling met varenicline was onderzocht bij patiënten met een alcoholstoornis die rookten (O'Malley, et al., 2018). Behandeling met varenicline bleek niet effectiever dan placebo in het reduceren van het aantal heavy drinkdagen bij deze patiënten maar wel in het bevorderen van abstinentie van roken. Tot slot vonden we geen trials of studies met secundaire analyses naar de effectiviteit van baclofen of topiramaat die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Medicatie gericht op de stoornis in tabaksgebruik
Wat betreft farmacotherapie gericht op de stoornis in het gebruik van tabak hebben we gebruik gemaakt van de Cochrane review van Apollonio et al. (2016). In het review werd op basis van 34 studies bij 5.796 patiënten met een stoornis in alcohol- of druggebruik het afzonderlijke effect van drie typen behandelingen gericht op het stoppen met roken onderzocht: psychologische, farmacotherapeutische of combinatie van psychologische en farmacologische behandeling. Het aanbieden van een psychologische behandeling bleek niet effectiever dan treatment as usual in het bevorderen van abstinentie van roken bij patiënten met een stoornis in alcohol- of drugsgebruik. Farmacotherapie en gecombineerde behandelingen bleken wel effectief. De kwaliteit van de evidentie was volgens Apollonio et al. (2016) laag. In aanvullende analyses bij rokers met alleen een alcoholstoornis werd door Appolonio et al. (2016) een positief effect van stoppen-met-roken interventies gevonden op abstinentie van roken bij patiënten in behandeling voor of in remissie van een stoornis in alcoholgebruik (RR 1.57, 95%-CI: 1.27–1.95; I^2=45%; 17 RCTs met 2.467 deelnemers). In het merendeel van de trials werd het effect van farmacotherapie of een combinatie van farmacotherapie en counseling onderzocht. Tot slot bleek het aanbieden van interventies gericht op stoppen met roken niet geassocieerd met de kans op abstinentie van alcohol- of drugsgebruik. Na het verschijnen van de hierboven beschreven review en meta-analyse is nog 1 trial van voldoende omvang gepubliceerd (O'Malley, et al., 2018). Behandeling met varenicline bij patiënten met een alcoholstoornis die rookten bleek niet effectief in het reduceren van heavy drinking days maar wel in het bevorderen van abstinentie van roken. Hoewel de gunstige effecten van stoppen-met-roken interventies in de review van Apollonio et al. (2016) sterker waren bij patiënten die voor hun alcoholstoornis behandeling ontvingen dan bij patiënten met een alcoholstoornis in remissie, konden Apollonio et al. (2016) op basis van de beschikbare data en twee aanvullende studies (Joseph et al., 2004; Nieva et al., 2011) niet vaststellen of een behandeling gericht op roken beter tijdens of na behandeling van de alcoholstoornis kan worden aangeboden.

Een relatief nieuwe interventie die mogelijk effectief zou kunnen zijn in het bevorderen van stoppen met roken bij rokers met een alcoholstoornis is het gebruik van nicotine-houdende elektronische sigaretten (E-sigaretten). Onder gezondheidsexperts staat de toepassing van E-sigaretten voor de behandeling van tabaksverslaving nog ter discussie en zijn de meningen sterk verdeeld (Balfour et al., 2021; Nationaal Expertisecentrum Tabaksontmoediging, 2020). Volgens de US Preventive Task Force en andere richtlijnen (Banks, Yazidjoglou, Brown, & Day, 2021) kunnen er - vanwege het beperkte aantal studies - nog geen uitspraken worden gedaan over de effectiviteit van E-sigaretten in het bevorderen van abstinentie van roken bij volwassenen met een stoornis in tabaksgebruik. De conclusie van een zeer recente Cochrane review met niet eerder gepubliceerde studies is echter dat er wel enige evidentie is voor een gunstig effect van E-sigaretten voor stoppen met roken bij zware rokers (Hartmann-Boyce et al., 2021). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit van E-sigaretten bij patiënten met een alcoholstoornis die verslaafd zijn aan roken.

Tot slot zijn er geen trials gevonden waarin de effectiviteit van farmacologische behandeling specifiek bij jongeren met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van tabak is onderzocht.

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat acamprosaat en naltrexon bij patiënten met een alcoholstoornis die roken,wel

effectief kunnen zijn in het bevorderen van alcoholabstinentie en het verminderen van alcoholgebruik, maar waarschijnlijk niet in het verminderen van tabaksgebruik. Voor naltrexon is het reducerend effect op alcoholgebruik mogelijk zelfs sterker voor rokers dan voor niet-rokers.

B Anton et al. (2018); Fucito et al. (2012); Mason & Lehert (2009)

Niveau 3
Er is enige aanwijzing dat varenicline niet effectief is in het bevorderen van abstinentie van alcoholgebruik maar wel van roken bij patiënten met een alcoholstoornis die ook roken.

A2 O'Malley et al. (2018)

Niveau 2
Het is waarschijnlijk dat farmacotherapie voor de behandeling van een stoornis in tabaksgebruik - alleen of in combinatie met een psychologische behandeling – effectief is in het bevorderen van abstinentie van roken bij patiënten met een alcoholstoornis die ook roken.

A1 Apollonio et al. (2016)

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over mogelijke effecten van het aanbieden van een gelijktijdige ten opzichte van een sequentiële behandeling voor een stoornis in tabaksgebruik, bij patiënten met een alcoholstoornis die roken.

A1 Apollonio et al. 2016
B Joseph et al. 2004; Nieva et al., 2011

Niveau 3
Er zijn aanwijzingen dat E-sigaretten effectief kunnen zijn in het bevorderen van abstinentie van roken bij volwassen met een stoornis in tabaksgebruik. Vanwege het ontbreken van onderzoek bij patiënten met een alcoholstoornis die ook roken, kunnen er echter geen uitspraken worden gedaan over de effectiviteit van E-sigaretten ter bevordering van abstinentie van roken bij deze groep patiënten.

A1 Hartmann-Boyce et al. 2021

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide stoornis in het gebruik van tabak.

D Mening van de werkgroep

Psychologische behandelingen

Conclusies Psychologische behandelingen

Voor het in kaart brengen van de evidentie voor psychologische behandelingen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en een comorbide middelenstoornis is gebruikgemaakt van de Cochrane review van Klimas et al. (2013; 2018) naar de effectiviteit van psychologische behandelingen in het verminderen van alcoholgebruik bij mensen die problematisch alcohol en drugs gebruiken. Dit review had betrekking op 7 trials maar bevatte slechts 1 trial met voldoende patiënten met zowel een alcoholstoornis als een comorbide middelenstoornis. De uitkomsten van de review bieden onvoldoende basis voor verdere conclusies. Ook inspectie van de meta-analyse van Magill & Ray (2019) naar de effectiviteit van CGT voor de behandeling van stoornissen in alcohol- druggebruik leverde geen trials op die voldeden aan onze inclusiecriteria. Wat betreft de effectiviteit van CM bleek uit secundaire analyses van meerdere gepoolde gecontroleerde studies dat de aan- of afwezigheid van een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol geen effect had op de effectiviteit van CM bij patiënten met een stoornis in het gebruik van drugs (Rash et al., 2008a; Byrne & Petry, 2011). Voor roken laat een recente meta-analyse op basis van 13 studies zien dat CM effectief is in het bevorderen van abstinentie (12 studies) en verminderen van roken aan het eind van de behandeling (6 studies) bij patiënten met een stoornis in alcohol- of druggebruik die roken (Secades-villa et al., 2020). Tot slot is het aannemelijk dat de conclusie over de effectiviteit van CM bij comorbide middelenstoornissen uit de multidisciplinaire richtlijn voor niet-opioïde drugs ook van toepassing is op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide middelenstoornis. Deze conclusie luidt dat er geen direct bewijs is, maar dat het wel waarschijnlijk is, dat CM effectief is in het bevorderen van abstinentie van alcoholgebruik, ongeacht de aan- of afwezigheid van een comorbide middelenstoornis.

Niveau 3
Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in het bevorderen van abstinentie of verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met stoornis in alcoholgebruik en een comorbide stoornis in het gebruik van middelen.

A1 Hendriks et al. (2018); Klimas et al. (2013; 2018); Magill & Ray (2019)

Niveau 2
Er is geen direct bewijs, maar gezien de grote diversiteit in populaties waarbinnen de effectiviteit van contingentie management is onderzocht, is het waarschijnlijk dat contingentie management ook effectief is in het bevorderen van abstinentie van alcohol bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol, ongeacht de aan- of afwezigheid van een comorbide stoornis in het gebruik van middelen.

A1 Secades-Villa et al. (2020)
A2 Hendriks et al., 2018; Andrade et al., 2012; Byrne & Petry (2011); Rash et al. (2008a)

Samenvatting literatuur

Farmacologische behandelingen

Stoornissen in alcoholgebruik en stoornissen in het gebruik van andere middelen als cocaïne, heroïne, cannabis en tabak komen vaak samen voor. Volgens patiëntregistratiegegevens van de Nederlandse verslavingszorg was bij ongeveer een derde van de patiënten die in 2015 primair voor alcoholproblematiek in behandeling kwamen (N= 30.758) ook sprake van secundaire of tertiaire middelenproblematiek, zoals stoornissen in het gebruik van cannabis (8%), harddrugs (10%: 7% cocaïne, 1% amfetamine en 2% opioïde

drugs), medicijnen (4%) of tabak (21%). Daarnaast werd bij 5.558 patiënten die primair voor een andere middelgerelateerde stoornis in behandeling kwamen alcohol als secundair of tertiair probleem geregistreerd. Dit gold vooral voor patiënten die primair in behandeling kwamen voor cocaïne (32%), cannabis (29%) of heroïne (20%) (Wisselink et al., 2016).

Hieronder beschrijven we de uitkomsten voor de stoornissen in het gebruik van middelen die het vaakst in combinatie met een alcoholstoornis voorkomen. Dit zijn: cocaïne, cannabis, opioïden en tabak. Bovendien beperken we ons tot de voor SGA geautoriseerde medicijnen acamprosaat, disulfiram, naltrexon en nalmefeen en de 'tweedekeus' *off-label* medicijnen topiramaat, baclofen gabapentine en varenicline.

Comorbide stoornis in cocaïnegebruik

Medicatie gericht op de alcoholstoornis

Naltrexon

De effectiviteit van naltrexon voor de behandeling van een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne is in zes gerandomiseerde studies (van voldoende omvang) bij in totaal 783 patiënten onderzocht (Kampman et al., 2015; Pettinati et al., 2008a, 2008b, 2014; Schmitz et al., 2004, 2009). In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de kenmerken en globale uitkomsten van de zes studies. Van één studie is geen wetenschappelijke publicatie gevonden en zijn daarom de gerapporteerde gegevens uit het TRIAL-register gebruikt (Kampman et al., 2015). Van de zes studies werd 1 studie beoordeeld met een laag risico op bias (Pettinati et al., 2014), 1 studie had een medium risico op bias (Pettinati et al., 2008b), 1 studie een matig hoog risico op bias (Pettinati et al., 2008a) en de andere drie studies hadden een hoog risico op bias (Kampman et al., 2015; Schmitz et al., 2004; 2009).

Vijf studies onderzochten de effectiviteit van naltrexon (50-150 mg/dag; 11-13 weken) en 1 studie onderzocht de effectiviteit van 2 maandelijkse injecties van langwerkende naltrexon over een periode van 8 weken (380 mg per injectie). In alle studies werd naltrexon aangeboden als aanvulling op een psychologische interventie (CGT, BRENDA, terugvalpreventietraining of drug counseling). In vier van de zes studies was sprake van een hoog drop-out percentage (36-67%). In sommige studies was de medicatietrouw bovendien beperkt (Pettinati et al., 2008a; 2008b). Op basis van de primaire uitkomstmaat, bleek naltrexon in geen van de studies effectiever dan placebo in het bevorderen van abstinentie of verminderen van alcohol- en cocaïnegebruik. Twee studies rapporteren wel groepsverschillen op een andere dan de primaire uitkomstmaat (Pettinati et al. 2008a; Schmitz et al., 2008). Pettinati et al. (2008a) concluderen dat de combinatie naltrexon (150 mg/dag) en disulfiram (250 mg/dag) effectiever was in het bevorderen van 3 weken aaneengesloten abstinentie van zowel alcohol- als cocaïnegebruik ten opzichte van de andere drie groepen (placebo, naltrexon-only en disulfiram-only). Dit betreft echter een post-hoc analyse met een non-parametrische toets waar bij het gevonden verschil tussen de groepen $p = .05$ was. Daarnaast vonden Schmitz et al. (2008) een kleiner aantal heavy drinking days bij patiënten die naltrexon (100 mg/dag) hadden ontvangen dan bij patiënten in de placebogroep. Tot slot vonden Pettinati et al. (2008b) bij mannen die naltrexon (150 mg/dag) hadden gekregen een afname in

alcohol- en cocaïnegebruik, maar bij vrouwen vonden ze juist een toename in alcohol- en cocaïnegebruik. Bij vrouwen bleek verder de medicatietrouw lager en ook rapporteerden zij vaker bijwerkingen zoals misselijkheid, dan mannen.

Overzicht studies naltrexon (NTX), disulfiram (DISULF), topiramaat (TOPI) en modafinil (MDF)

Naltrexon			
Kampman 2015 n= 164 Pharmaco + CGT, 13wk, Hoog risico op bias (Rob-2)	1. NTX(150mg) + placebo 2. MDF(400mg) + placebo 3. NTX(150 mg) + MDF(440mg) 4. Placebo + placebo	Incomplete outcome data: 45% Medicatie-trouw: Niet gerapporteerd	geen verschillen op primaire uitkomst-maat voor alcohol; mogelijk iets lager cocaïnegebruik in NTX-only t.o.v. andere 3 groepen.
Petinnati 2014 n = 80 Pharmaco + CGT-Medicatie Management (MM), 8 wk, Laag risico op bias (Murphy IV et al., 2021)	1. 2 maandelijkse injecties NTX (380 mg) 2. 2 maandelijkse injecties placebo	Incomplete outcome data: 6%, Medicatietrouw: NTC: 72%, placebo: 83%	geen verschillen op primaire uitkomst-maten
Pettinati 2008a n = 208 Phamaco + CGT, 11 wk, Matig hoog risico op bias (2 van de 6 criteria o.b.v. ROB-tool, 6= laag risico op bias) maar vooral gebrek aan informatie (Skinner et al., 2014)	1. NTX+placebo (100mg) 2. DISULF (250mg) (blind) 3. NTX (100mg) + DISULF (250mg) 4. placebo	Incomplete outcome data:15%, Medicatietrouw: 46% ontving >80% v/d medicatie 35% DISULF; 59% NTX, verschil = ns.	geen verschillen op continue maten wel beter resultaat op perc. pp met 3 wk aaneengesloten abstinentie alc/coke voor NTX+DISULF groep t.o.v. andere 3 groepen (placebo, NTX-only, DISULF-only).

Pettinati 2008b n= 164 48 vrouwen Pharmaco + CGT of BRENDA, 12 wk Medium risoco op bias (Jonas et al., 2014)	1. NTX (150mg) + CGT 2. NTX (150mg) + BRENDA 3. placebo + CGT 4. placebo + BRENDA	Incomplete outcome data: 36% Medicatie-trouw: 46% ontving >80% v/d medicatie.	Geen verschillen op uitkomstmaten therapie/medicatie, wel interactie-effecten met gender: mannen in NTX-groep gebruikten minder alcohol/ cocaïne, vrouwen juist meer.
Schmitz 2009 n=87 Pharmaco + CGT-only of CGT+CM, 12 wk Hoog risico op bias (Jonas et al., 2014)	1. NTX (100mg) + CGT-only 2. NTX (100mg) + CGT+CM 3. placebo + CGT-only	drop-out 60% Medicatie-trouw: 50-80% geen groeps-verschillen.	Geen groeps-verschillen op cocaïne abstinentie of aantal drinkdagen; wel minder heavy drinkdagen voor CGT-groep en NTX-groep.
Schmitz 2004 n=80 Drug Counseling (DC) of Terugvalpreventie training (TVP), 12 wk Hoog risico op bias (Jonas et al. 2014)	1. NTX (50mg) + TVP 2. NTX (50mg) + DC 3. placebo + TVP 4. placebo + DC	drop-out 67% Medicatie- trouw sign. hoger in medicatie groep (93%) dan placebogroep (83%)	Geen verschillen tussen placebo- en NTX-groep, wel 1 verschil op cocaïne-gebruik eerste 4wk.
Disulfiram			

Carroll 1998; 2000 n=122 Pharmaco + CGT of 12-step facilitation (12SF) of MM, 12 wk Hoog risico op bias (0 van de 6 criteria o.b.v. ROB-tool, 6= laag risico op bias (Skinner et al., 2014)	1. DISULF (250-500mg) + CBT (niet blind) 2. DISULF (250-500mg) + 12SF (niet-blind) 3. DISULF (250-500mg) + MM (niet blind) 4. CBT 5. 12SF	drop-out 68% Medicatie-trouw: 67% v/d 12 wk, geen sign. verschil groepen	metingen door aparte onderzoeker (blind) resultaten completers (n=39), ITT (122) en starters (117) ≈ vergelijkbaar: aanhoudende abstinentie van coke was hoger in DISULF groepen zonder deze medicatie (zelfrapp. & urine); betere uitkomsten CGT/12SF t.o.v. MM.
Pettinati 2008a n = 208	zie informatie bij naltrexon.		
Topiramaat			
Kampman 2013 , n=170 Pharmaco+CGT, 13 wk Medium risico op bias (Jonas et al., 2014)	1. TOPI (300mg) 2. Placebo	drop-out 41%, TOPI: 35% PL: 47% time to drop-out en aantal behandel-sessies was hoger in TOPI PL-groep. Medicatie-trouw: TOPI: 78%, PL: 73%	geen effecten op de prim. uitkomstmaten: afname cocaïne- en/ofalcoholgebruik, TOPI-groep grotere kans op abstinentie van cocaïne laatste 3 wk van de trial.

Disulfiram
Er werden twee studies gevonden naar de effectiviteit van disulfiram bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en comorbide cocaïneafhankelijkheid die voldeden aan onze inclusiecriteria (Pettinati et al., 2008a, Carroll et al. 1998; 2000; zie tabel).

Carroll et al. (1998; 2000) onderzochten de effectiviteit van disulfiram als aanvulling op cognitieve gedragstherapie (CGT), 12 stappen behandeling (12SF) of medicatiemanagement (MM) bij 122 volwassenen die hulp zochten bij een instelling voor verslavingszorg en die voldeden aan de criteria voor een stoornis in alcohol en cocaïnegebruik. Deelnemers werden random toegewezen aan 12 weken behandeling met een van de drie psychosociale behandelingen in combinatie met disulfiram (250-500 mg/dag) of aan CGT of 12SF zonder disulfiram. Er was geen sprake van blindering en inname van disulfiram werd in de eerste maand van de behandeling 2-wekelijks en daarna wekelijks gemonitord door een onderzoeksverpleegkundige. Alcohol- en cocaïnegebruik werden wekelijks gemeten door een onafhankelijke clinicus en cocaïne via urinetests.

Aanhoudende abstinentie van alcohol, cocaïne en van beide middelen en het percentage patiënten dat minimaal 3 weken aaneengesloten abstinent bleef, bleek hoger in de drie disulfiram-groepen dan in de 2 groepen die alleen psychosociale behandeling hadden ontvangen. Een belangrijke beperking van deze studie was het lage aantal patiënten (n=39) dat de behandeling had afgemaakt (drop-out = 65%). De uitkomsten werden berekend op basis van de completers-only (n=39), intent-to-treat (n=122) en het aantal deelnemers dat gestart was met de behandeling (n=117). De analyses vertoonden vergelijkbare uitkomsten, maar hoe er met de missende metingen is omgegaan, wordt niet vermeld.

In een placebogecontroleerde studie onder 208 volwassenen met een stoornis in cocaïne- en alcoholgebruik die behandeling zochten vanwege hun cocaïnegebruik vergeleken Pettinati et al. (2008a) de effectiviteit van 11 weken behandeling met disulfiram, naltrexon of beide medicijnen als aanvulling op een tweewekelijkse behandeling met CGT gericht op beide stoornissen. Deelnemers werden random toegewezen aan CGT + disulfiram, CGT + naltrexon, CGT + disulfiram + naltrexon of CGT + placebo. Slechts 45% (35% in de disulfiram-groep) had minimaal 80% van de medicatie ingenomen en de meerderheid van de patiënten ging naar minder dan de helft van de CGT-sessies. Op de primaire uitkomstmaten (abstinentie van alcohol en cocaïne via zelf-rapportage en urinetesten) werden geen verschillen gevonden tussen de vier groepen. Wel was de kans op abstinentie van zowel alcohol als cocaïne en de kans op 3 weken aaneengesloten abstinentie van beide middelen, groter voor patiënten die zowel disulfiram als naltrexon hadden ontvangen dan voor patiënten uit de andere drie groepen. De studie werd beoordeeld met een hoog risico of bias (Skinner et al., 2014).

Tot slot rapporteren Carroll en collega's (2004; 2012) op basis van separate analyses voor patiënten met en zonder een stoornis in alcoholgebruik dat disulfiram als aanvulling op een psychosociale behandeling (CGT of IPT; Carroll et al., 2004) of methadon (Carroll et al., 2012) effectiever was in het bevorderen van abstinentie van cocaïne bij de patiënten zonder comorbide stoornis in alcoholgebruik

Topiramaat
In één placebogecontroleerde studie werd de effectiviteit van topiramaat als aanvulling op CGT bij patiënten met een stoornis in cocaïne- en alcoholgebruik onderzocht (Kampman et al., 2015). Patiënten (n=170) die behandeling zochten voor hun cocaïnegebruik en voldeden aan de criteria voor een stoornis in alcohol- en cocaïnegebruik werden random toegewezen aan 13 weken CGT + topiramaat (300 mg/dag) of CGT + placebo. De medicatietrouw was 78% voor de topiramaatgroep en 73% voor de placebogroep en het percentage patiënten dat vroegtijdig uit behandeling ging was lager in de topiramaat- dan de placebogroep (35% vs 47%). De kans op terugval in cocaïnegebruik (primaire uitkomstmaat) was even groot voor de topiramaat- als de placebogroep. Wel bleek uit aanvullende analyses dat meer patiënten in de topiramaatgroep minimaal 3 weken aaneengesloten abstinent waren van cocaïne dan in de placebogroep. Ook bleek de kans op abstinentie van cocaïne bij patiënten die de sterkste mate van onthouding ervaarden, hoger in de topiramaat- dan de placebogroep. Dit effect werd niet gevonden bij patiënten met een lagere mate van cocaïne-onthoudingsverschijnselen. Er werden geen groepsverschillen gevonden wat betreft het percentage (heavy) drinkdagen en het gemiddeld aantal glazen per drinkdag.

Overige medicijnen
We vonden geen trials die aan onze inclusiecriteria voldeden en waarin de effectiviteit werd onderzocht van

acamprosaat, baclofen of nalmefeen en overige medicatie voor het bevorderen van abstinentie of verminderen van alcoholgebruik in patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne.

Jongeren
We hebben geen trials gevonden waarin de effectiviteit van farmacologische behandeling specifiek bij jongeren met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van cocaïne is onderzocht.

Comorbide stoornis in cannabisgebruik

Comorbide stoornis in het gebruik van opioïden

Medicatie gericht op de alcoholstoornis
Zoals eerder beschreven in hoofdstuk 4 is aangetoond dat naltrexon (50 mg/dag, oraal) bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol een klein effect heeft op het voorkómen van terugval na abstinentie van alcoholgebruik. In de geraadpleegde richtlijnen worden geen studies vermeld naar de effectiviteit van naltrexon of andere medicamenten voor de behandeling van patiënten met een stoornis in gebruik van alcohol en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïden.
Volgens de APA-richtlijn voor farmacotherapie bij alcoholstoornissen kunnen farmacologische behandelingen gericht op het verminderen van alcoholgebruik, zoals acamprosaat gelijktijdig worden toegepast met de gebruikelijke behandeling voor stoornissen in het gebruik van opioïden, zoals methadon en buprenorfine (Reus et al., 2017). Gelijktijdige behandeling met de opioïde-antagonist nalmefeen wordt ontraden en hetzelfde geldt voor naltrexon wanneer verwacht wordt dat het gebruik van opioïden niet gestaakt kan worden. Naltrexon wordt uitsluitend aanbevolen wanneer patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïden een wens hebben om deze middelen niet meer te gebruiken en in staat zijn om voor een klinisch verantwoorde periode (7-14 dagen afhankelijk van de halfwaardetijd van de opioïde die patiënt gebruikt) geen opioïden te gebruiken voorafgaand aan de start van de behandeling met naltrexon (Reus et al., 2017). Daarbij dient men rekening te houden met het risico op onthoudingsverschijnselen wanneer naast naltrexon ook een opioïde drug wordt gebruikt en het risico op overdosering of overlijden wanneer na het stoppen met naltrexon hoge maar eerder getolereerde doseringen van een opioïde drug worden gebruikt. Er zijn aanwijzingen dat orale naltrexon bij patiënten met een stoornis in het gebruik van opioïden samengaat met lagere medicatietrouw, beperkt effectief is en dat het risico op overlijden hoger is dan bij langwerkende naltrexon via intraveneuze toediening of implantaten (Reus et al., 2017). Deze laatste vorm is niet in Nederland beschikbaar. Vanwege de beperkte therapietrouw, wordt in de Nederlandse richtlijn aanbevolen om een onderhoudsbehandeling met naltrexon - indien mogelijk – te combineren met een ondersteunende psychosociale interventie (van den Brink, van de Glind & Schippers, 2012).

Aanvullende literatuurstudie
In aanvullend literatuuronderzoek zijn geen (placebo)gecontroleerde trials gevonden naar de effectiviteit van

de geautoriseerde medicijnen acamprosaat, disulfiram, naltrexon en nalmefeen en de 'tweedekeus' *off-label* medicijnen voor het bevorderen van abstinentie of verminderen van alcoholgebruik in patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïde drugs.

Medicatie gericht op de stoornis in het gebruik van opioïde drugs
Er is onderzoek gedaan naar de effecten van behandelingen voor verslaving aan opioïde drugs op het alcoholgebruik van patiënten met een stoornis in het gebruik van opioïde drugs (Soyka, 2015). Volgens de review van Srivastava et al. (2008) zijn er 15 studies, waarvan drie gecontroleerde trials naar het mogelijk effect van methadon - meestal als aanvulling op een psychologische behandeling - op veranderingen in alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in het gebruik van opioïde drugs. In drie studies werd een toename in alcoholgebruik gevonden, negen studies, waarvan drie trials, rapporteerden geen verandering en drie studies (waarvan twee in dezelfde populatie) vonden een afname in alcoholgebruik. Geen van deze studies had volledig betrekking op patiënten met zowel een stoornis in het gebruik van alcohol en een stoornis in het gebruik van opioïde drugs (enkele studies met subgroep-effecten). Verder blijkt uit secundaire analyses van een trial naar de effectiviteit van heroïne op medisch voorschrift ten opzichte van methadon, dat patiënten (n=515) in beide behandelgroepen na 1 jaar minder alcohol dronken; deze daling in alcoholgebruik was sterker in de groep die heroïne op medisch voorschrift had ontvangen dan in de methadon-groep (Haasen et al., 2009).

De trial van Nava et al. (2008) is de enige klinische trial naar de effectiviteit van gebruikelijke behandelingen met opioïden in het verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in het gebruik van opioïde drugs en een comorbide alcoholstoornis. In deze open label trial werd bij 218 patiënten met zowel een stoornis in heroïne- als alcoholgebruik de effectiviteit van 12 maanden behandeling met methadon of buprenorfine als aanvulling op wekelijkse counselingssessies onderzocht. Deelnemers werden random toegewezen aan behandeling met methadon (80, 120, 160 of 200 mg/dag) of buprenorfine (8, 16, 24, 32 mg/dag). Bij zowel patiënten die methadon hadden gekregen als patiënten die buprenorfine hadden ontvangen, was het alcoholgebruik na 12 maanden afgenomen, alleen wanneer de hoogste doseringen van beide medicijnen werden vergeleken, bleek buprenorfine effectiever dan methadon in het verminderen van alcoholcraving, het dagelijks aantal alcoholconsumpties en het alcoholgebruik gemeten met de Addiction Severity Index (ASI).

Jongeren
We hebben geen trials kunnen vinden waarin de effectiviteit van farmacologische behandeling specifiek bij jongeren met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïde drugs is onderzocht.

Comorbide stoornis in het gebruik van tabak

Roken komt relatief vaak voor onder patiënten met een alcoholstoornis (Guydish et al., 2016). Volgens registratiegegevens van de Nederlandse verslavingszorg uit 2015 was bij 21% van de 29.374 patiënten die primair in behandeling waren voor een stoornis in het gebruik van alcohol sprake van een stoornis in nicotinegebruik als secundaire problematiek (Van Laar et al., 2021).

In de meeste trials naar de effectiviteit van farmacologische behandelingen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik wordt roken niet als exclusiecriterium gesteld. Het is daarom aannemelijk dat een aanzienlijk percentage van de deelnemers in studies naar de effectiviteit van farmacologische behandelingen voor alcoholstoornissen naast alcohol ook verslaafd zijn aan tabak.

Medicatie gericht op de alcoholstoornis

Er zijn twee reviews beschikbaar naar de effectiviteit van medicatie gericht op de alcoholstoornis bij patiënten met stoornis in het gebruik van alcohol die roken (Thurgood et al., 2016; McKelvey et al., 2017). De review van McKelvey et al. (2017) is onvoldoende bruikbaar omdat deze vooral bestaat uit prospectieve cohortstudies onder uiteenlopende populaties en geen trials bevat onder patiënten met AUD (McKelvey et al., 2017). Daarnaast is er een recente meta-analyse naar de effectiviteit van farmacotherapie bij patiënten met een stoornis in alcohol- en tabaksgebruik. Deze vermeldt echter alleen effecten op abstinentie van roken (Guo et al., 2021). Bovendien zijn de uitkomsten gebaseerd op een zeer beperkt aantal studies waarbij ook secundaire analyses en onderzoek bij zware drinkers zonder een stoornis in alcoholgebruik werden meegeteld. Op basis van de review van Thurgood et al. (2016) en aanvullend literatuuronderzoek hebben we de evidentie per medicament in kaart gebracht.

Acamprosaat

We vonden geen trials naar de effectiviteit van acamprosaat bij patiënten met zowel een stoornis in alcohol- als tabaksgebruik die aan onze inclusiecriteria voldeden. Wel zijn er twee publicaties met secundaire analyses op basis van data uit twee separate, grote trials waarin uitkomsten naar de effectiviteit van behandelingen met acamprosaat worden beschreven voor alcoholafhankelijke rokers (Fucito et al., 2012; Mason & Lehert, 2009).

In een secundaire analyse van gegevens uit een dubbelblind placebogecontroleerde trial bij 601 patiënten met een alcoholstoornis werd de effectiviteit van 6 maanden behandeling met acamprosaat (2 or 3 g/d) apart onderzocht voor patiënten met een alcoholstoornis die rookten en/of drugs gebruikten (een stoornis in middelengebruik was wel een exclusiecriterium, maar recent middelengebruik niet; Mason & Lehert, 2009). Op basis van beschikbare data van 591 patiënten uit de ITT-populatie werden vier groepen onderscheiden: alcoholafhankelijke patiënten die 1) niet rookten en afgelopen jaar geen drugs hadden gebruikt (n= 114), 2) wel rookten maar afgelopen jaar geen drugs hadden gebruikt (n=89), 3) wel afgelopen jaar drugs hadden gebruikt maar niet rookten (n=212) en 4) wel rookten en afgelopen jaar drugs hadden gebruikt (n=177). Zowel nicotine-afhankelijkheid als recent en lifetime drugsgebruik hadden een negatief effect op de uitkomsten voor gecontroleerd drinken en “good response” (gedefinieerd als gebruik van 0 alcoholische consumpties gedurende 90% van de studieduur) maar deze predictoren waren niet gerelateerd aan de effectiviteit van acamprosaat. Acamprosaat bleek effectief in het reduceren van alcoholgebruik en dit behandeleffect was voor alle vier de groepen vergelijkbaar.

De secundaire analyse van Fucito et al. (2012) is gebaseerd op gegevens van de COMBINE-studie waarin de effectiviteit van acamprosaat, naltrexon en de combinatie van beide medicamenten werd onderzocht. Uit eerdere resultaten kwam naar voren dat 16 weken behandeling met acamprosaat niet effectiever was in het reduceren van alcoholgebruik dan placebo. Op basis van secundaire analyses waarin onderscheid werd gemaakt tussen rokers en niet-rokers bleek de effectiviteit van acamprosaat in het verminderen van

alcoholgebruik tussen deze twee groepen niet te verschillen en in geen van de groepen was er een significant verschil tussen acamprosaat en placebo. Er waren geen verschillen in abstinentie en frequentie van roken tussen de acamprosaat- en placebogroep. In de publicatie van Fucito et al. (2012) ligt de nadruk op de uitkomsten voor naltrexon en worden weinig details over de analyses voor acamprosaat gegeven.

Naltrexon
We vonden geen trials naar de effectiviteit van naltrexon bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en tabak, maar wel drie publicaties met resultaten van secundaire analyses waarin het effect van naltrexon apart voor alcoholafhankelijke rokers en niet-rokers werd onderzocht (Anton et al., 2018; Baltieri et al., 2009; Fucito et al., 2012). Twee van de drie studies rapporteren of er sprake is van een moderatie-effect van rookstatus op het effect van behandeling met naltrexon op alcoholgebruik (Anton et al., 2018; Fucito et al., 2021). De resultaten van de andere studie (Baltieri et al. 2009) wordt daarom niet meegenomen in verdere conclusies.

Anton et al. (2018) gebruikten gegevens uit een eerder gepubliceerde trial naar de mogelijke rol van het OPRM-1 gen in de effectiviteit van naltrexon bij 152 patiënten met een alcoholstoornis (Schacht et al., 2017). Alcoholafhankelijke patiënten (59 rokers en 93 niet-rokers; andere stoornissen in middelengebruik waren een exclusiecriterium) werden random (o.a. gestratificeerd naar rookstatus) toegewezen aan vier groepen op basis van type OPRM-1 polymorfisme (OPRM1 A (Asn40)-allele
homozygotes versus G (Asp40)-allele carriers) en type behandeling welke bestond uit 16 weken naltrexon (50mg/dag) of placebo in combinatie met gestructureerde medische begeleiding ('medication management'). Ongeveer 28% verliet vroegtijdig de behandeling en van 4% was geen betrouwbare data beschikbaar. Er werd een significant moderatie-effect gevonden van rookstatus op het effect van naltrexon versus placebo op de verandering in het percentage drinkdagen en heavy drinking days. Onder rokers bleek naltrexon gerelateerd aan een afname in het percentage heavy drinking days en het percentage drinkdagen, maar onder niet-rokers bleek er geen verschil in deze uitkomsten tussen de naltrexon en placebogroep. Voor de CDT-waarden werd een soortgelijk verschil gevonden tussen rokers en niet-rokers. Verder bleek het effect van naltrexon op het drinkgedrag van rokers niet samen te hangen met verandering in rookgedrag. Ook bleek de afname in alcoholgebruik voor de rokers in de naltrexon-groep niet samen te hangen met hun alcoholgebruik op baseline. Tot slot bleek naltrexon niet effectief in het reduceren van tabaksgebruik: rokers in de naltrexon-groep lieten geen sterkere afname in aantal gerookte sigaretten zien dan rokers in de placebogroep.

In de eerder beschreven secundaire analyse op basis van data van 673 rokers en 58 niet-rokers uit de COMBINE-studie van Fucito et al. (2012) werden niet alleen de uitkomsten voor acamprosaat maar ook voor naltrexon beschreven. Volgens de resultaten was naltrexon effectiever in het reduceren van alcoholgebruik en alcoholgerelateerde problemen in rokers dan in niet-rokers. Naltrexon had verder geen effect op het rookgedrag en het percentage patiënten dat aan het eind van de behandeling was gestopt of geminderd met roken was laag, respectievelijk 9 en 16%.

Voor hun secundaire analyses gebruikten Baltieri et al. (2009) uitkomsten van een dubbelblind gecontroleerde studie onder 155 mannen met een stoornis in alcoholgebruik die na detoxificatie random werden toegewezen aan 12 weken behandeling met topiramaat (max. 300 mg/dag), naltrexon (50 mg p/dag) of placebo als

aanvulling op standaard cognitieve gedragstherapie en optionele deelname aan AA-meetings (Baltieri et al., 2008). Baltieri en collega's onderzochten in de secundaire analyses het effect van rookstatus op alcoholgebruik waarbij ze controleerden voor behandelconditie (naltrexon of placebo) maar er werd niet getoetst of het effect van de behandeling met naltrexon ten opzichte van placebo werd gemodereerd door rookstatus. Op baseline bleken de geconsumeerde hoeveelheid alcohol p/dag en de plasma concentraties MGV significant hoger te zijn in rokers dan niet-rokers. Er werden geen verschillen gevonden in sociodemografische, psychische en andere alcoholgerelateerde kenmerken. Volgens Cox regressie analyses was het risico op terugval in alcoholgebruik hoger voor rokers dan niet-rokers ook wanneer rekening werd gehouden met type behandelconditie. Tijd tot terugval in alcoholgebruik werd niet voorspeld door type behandeling (placebo vs. naltrexon). Er werd geen relatie gevonden tussen naltrexon en het aantal gerookte sigaretten ten opzichte van placebo. Voor topiramaat was deze relatie er wel. Slechts 9% van alle rokers in deze studie was aan het einde van de behandeling gestopt met roken. De uitkomsten voor roken zijn alleen gebaseerd op zelf-rapportage.

Baclofen
We vonden 1 trial naar de effectiviteit van baclofen bij patiënten met een stoornis in alcohol- en tabaksgebruik maar deze voldeed niet aan de inclusiecriteria (N<40) van onze literatuurstudie (Leggio et al., 2013).

Topiramaat
Er is 1 trial gevonden naar de effectiviteit van topiramaat bij 129 volwassen rokers (alleen mannen) met een stoornis in alcoholgebruik. Dit betrof echter patiënten in vroege of aanhoudende remissie (gemiddeld 6 maanden abstinent van alcohol, range 1-136 maanden), waarvan 80% naast een alcoholstoornis ook een andere middelgerelateerde stoornis had (Anthenelli et al., 2017). Om deze reden wordt de studie verder buiten beschouwing gelaten.
Daarnaast wordt in de eerder beschreven secundaire analyse van Baltieri et al. (2009) ingegaan op de effecten van topiramaat bij patiënten met een alcoholstoornis die roken en vonden we nog een secundaire analyse naar effecten bij rokers op data uit een andere trial naar behandeling met topiramaat bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Johnson et al., 2005). Deze studies bieden echter geen inzicht in het modererend effect van rookstatus/comorbide stoornis in tabaksgebruik op het effect van topiramaat op alcoholgebruik. Vandaar dat de uitkomsten van deze secundaire analyses niet zijn opgenomen in de conclusies. Voor de volledigheid beschrijven we kort de resultaten.

In de eerder beschreven secundaire analyses van Baltieri et al. (2009), bleek bij 52 alcoholafhankelijke rokers de afname in aantal gerookte sigaretten na de behandelperiode van 12 weken, sterker in de topiramaat (300mg/dag) - dan in de placebogroep (mean difference = 7.91, $p < 0.01$). Ook bleek tijd tot terugval in alcoholgebruik korter voor rokers in de placebo- dan topiramaatgroep.

De secundaire analyses van Johnson et al (2005) zijn gebaseerd op 94 alcoholafhankelijke rokers die hadden deelgenomen aan een trial naar de effectiviteit van 12 weken behandeling met topiramaat (max. 300 mg/dag, n=45) of placebo (n=49). Ongeveer 62.9% van de deelnemers maakte de behandeling af en er waren geen verschillen tussen de twee groepen. Patiënten in de topiramaat-groep hadden een grotere kans op abstinentie van roken dan patiënten in de placebogroep (zowel op basis van zelf-rapportage als cotinine-

levels). Na 12 weken behandeling was het percentage patiënten dat was gestopt met roken significant hoger in de topiramaat- (16,7%) dan in de placebogroep (6,9%). Ook het percentage dat abstinent was van alcohol was hoger in de topiramaat- dan de placebogroep.

Varenicline
Zoals beschreven in hoofdstuk 4 heeft een meta-analyse gebaseerd op 10 trials aangetoond dat varenicline niet effectief is in het reduceren van heavy drinking bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik (Ghandi et al., 2020). Van de 5 studies die gedaan zijn bij patiënten met zowel een stoornis in alcohol- als tabaksgebruik (Gandhi et al., 2020) was slechts 1 studie van voldoende omvang (O'Malley, et al., 2018). In deze trial werden 131 alcoholafhankelijke patiënten die voldeden aan de criteria voor zware roker (2 of meer keer p/wk) random toegewezen aan 16 weken behandeling met varenicline (2x dagelijks 1mg) + medicatiemanagement (MM) of placebo+MM waarbij gestratificeerd werd naar sekse en behandelsetting. Er werden geen verschillen in percentage *heavy drinking days* gevonden tussen beide groepen, wel bleek het percentage patiënten dat aan het eind van de trial gedurende 28 weken niet had gerookt (zelfrapportage geverifieerd o.b.v. plasma cotinine) hoger in de varenicline-groep (8 van de 64 (13%)) dan in de placebogroep (0 van de 67 (0%)). Ook was er een significante 3-weg interactie tussen behandeling, sekse en tijd. Bij mannen, bleek varenicline te resulteren in een sterkere afname in percentage heavy drinking days ten opzichte van de placebogroep dan bij vrouwen. Hoewel stratificatie wel had geleid tot een vergelijkbare verdeling van vrouwen over de twee behandelgroepen, was het totale aantal vrouwen in deze studie relatief klein (n=39, 29.8%).

Medicatie gericht op de stoornis in tabaksgebruik
Voor het in kaart brengen van de evidentie hebben we gebruik gemaakt van de Cochrane review en meta-analyse van Apollonio et al. (2016) waarin de effectiviteit van behandelingen voor het stoppen met roken is onderzocht bij patiënten met een stoornis in alcohol- of drugsgebruik die roken. In totaal werden 34 studies bij 5.796 deelnemers naar de effectiviteit van farmacotherapie, psychologische behandeling (counseling) of een combinatie van beide, geïncludeerd. Deelnemers waren personen vanaf 15 jaar die klinische of ambulante behandeling ontvingen voor alcohol- of middelenafhankelijkheid of bij wie sprake was van een alcohol- of middelenstoornis in remissie, en die daarnaast deelnamen aan een onderzoek gericht op het stimuleren van stoppen met roken. Bij farmacotherapie ging het om Nicotine Replacement Therapy (NRT) (nicotinepleisters, -kauwgum, - zuigtabletten of -inhaler) of medicatie gericht op het verminderen van nicotine craving zoals varenicline of bupropion. Psychologische behandelingen bestonden uit counselingsessies (individueel of in groepen) gericht op gedragsverandering, motiverende gespreksvoering, of cognitieve gedragstherapie al of niet in combinatie met psychoeducatie.

Op basis van 11 studies bij patiënten in behandeling voor een stoornis in alcohol- of drugsgebruik (of een middelenstoornis in remissie) bleek het aanbieden van een psychologische behandeling/counseling niet effectiever dan treatment as usual in het bevorderen van abstinentie van roken op de langste follow-up meting (6-18 maanden) (RR = 1.33; 95%-CI: 0.90– 1.95; I^2=29%; 11 RCTs met 1.759 deelnemers). Voor farmacotherapie en gecombineerde interventies werden wel significante effecten gevonden (farmacotherapie: RR = 1.88; 95%-CI: 1.37– 2.57; I^2=64%;11 RCTs met 1.808 deelnemers waarvan 3 trials naar NRT en 8 trials naar andere medicatie evt. met NRT; gecombineerde interventies: RR = 1.74; 95%-CI: 1.39– 2.18; I^2=43%;12 RCTs met 2.229 deelnemers). De onderzochte interventies bleken zowel effectief bij patiënten in behandeling

(RR 1.99, 95%-CI: 1.59–2.50; 12 RCTs met 2.134 deelnemers) als bij patiënten in remissie (RR 1.42, 95%-CI: 1.11–1.82; 22 RCTs met 3.662 deelnemers). De kwaliteit van de evidentie was volgens Apollonio et al. (2016) echter laag.

Er is daarnaast apart gekeken naar de effectiviteit van stoppen-met-roken interventies bij mensen met een stoornis in alcoholgebruik, maar hierin werd geen onderscheid gemaakt tussen de drie typen interventies (counseling, farmacotherapie of de combinatie). Volgens de onderzoeksresultaten was er een positief effect van stoppen-met-roken interventies op abstinentie van roken bij patiënten in behandeling voor of in remissie van een stoornis in alcoholgebruik (RR 1.57, 95%-CI: 1.27–1.95; I^2=45%; 17 RCTs met 2.467 deelnemers). In het merendeel van de trials (76%) werd het effect van farmacotherapie (n= 6) of een combinatie van farmacotherapie en counseling (n=7) onderzocht.

Tot slot hebben Apollonio et al. (2016) het effect van stoppen-met-roken interventies op abstinentie van alcohol- of drugsgebruik onderzocht. Volgens de resultaten was het aanbieden van interventies gericht op stoppen met roken niet geassocieerd met de kans op abstinentie van alcohol- of drugsgebruik (RR 0.97, 95%-CI: 0.91–1.03; 11 RCTs met 2.231 deelnemers). Van de 11 trials hadden 5 betrekking op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. Helaas biedt de meta-analyse geen inzicht in het afzonderlijke effect van stoppen-met-roken interventies op abstinentie van alcoholgebruik bij alleen patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

Na het verschijnen van de hierboven beschreven review en meta-analyse is nog 1 trial van voldoende omvang gepubliceerd (O'Malley, et al., 2018). Zoals in de voorgaande paragraaf beschreven (pag. 11) bleek behandeling met varenicline niet effectief in het reduceren van heavy drinking days onder zware rokers met een stoornis in alcoholgebruik. Wel bleek het percentage patiënten dat aan het eind van de trial gedurende 28 dagen niet had gerookt (zelfrapportage geverifieerd o.b.v. plasma cotinine) hoger onder patiënten die 16 weken behandeling met varenicline (2x dagelijks 1mg) hadden ontvangen dan onder patiënten in de placebogroep.

Gelijktijdige of sequentiële behandeling

Uit de meta-analyse van Apollonio et al. (2016) bleek het effect van stoppen-met-roken interventies sterker te zijn voor de patiënten in behandeling (RR 1.99, 95%-CI: 1.59–2.50) dan voor de patiënten met een alcohol- of middelenstoornis in remissie (RR 1.42, 95%-CI: 1.11–1.82; Chi^2 = 3.98, df = 1, P = 0.05, I^2 = 74.9%). Dit zou erop kunnen wijzen dat het wenselijk is om al tijdens de behandeling gericht op de alcohol- of middelenstoornis, een stoppen-met-roken interventie aan te bieden. Op basis van de geïncludeerde studies was het echter niet mogelijk om deze hypothese te toetsen omdat de timing van de interventies varieerde en er geen informatie werd gegeven over de relatie tussen de timing van de interventie en het gevonden effect. Verder bieden de enige twee studies naar de effectiviteit van een gelijktijdig versus sequentieel aangeboden stoppen-met-roken interventie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Joseph et al., 2004; Nieva et al., 2011) onvoldoende uitsluitsel over de vraag of een behandeling gericht op roken beter tijdens of na behandeling van de alcoholstoornis kan worden aangeboden. In de trial van Joseph et al. (2004) werden 499 patiënten die voor hun alcoholstoornis een intensieve en deels residentiele 12-stappenbehandeling ontvingen random toegewezen aan een stoppen-met-roken interventie (individuele counseling in combinatie met NRT) die gelijktijdig met de behandeling voor de alcoholstoornis of6 maanden (+/- 2 weken) na deelname aan de

studie werd aangeboden. Op korte termijn (na 3 en 6 maanden) bleek de gelijktijdige interventie effectiever in het bevorderen van abstinentie van roken dan de sequentiële interventie, maar op lange termijn (12 en 18 maanden) was er geen verschil in abstinentie van roken tussen beide groepen. Bovendien bleek de kans op terugval in alcoholgebruik bij follow-up hoger onder patiënten die de gelijktijdig aangeboden interventie hadden ontvangen, dan onder patiënten die de interventie 6 maanden na de start hadden ontvangen. In de andere trial bij 92 patiënten in behandeling voor een alcoholstoornis bleek de gelijktijdig aangeboden stoppen-met-roken interventie alleen op korte termijn iets effectiever in het bevorderen van abstinentie van roken, maar werden er voor abstinentie van alcohol geen verschillen gevonden tussen de groep die de gelijktijdige en de groep die de sequentiële stoppen-met-roken interventie had ontvangen (Nieva et al., 2011). Uitgaande van deze beperkte en conflicterende bevindingen, concluderen Appollonio et al. (2016) dat er onvoldoende evidentie is om te bepalen of het effectiever is om patiënten met een stoornis in alcohol- of middelengebruik al tijdens hun behandeling een stoppen-met-roken interventie aan te bieden of dit pas te doen als de alcohol- of middelenstoornis in remissie is.

Elektronische sigaretten (E-sigaretten)

Nicotinehoudende E-sigaretten en andere nicotine inhaleer/'vaping' producten zouden effectief kunnen zijn in de behandeling van tabaksverslaving bij volwassen patiënten met een stoornis in zowel alcohol- als tabaksgebruik. Onder gezondheidsexperts staat de toepassing van E-sigaretten voor de behandeling van tabaksverslaving nog ter discussie en zijn de meningen sterk verdeeld (Balfour et al., 2021; Nationaal Expertisecentrum Tabaksontmoediging, 2020).

De *US Preventive Task Force* doet aanbevelingen voor interventies gericht op stoppen met roken voor volwassenen en stelt op basis van vijf trials dat het bewijs voor het gebruik van E-sigaretten ter bevordering van het stoppen met roken bij volwassenen (inclusief vrouwen die zwanger zijn) onvoldoende is vanwege het beperkte aantal studies en de onduidelijkheid over de balans tussen gunstige en schadelijke effecten. Andere richtlijnen komen tot vergelijkbare conclusies (Banks, Yazidjoglou, Brown, & Day, 2021). In hun recente Cochrane review komen Hartmann-Boyce et al. (2021) echter mede op basis van enkele zeer recente studies die nog niet in eerdere meta-analyses en reviews waren opgenomen, tot de voorzichtige conclusie dat er enige evidentie is voor een gunstig effect van E-sigaretten op het stoppen met roken bij zware rokers. Volgens hen is er 'moderate certainty evidence' dat het aantal mensen dat stopte met roken hoger was in de groep die random was toegewezen aan nicotine-houdende E-sigaretten dan in de groep die was toegewezen aan nicotine replacement therapy (NRT) (RR= 1.53, 95%CI 1.21 - 1.93; I^2 = 0%; 4 studies, 1924 deelnemers). Daarnaast was er 'moderate-certainty evidence' dat het aantal mensen dat gestopt was met roken hoger was in de groep die was toegewezen aan nicotinehoudende E-sigaretten dan in de groep die was toegewezen aan E-sigaretten zonder nicotine. Tot slot was er enige evidentie dat nicotinehoudende E-sigaretten tot betere behandeluitkomsten leidden dan treatment as usual (TAU) maar de mate van zekerheid was nog lager. Er werden geen verschillen in het aantal adverse events en andere veiligheidsgerelateerde indicaties gevonden tussen E-sigaretten met en zonder nicotine. Maar de betrouwbaarheidsintervallen voor de prevalenties waren breed. De incidentie van serious adverse events was laag en er werd geen evidentie voor schade door nicotinehoudende E-sigaretten gevonden. Echter, de langste follow-up periode was 2 jaar en het aantal studies was klein. De belangrijkste beperking van de beschikbare evidentie was het gebrek aan precisie van het berekende effect door het kleine aantal RCTs. Er zijn nog verschillende trials gaande waarvan

verwacht wordt dat resultaten binnenkort beschikbaar komen. Er zijn geen studies gevonden waarin de effectiviteit van E-sigaretten voor stoppen met roken is onderzocht bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die roken.

Jongeren
We hebben geen trials kunnen vinden waarin de effectiviteit van farmacologische behandeling specifiek bij jongeren met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in het gebruik van tabak is onderzocht.

Psychologische behandelingen

Er is een Cochrane review beschikbaar naar de effectiviteit van psychologische behandelingen voor het verminderen van alcoholgebruik bij mensen die problematisch alcohol en drugs gebruiken (Klimas et al., 2013; 2018). De review bevat 7 trials naar de effectiviteit van 8 psychosociale interventies bij 825 deelnemers. Van de 7 trials had 1 trial betrekking op volwassenen met een stoornis in cocaïnegebruik, 5 hadden betrekking op volwassenen met een stoornis in opiaatgebruik en 1 trial had betrekking op volwassenen met een stoornis in methamfetaminegebruik. Slechts 1 trial is van voldoende omvang en heeft betrekking op (voldoende) patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide middelenstoornis, namelijk cocaïne (Carroll et al., 1998). De onderzochte interventies waren: CGT, individuele MGV, groepsgewijze MGV, kortdurende MGV, ‘intensieve’ MGV, 12SF, brief intervention, gezondheidsvoorlichting en brief intervention+MGV. De meeste trials werden beoordeeld met een hoog of onduidelijk risico op bias. Op basis van deze evidentie van lage kwaliteit lieten de resultaten geen verschillen in effectiviteit zien voor het reduceren van alcoholgebruik bij volwassen die illegale drugs gebruiken. Brief interventions waren niet effectiever dan assessment-only of treatment as usual. Samenvattend biedt deze review weinig basis voor verdere conclusies.
Enkele conclusies over de evidentie van psychosociale behandelingen bij comorbide middelenstoornissen uit de multidisciplinaire richtlijn voor niet-opioïde drugs zijn ook van toepassing op de literatuur voor stoornissen in alcoholgebruik en zijn daarom overgenomen.

Cognitieve gedragstherapie

In de systematische review en meta-analyse van Magill et al. (2019) werden 14 (unieke) studies geïncludeerd naar de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol. Vier studies hadden bij nadere inspectie geen betrekking op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (studenten, probleemdrinkers). In 7 van de overige 10 studies waren comorbide middelenstoornis(sen) reden voor exclusie. In 3 studies werd een comorbide stoornis in het gebruik van andere middelen dan alcohol niet als exclusiecriterium vermeld, maar verdere details over de aanwezigheid/verhouding van comorbide stoornissen in middelengebruik werden niet gerapporteerd. In de meta-analyse waren daarnaast 7 studies opgenomen die betrekking hadden op polydrugsgebruik. In deze studies was een comorbide middelenstoornis geen exclusiecriterium. In 3 studies werd meer informatie gegeven over subgroep-effecten van comorbide middelengebruik (Brown et al., 2002; McKay et al., 1997; McKay et al., 2004), maar slechts 1 was van voldoende omvang en had betrekking op voldoende patiënten met een comorbide middelenstoornis (McKay et al., 2004). Deze studie had echter betrekking op een

behandeling gericht op terugvalpreventie na een intensieve ambulante behandeling en wordt verder buiten beschouwing gelaten. Samenvattend vonden we geen studies naar de effectiviteit van CGT bij patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide stoornis in middelengebruik die aan onze inclusiecriteria voldeden.

Contigentie management

In secundaire analyses van meerdere gepoolde gecontroleerde studies naar de effectiviteit van contingentie management (CM) bij patiënten met een stoornis in het gebruik van cocaïne, vond de onderzoeksgroep van Petry aanwijzingen dat de aan- of afwezigheid van een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol (Rash et al., 2008a; Byrne & Petry, 2011) het effect van CM op het gebruik van cocaïne niet beïnvloedde. Er is een recente meta-analyse uitgekomen naar de effectiviteit van stoppen met roken bij volwassenen die problematisch middelen gebruiken, waaronder alcohol (Secades-villa et al., 2020). Volgens de resultaten op basis van 13 studies was CM effectief in het bevorderen van abstinentie (12 studies) en verminderen van roken aan het eind van de behandeling (6 studies). Voor de uitkomsten op langere termijn werd geen significant effect van CM gevonden (8 studies). In de multidisciplinaire richtlijn voor niet-opioïde drugs wordt gesteld dat gezien de diversiteit in populaties waarbinnen de effectiviteit van CM is onderzocht het waarschijnlijk is dat CM ook effectief is in het bevorderen van abstinentie van middelengebruik bij patiënten met comorbide stoornissen in middelengebruik. Deze conclusie gaat ook op voor patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide middelenstoornis.

Zoeken en selecteren

Voor beantwoording van de uitgangsvraag hebben we ons gebaseerd op studies waarin zowel een stoornis in alcoholgebruik als een comorbide stoornis in het gebruik van andere middelen (inclusief tabak) een inclusiecriterium is (dus 100% van de geïncludeerde patiënten). Voor enkele comorbide middelenstoornissen werden geen trials maar wel secundaire analyses van trial-gegevens gevonden. Bij de formulering van de conclusies over de evidentie zijn uitkomsten van deze analyses alleen in beschouwing genomen als er sprake was van een significant moderatie-effect van de comorbide stoornis waarbij het effect van de behandeling op het alcoholgebruik van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik gemodereerd werd door de comorbide stoornis in het gebruik van andere middelen (inclusief tabak).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anthenelli, R. M., Heffner, J. L., Wong, E., Tibbs, J., Russell, K., Isgro, M., ... & Doran, N. (2017). A randomized trial evaluating whether topiramate aids smoking cessation and prevents alcohol relapse in recovering alcohol?dependent men. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 41(1), 197-206.
Anton, R. F., Latham, P. K., Voronin, K. E., Randall, P. K., Book, S. W., Hoffman, M., & Schacht, J. P. (2018). Nicotine?use/smoking is associated with the efficacy of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Alcoholism: Clinical and

Experimental Research, 42(4), 751-760.
Apollonio, D., Philipps, R., & Bero, L. (2016). Interventions for tobacco use cessation in people in treatment for or recovery from substance use disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews, (11).
Arias, A. J., & Kranzler, H. R. (2008). Treatment of co-occurring alcohol and other drug use disorders. Alcohol Research & Health, 31(2), 155.
Balfour, D. J., Benowitz, N. L., Colby, S. M., Hatsukami, D. K., Lando, H. A., Leischow, S. J., ... & West, R. (2021). Balancing Consideration of the Risks and Benefits of E-Cigarettes. American Journal of Public Health, (0), e1-e12.
Baltieri, D. A., Daró, F. R., Ribeiro, P. L., & de Andrade, A. G. (2009). Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients. Drug and Alcohol Dependence, 105(1-2), 33-41.
Banks, E., Yazidjoglou, A., Brown, S., Day, C. Nicotine e-cigarettes for smoking cessation: Evidence to support guideline development. Report prepared for the Royal Australian College of General Practitioners, September 2021
Carroll, K. M., Fenton, L. R., Ball, S. A., Nich, C., Frankforter, T. L., Shi, J., & Rounsaville, B. J. (2004). Efficacy of Disulfiram and Cognitive Behavior Therapy in Cocaine-DependentOutpatients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Archives of General Psychiatry, 61(3), 264-272.
Carroll, K. M., Nich, C., Ball, S. A., McCance, E., & Rounsavile, B. J. (1998). Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. Addiction, 93(5), 713-727.
Carroll, K. M., Nich, C., Ball, S. A., McCance, E., Frankforter, T. L., & Rounsaville, B. J. (2000). One?year follow?up of disulfiram and psychotherapy for cocaine?alcohol users: sustained effects of treatment. Addiction, 95(9), 1335-1349.
Carroll, K. M., Nich, C., Shi, J. M., Eagan, D., & Ball, S. A. (2012). Efficacy of disulfiram and Twelve Step Facilitation in cocaine-dependent individuals maintained on methadone: a randomized placebo-controlled trial. Drug and Alcohol Dependence, 126(1-2), 224-231.
Fucito, L. M., Park, A., Gulliver, S. B., Mattson, M. E., Gueorguieva, R. V., & O'Malley, S. S. (2012). Cigarette smoking predicts differential benefit from naltrexone for alcohol dependence. Biological psychiatry, 72(10), 832-838.
Gandhi, K. D., Mansukhani, M. P., Karpyak, V. M., Schneekloth, T. D., Wang, Z., & Kolla, B. P. (2020). The impact of varenicline on alcohol consumption in subjects with alcohol use disorders: systematic review and meta-analyses. The Journal of Clinical Psychiatry, 81(2), 0-0.
Grant, K. M., Kelley, S. S., Smith, L. M., Agrawal, S., Meyer, J. R., & Romberger, D. J. (2007). Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics. Alcohol, 41(5), 381-391.
Guo, K., Li, J., Jieyun, L., Chen, N., li, Y., Yang, K. & Li, X. (2021). The effects of pharmacological interventions on smoking cessation in people with alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. Authorea Preprints.
Guydish, J., Passalacqua, E., Pagano, A., Martínez, C., Le, T., Chun, J., ... & Delucchi, K. (2016). An international systematic review of smoking prevalence in addiction treatment. Addiction, 111(2), 220-230.
Haasen, C., Eiroa-Orosa, F. J., Verthein, U., Soyka, M., Dilg, C., Schäfer, I., & Reimer, J. (2009). Effects of heroin-assisted treatment on alcohol consumption: findings of the German randomized controlled trial. Alcohol, 43(4), 259-264.
Hartmann-Boyce, J., McRobbie, H., Butler, A. R., Lindson, N., Bullen, C., Begh, R., ... & Hajek, P. (2021). Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane database of systematic reviews, (9).
Hays, J. T., Hurt, R. D., Decker, P. A., Croghan, I. T., Offord, K. P., & Patten, C. A. (2009). A randomized, controlled trial of bupropion sustained-release for preventing tobacco relapse in recovering alcoholics. Nicotine & Tobacco Research, 11(7), 859-867.
Hendriks, V., Blanken, P., Croes, E., Schippers, G., Schellekens, A., Stollenga, M., & Van den Brink, W. (2018). Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines. Akwa GGz.
Hood, L. E., Leyrer-Jackson, J. M., & Olive, M. F. (2020). Pharmacotherapeutic management of co-morbid alcohol and opioid use. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 21(7), 823-839.
Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Akhtar, F. Z., & Javors, M. A. (2005). Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. Archives of Internal Medicine, 165(14), 1600-1605.
Kampman, K. M., Pettinati, H. M., Lynch, K. G., Spratt, K., Wierzbicki, M. R., & OBrien, C. P. (2013). A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. Drug and Alcohol Dependence, 133(1).
Krist, A. H., Davidson, K. W., Mangione, C. M., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., ... & US Preventive Services Task

Force. (2021). Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Jama, 325(3), 265-279.
Leggio, L., Zywiak, W. H., Edwards, S. M., Tidey, J. W., Swift, R. M., & Kenna, G. A. (2015). A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. Psychopharmacology, 232(1), 233-243.
Mason BJ, Lehert P. Effects of nicotine and illicit substance use on alcoholism treatment outcomes and acamprosate efficacy. Journal of Addiction Medicine. 2009;3(3):164-71.
McKelvey, K., Thrul, J., & Ramo, D. (2017). Impact of quitting smoking and smoking cessation treatment on substance use outcomes: An updated and narrative review. Addictive behaviors, 65, 161-170.
Nava, F., Manzato, E., Leonardi, C., & Lucchini, A. (2008). Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 32(8), 1867-1872.
Pettinati, H. M., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Suh, J. J., Dackis, C. A., Oslin, D. W., & O'Brien, C. P. (2008). Gender differences with high-dose naltrexone in patients with co-occurring cocaine and alcohol dependence. Journal of Substance Abuse Treatment, 34(4), 378-390. doi:10.1016/j.jsat.2007.05.011
Pettinati, H. M., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Xie, H., Dackis, C., Rabinowitz, A. R., & O'Brien, C. P. (2008). A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. Addictive Behaviors, 33(5), 651-667.
Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A., Hilty, D. M., et al. (2017). American Psychiatric Association Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. American Psychiatric Association - Publishing. Washington DC.
Schacht, J. P., Randall, P. K., Latham, P. K., Voronin, K. E., Book, S. W., Myrick, H., & Anton, R. F. (2017). Predictors of naltrexone response in a randomized trial: reward-related brain activation, OPRM1 genotype, and smoking status. Neuropsychopharmacology, 42(13), 2640-2653.
Schmitz, J. M., Lindsay, J. A., Green, C. E., Herin, D. V., Stotts, A. L., & Moeller, F. G. (2009). High-dose naltrexone therapy for cocaine-alcohol dependence. The American Journal of Addictions, 18(5), 356-362. doi:10.3109/10550490903077929
Soyka, M. (2015). Alcohol use disorders in opioid maintenance therapy: prevalence, clinical correlates and treatment. European Addiction Research, 21(2), 78-87.
Srivastava, A., Kahan, M., & Ross, S. (2008). The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. Journal of Substance Abuse Treatment, 34(2), 215-223.
Thurgood, S. L., McNeill, A., Clark-Carter, D., & Brose, L. S. (2016). A systematic review of smoking cessation interventions for adults in substance abuse treatment or recovery. Nicotine & Tobacco Research, 18(5), 993-1001.
Nationaal Expertisecentrum Tabaksontmoediging (2020). Factsheet elektronische sigaretten (E-sigaretten). Trimbos-Instituut, Utrecht.
Van den Brink, W., Glind, G. van de, Schippers, G. (2013). Multidisciplinaire richtlijn opiaatverslaving. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en Centrale Commissie Behandeling. Utrecht: Uitgeverij De Tijdstroom. c773e61e-028f-4ce5-9307-6e8050f1cf2c.pdf (trimbos.nl)
Van Laar, M. W., Beenakkers, E. M. T., Cruts, A. A. N., Ketelaars, A. P. M., Kuin, M. C., Meijer, R. F., Van Miltenburg, C. J. A., Mujcic, A., Strada, L. (2021). Nationale Drug Monitor: Jaarbericht 2020. Trimbos-instituut/WODC. 423b9c4b-a389-4bfd-aa33-0c914438f1f9.pdf (trimbos.nl)
Wisselink, D. J., Kuijpers, W. G. T., & Mol, A. (2016). Kerncijfers verslavingszorg 2015. LADIS Landelijk Alcohol en Drugs Informatiesysteem. Houten: Stichting Informatie Voorziening Zorg (IVZ).

Referenties - Psychologische behandeling

Andrade, L. F., Alessi, S. M., & Petry, N. M. (2012). The impact of contingency management on quality of life among cocaine abusers with and without alcohol dependence. The American journal on addictions, 21(1), 47-54.
Byrne, S. A., & Petry, N. M. (2011). Concurrent alcohol dependence among methadone-maintained cocaine abusers is associated with greater abstinence. Experimental and clinical psychopharmacology, 19(2), 116.
Klimas, J., Fairgrieve, C., Tobin, H., Field, C. A., O'Gorman, C. S., Glynn, L. G., . . . Cullen, W. (2018). Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. Cochrane Database Syst Rev, 12(12), Cd009269. doi:10.1002/14651858.CD009269.pub4
Klimas, J., Field, C. A., Cullen, W., OGorman, C. S., Glynn, L. G., Keenan, E., ... & Dunne, C. (2013). Psychosocial interventions

to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review a. Systematic reviews, 2(1), 1-7.
Rash, C. J., Alessi, S. M., & Petry, N. M. (2008). Cocaine abusers with and without alcohol dependence respond equally well to contingency management treatments. Experimental and Clinical Psychopharmacology, 16(4), 275.
Secades-Villa, R., Aonso-Diego, G., García-Pérez, Á., & González-Roz, A. (2020). Effectiveness of contingency management for smoking cessation in substance users: A systematic review and meta-analysis. Journal of consulting and clinical psychology, 88(10), 951.

Oorzaken van en risicofactoren voor somatische complicaties van alcoholgebruik

Wereldwijd zijn de gevolgen van overmatig alcoholgebruik voor de gezondheidszorg groot. In een rapport van de Wereld Gezondheidsorganisatie wordt het aantal patiënten met een door alcohol veroorzaakte of geassocieerde ziekte geschat op 76 miljoen (Rehm e.a. 2003). Dit is vrijwel zeker een onderschatting want zelfs in veel westerse landen, zoals Nederland, is het aantal mensen met een door alcohol veroorzaakte aandoening niet precies bekend. De financiële gevolgen van door alcohol veroorzaakte somatische aandoeningen zijn dientengevolge groot. Naast bekende aandoeningen zoals levercirrose, alvleesklierontsteking en het Korsakovsyndroom, zijn er minder bekende relaties zoals een verhoogd kankerrisico. Bovendien zijn er waarschijnlijk nog verborgen relaties. Ook voor de traumatologie speelt alcoholmisbruik een grote rol. Zowel het aantal ongevallen als de aard van de ongevallen wordt door alcoholmisbruik beïnvloed. Bij overmatig alcoholgebruik is er relatief vaak sprake van een schedeltrauma. In de Verenigde Staten speelt overmatig alcoholgebruik bij ongeveer 40% van alle auto-ongelukken een rol (Rehm e.a., 2003).

Er wordt op dit gebied relatief weinig epidemiologisch onderzoek verricht. Dit is verwonderlijk gezien de grote economische gevolgen van alcoholmisbruik in de zin van ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid en het belang voor de somatische en geestelijke gezondheidszorg. Het verrichte epidemiologische onderzoek gaat meestal over de gevolgen van alcoholmisbruik voor de mortaliteit en minder over morbiditeit of kwaliteit van leven.

Voor de volgende aandoeningen staat vast dat er een verhoogd risico is bij overmatig alcoholgebruik: kanker van mond, pharynx, slokdarm, lever en in mindere mate ook voor het mammacarcinoom. Omgekeerd is bij 20 tot 30% van de patiënten met levercirrose of slokdarmkanker alcohol in het spel (Rehm e.a., 2003). In de westerse wereld is overmatig alcoholgebruik de voornaamste oorzaak van levercirrose. Voorts bestaat er een verhoogd risico voor een aantal neuropsychiatrische aandoeningen zoals het Korsakovsyndroom, polyneuropathie, epilepsie en voor cardiovasculaire aandoeningen zoals hypertensie en hartritmestoornissen. De relatie tussen overmatig alcoholgebruik en coronaire hartziekten of beroerte wordt gekenmerkt door een J-vormige curve. Bij matig alcoholgebruik is er bij mannen sprake van een beschermend effect terwijl bij hoger alcoholgebruik het risico van deze aandoeningen juist zou toenemen (WHO, 2004). Bij risicoschattingen moet men rekening houden met geslachtsverschillen. Kwalitatief is een verhoogd risico voor een bepaalde aandoening meestal zowel voor mannen als voor vrouwen aantoonbaar, maar kwantitatief treden bepaalde risico's bij vrouwen bij een lager alcoholgebruik op dan bij mannen.
Bij overmatig alcoholgebruik gaat het vooral om het dagelijks geconsumeerde volume absolute alcohol. Epidemiologische studies hebben echter aangetoond dat het drinkpatroon, de levensstijl en de soort alcoholische drank van invloed is.

De achtergrond van de zogenaamde mediterrane paradox wordt gevormd door het gegeven dat alcoholgebruik tijdens het eten minder risico oplevert dan alcoholgebruik buiten de maaltijden om. Dus bij gegevens uit Italië moet men rekening houden met het feit dat in Italië alcohol vooral tijdens de maaltijden gebruikt wordt en hoofdzakelijk uit wijn bestaat. Bij gelijke hoeveelheden alcohol mag men verwachten dat er in Noord-Europa een groter risico bestaat op aan alcohol gerelateerde aandoeningen dan in de mediterrane landen. Bovendien is er in Noord-Europa en Noord-Amerika relatief vaak sprake van bingedrinking. Dit is een

vorm van alcoholmisbruik waarbij in korte tijd grote hoeveelheden alcohol genuttigd worden. Dit is een risicovolle manier van alcoholgebruik waarbij de gezondheidsrisico's optreden bij een lagere totale gemiddelde hoeveelheid alcohol per dag dan bij een meer geleidelijk patroon van alcoholgebruik (WHO, 2004). Een verklaring voor dit fenomeen zou kunnen zijn dat bij een geleidelijk, matig drinkpatroon de gunstige cardiovasculaire effecten de ongunstige effecten, op bijvoorbeeld de lever, overtreffen terwijl bingedrinking relatief veel schade aan lever en alvleesklier oplevert.

De commissie heeft de gevolgen van overmatig alcoholgebruik voor de volgende somatische aandoeningen onderzocht.

- Ziekten die deels door alcohol worden veroorzaakt:
  - Aandoeningen van het centrale en perifere zenuwstelsel;
  - Aandoeningen van lever en alvleesklier.
- Condities waarbij alcoholgebruik een nadelig effect heeft:
  - Zwangerschap.
- Aandoeningen waarbij alcohol een rol zou kunnen spelen:
  - Anesthesie;
  - Traumatologie;
  - Ondervoeding;
  - Kanker;
  - Infectieziekten;
  - Beenmergdepressie;
  - Jicht;
  - Contracturen van Duputryen.
- Ziekten waarbij alcohol zowel een beschermend als een schadelijk effect zou kunnen hebben.
- Cardiovasculaire aandoeningen, inclusief het bloedige en ischemische cerebrovasculaire accident.

Toelichting bij de keuze van onderwerpen
Het ligt voor de hand dat in een richtlijn waarbij alcoholmisbruik het onderwerp is ziekten van het centrale en perifere zenuwstelsel en ziekten van lever en alvleesklier systematisch behandeld worden.

De nadelige invloed van alcohol bij zwangerschap staat onomstotelijk vast en daarom wordt daar in deze richtlijn aandacht aan besteed. Onderwerp 3, aandoeningen waarbij alcohol een rol zou kunnen spelen, behoeft meer toelichting. Voor de anesthesie geldt dat men bij de dosering van geneesmiddelen rekening moet houden met het mogelijke bestaan van excessief alcoholgebruik. Aan de ene kant kan het metabolisme door alcohol zodanig geactiveerd zijn dat men een hogere dosering van een middel nodig heeft om tot hetzelfde resultaat te komen als bij personen die geen of weinig alcohol gebruiken. Aan de andere kant kan er sprake zijn van glutathiondepletie in de lever waardoor er onverwachte toxiciteit van geneesmiddelen zou kunnen optreden. Het eerste komt echter veel meer voor dan het laatste. In het algemeen is er bij personen met overmatig alcoholgebruik sprake van een zekere resistentie tegen middelen die door de anesthesist worden gebruikt. Opgemerkt dient te worden dat anesthesie ook vaak door niet-anesthesisten wordt toegediend, bijvoorbeeld door gastro-enterologen bij endoscopische ingrepen. Hetgeen hier vermeld is geldt uiteraard ook voor de anesthesie bij deze ingrepen. De commissie is verder niet tot specifieke

aanbevelingen gekomen.

Voor de traumatologie geldt dat een herhaald verschijnen van een patiënt op de centrale spoedopvang van een ziekenhuis of bij de huisarts, met een meer of minder groot trauma, een waarschuwingssignaal moet zijn dat erop wijst dat er sprake zou kunnen zijn van overmatig alcoholgebruik. Hier moet dan specifiek naar gevraagd worden. Traumatologische gevolgen van overmatig alcoholgebruik betreffen hersen-, wervel- en ruggenmergletsel, steek-, snij- en schotwonden, botbreuken en inwendig letsel. Beschrijving van alle traumatologische gevolgen van overmatig alcoholgebruik valt buiten het bestek van deze richtlijnen.
Bij patiënten met ondervoedingskenmerken dient men er rekening mee te houden dat er alcohol in het spel zou kunnen zijn. Personen met excessief alcoholgebruik hebben vaak een gebrek aan eetlust omdat de caloriebehoefte al door de inname van alcohol gedekt is. Dit leidt niet alleen tot een afname van het lichaamsgewicht maar door de eenzijdigheid van de voeding vaak ook tot vitaminedeficiënties. Men moet hierbij vooral rekening houden met foliumzuur, vitamine B1- en vitamine B6-deficiënties. In het hoofdstuk over de afwijkingen van het zenuwstelsel wordt hierop uitvoerig teruggekomen. Bij de opname van patiënten met excessief alcoholgebruik in het ziekenhuis dient men met zogenaamde refeedingproblematiek rekening te houden. Men spoort dit op door het fosfaatgehalte van het bloed te meten. Het fosfaatgehalte daalt snel als er sprake is van refeeding bij een ondervoede patiënt. Door alleen naar het lichaamsgewicht te kijken zal men ondervoeding in het algemeen onderschatten. Patiënten met levercirrose hebben vaak een schijnbaar normaal lichaamsgewicht bij aanmerkelijke spieratrofie. Het lichaamsgewicht wordt dan op peil gehouden door een overmatige hoeveelheid water die zich ofwel in de buik verzameld heeft in de vorm van ascites ofwel in de onderste extremiteiten in de vorm van oedeem. Atrofie van de spieren in de extremiteiten wijst dan vaak op ondervoeding.
De commissie heeft gemeend de voedingsproblematiek niet verder in deze richtlijn te behandelen. Infectieziekten, beenmergdepressie, jicht, de incidentie van kanker en contracturen van Dupuytren worden wel kort behandeld. De cardiovasculaire aandoeningen waaronder verstaan worden de aandoeningen van het hart, de grote vaten en het cerebrovasculaire accident dienen vermeld te worden omdat bekend is dat weinig alcohol op deze aandoeningen een beschermend effect heeft terwijl te veel alcohol ook voor deze organen mogelijk schadelijk is. Vooral dit laatste punt is controversieel en hierop wordt in de tekst teruggekomen. De commissie heeft gemeend niet uitvoerig in te moeten gaan op de mogelijk gunstige effecten van matig alcoholgebruik. De richtlijn gaat over overmatig alcoholgebruik en hiervan wordt aangenomen dat dit over het algemeen schadelijk is. Daar waar dit relevant is werd gepoogd een onderscheid te maken tussen aanbevelingen voor mannen en voor vrouwen.

Het onderwerp “Oorzaken van en risicofactoren voor somatische complicaties van alcoholgebruik” wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Rehm, J.G., Mel, G., Sempos, C.T., Trevisan, M. (2003). Alcohol-related morbidity and mortality.Alcohol research and health, 27: 39-51.
WHO Global Status Report on Alcohol (2004). World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse. Geneva.

Effecten van alcoholmisbruik op het zenuwstelsel

Zowel de korte-termijn- als de lange-termijngevolgen van alcoholmisbruik voor het zenuwstelsel zijn complex en slechts ten dele opgehelderd. Blijvende schade komt waarschijnlijk via drie verschillende mechanismen tot stand: (1) door een direct toxisch effect van alcohol op neuronen en axonen, (2) door het toxische effect van hoge calciumconcentraties in de neuronen, die kunnen optreden na een abrupte onttrekking van alcohol en (3) door de irreversibele verstoring van fysiologische processen als gevolg van vitaminegebrek (Brust, 2004; Ropper, 2005). Bij de meeste chronische alcoholisten treden deze drie mechanismen tezamen op en het is daarom erg moeilijk om te bepalen hoeveel ieder van deze mechanismen afzonderlijk bijdraagt aan het uiteindelijke klinische beeld. Bij een deel van de chronische alcoholisten treden bovendien nog andere schadeveroorzakende gebeurtenissen op, zoals traumatisch hersenletsel, hepatische encefalopathie en fluctuaties van het serumnatriumgehalte. Samenvattend kunnen de volgende effecten van alcoholmisbruik worden onderscheiden (aandoeningen die aan meerdere mechanismen worden toegeschreven zijn cursief gedrukt):

1. directe effecten
    - gevolgen van de toxische werking van alcohol

    cerebrale atrofie door demyelinisatie van axonen
    cerebellaire degeneratie
    polyneuropathie
    stoornissen van cognitie en gedrag

    - gevolgen van de abrupte onttrekking van alcohol

    onttrekkingsverschijnselen
    alcoholdelier
    onttrekkingsinsulten
    stoornissen van cognitie en gedrag

    - gevolgen met onbekende genese

    psychotische stoornissen door alcohol
    stemmings- en angststoornissen door alcohol
2. indirecte effecten
    - gevolgen van thiaminegebrek

    Wernicke-encephalopathie
    syndroom van Korsakov
    cerebellaire degeneratie
    polyneuropathie

    - gevolgen van niacinegebrek

alcoholische pellagra

- gevolgen van een fluctuerende serumnatriumspiegel

centrale pontine myelinolyse

- traumatisch hersenletsel
- hepatische encefalopathie en hepatocerebrale degeneratie

Het onderwerp “Alcohol en het zenuwstelsel” wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Baker, K.G., Harding, A.J., Halliday, G.M., Krill, J.J., Harper, C.G. (1999). Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. Neuroscience, 91(2):429-38.
Bates, M.E., Bowden, S.C., Barry, D. (2002). Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. Exp Clin Psychopharmacol, 10(3):193-212.
Benedetti, G. (1952). Die Alkoholhalluzinosen. Stuttgart: Thieme.
Blansjaar BA, Horjus MC, Nijhuis HGJ. Prevalence of the Korsakoff syndrome in The Hague, The Netherlands. Acta Psychiatrica Scandinavica 1987;75:604-607.
Blansjaar, B.A., Vielvoye, G.J., Dijk, J.G. van, Rijnders, R.J.P. (1992). Similar brain lesions in alcoholics and Korsakoff patients. Clinical Neurology and Neurosurgery, 94:197-203.
Brew, B.J. Diagnosis of Wernicke's encephalopathy. (1986). Australian and New Zealand Journal of Medicine. 16(5):676-8.
Brust, J.C. (2004). Neurological aspects of substance abuse. 2nd ed. Woodburn: Butterworth Heinemann/Elsevier.
Cook, C.C., Hallwood, P.M., Thomson, A.D. (1998). B-vitamin deficiency and neuro-psychiatric syndromes in alcohol misuse. Alcohol and Alcoholism, 33: 317-336.
Crews, F.T. (1999). Alcohol and neurodegeneration. CNS Drug Reviews, 5(4):379-94.
Diener, H.C, Dichgans, J., Bacher, M., Guschlbauer, B. (1984). Improvement of ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence. Journal of Neurology, 231(5):258-62.
Dlugos, C.A., Pentney, R.J. (1997). Morphometric evidence that the total number of synapses on Purkinje neurons of old F344 rats is reduced after long-term ethanol treatment and restores to control levels after recovery. Alcohol and alcoholism, 32:161-72.
Duka, T., Townshend, J.M., Collier, K., Stephens, D.N. (2003). Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27(10):1563-72.
EVM/Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. 2003.
Harper, C., Matsumoto, I. (2005). Ethanol and brain damage. Curr. Opinion Pharmacol, 05;5:73.
Harper, C.G., Giles, M., Finlay-Jones, R. (1986). Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 49:341-45.
Hoyumpa, A.M. (1980). Mechanisms of thiamine deficiency in chronic alcoholism. American Journal of Clinical Nutrition, 33:2750-61.

Jackson, R., Teece, S. (2004). Best evidence topic report. Oral or intravenous thiamine in the emergency department. Emergency Medicine Journal, 21(4):501-2.
Kleinschmidt-De Masters, B.K., Norenberg, M.D. (1981). Rapid correction of severe hyponatremia causes demyelinisation: relation to central pontine myelinolysis. Science, 211:1068-70.
Koike, H., Iijima, M., Sugiura, M. e.a. (2003). Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. Annals of Neurology, 54(1):19-29.
Koike, H., Mori, K., Misu, K. e.a. (2001). Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small- fiber loss and normal thiamine status. Neurology, 56:1727-32.
Koike, H., Sobue, G. (2006). Alcoholic neuropathy. Current Opinion in Neurology,19:481-6.
Kopelman, M.D. (1995). The Korsakoff syndrome. British Journal of Psychiatry,166:154-73.
Lampl, C., Yazdi, K. (2002). Central Pontine Myelinolysis. European Neurology, 47:3-10.
Lindboe, C.F., Loberg, E.M. (1988). The frequency of brain lesions in alcoholics. Comparison between the 5-year periods 1975-1979 and 1983-1987. Journal of Neurological Sciences, 88(1-3):107-13.
Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Nutt, D.J. (2004). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology, 18(3):293-335.
Mair, R.G., McEntee, W.J. (1986). Cognitive enhancement in Korsakoff's psychosis by clonidine: a comparison with L-dopa and ephedrine. Psychopharmacology, 88(3):374-80.
Martin, P.R., Adinoff, B., Lane, E., e.a. (1995). Fluvoxamine treatment of alcoholic amnestic disorder.Eur neuropsychopharmacol, 5:27-33.
Martin, P.R., Singleton, C.K. (2003). The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Research and Health, 27(2):134-42.
Martin, R.J. (2004). Central pontine and extra-pontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75(Suppl III):iii22-iii28.
Maschke, M., Weber, J., Dimitrova e.a. (2005). Vermal atrophy of alcoholics correlate with thiamine deficiency but not with dentate iron concentrations as estimated by MRI. Journal of Neurology, 252(6):704-11.
McEntee, W.J., Mair, R.G. (1980). Memory enhancement in Korsakoff's psychosis by clonidine: further evidence for a noradrenergic deficit. Ann Neurol, 5:466-70.
McLane, J.A., Khan, T., Held, I.R. Increased axonal transport in peripheral nerves of thiamine-deficient rats. Experimental Neurology, 95 1987(2):482-91.
Messert, B., Orison, W.W., Hawkins, M.J., Quaglieri, C.E. e.a. (1979). Central pontine myelinolysis. Neurology, 29:147-60.
Monforte, R., Estruch, R., Valls-Sole, J. (1995). Autonomie and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. Archives of Neurology, 52:45-51.
Morgan, M.Y. (1982). Alcohol and Nutition. British Medical Bulletin, 38:21-29.
Moselhy, H.F., Georgiou, G., Khan, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. Alcohol & Alcoholism, 36(5):357-68.
Mulholland, P.J., Self, R.L., Stepanyan, T.D. e.a. (2005). Thiamine deficiency in the pathogenesis of chronic ethanol-associated cerebellar damage in vitro. Neuroscience, 135(4):1129-39.
Mulholland, P.J. (2006). Susceptibility of the cerebellum to thiamine deficiency. The Cerebellum, 5(1):55-63.
Nicolas, J.M., Fernandez-Sola, J., Robert, J. e.a. (2000). High ethanol intake and malnutrition in alcoholic cerebellar shrinkage. Quarterly Journal of Medicine, 93:449-56.
NIV. (2005). Richtlijn Elektrolytstoornissen. Alphen aan den Rijn : Van Zuiden.
Norenberg, M.D., Leslie, K.O., Robertson, A.S. (1982). Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis.
Norenberg, M.D., Papendick, R.E. (1984). Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis. Annals of Neurology, 15:544-47.
NVN, NVKNF. (2005). CBO Richtlijn Polyneuropathie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden.
O'Carroll, R.E., Moffoot, A., Ebmeier, K.P., Murray, C., Goodwin, G.M. (1993). Korsakoff's syndrome, cognition and clonidine. Psychological Medicine, 23:341-7.
O'Carroll, R.E., Moffoot, A.P., Ebmeier, K.P., e.a. (1994). Effects of fluvoxamine treatment on cognitive functioning in the

alcoholic Korsakoff syndrome. Psychopharmacology, 116:85-88.
O'Donnell, V.M., Pitts, W.M., Fann, W.E. (1986). Noradrenergic and cholinergic agents in Korsakoff's syndrome. Clin Neuropharmacol, 9(1):65-70.
Oscar-Berman, M., Marinkovic, K. (2003). Alcoholism and the brain: an overview. Alcohol Research & Health, 27(2):125-33.
Oscar-Berman, M., Shagrin, B., Evert, D.L., Epstein, C. (1997). Impairments of brain and behaviour; the neurological effects of alcohol. Alcohol health & research world, 21(1)65-75.
Peters, T.J., Kotowicz, J., Nyka, W. e.a. (2006). Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. Alcohol and Alcoholism, 41(6):636-642.
Reuler, J.B., Girard, D.E., Cooney, T.G. (1985). Current concepts. Wernicke's encephalopathy. New England Journal of Medicine, 312(16):1035-9.
Reuster, T., Buechler, J., Winiecki, P., Oehler, J. (2003). Influence of Reboxetine on salivary MHPG concentration and cognitive symptoms among patients with alcohol-related Korsakoff's syndrome. Neuropsychopharmacology, 28:974-8.
Ropper, A.H., Brown, R.H. (2005). Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th Ed. New York: McGraw-Hill.
Scheurich, A. (2005). Neuropsychological functioning and alcohol dependence. Current Opinion in Psychiatry, 18:319-23.
Scholz, E., Diener, H.C., Dichgans, J. e.a. (1986). Incidence of peripheral neuropathy and cerebellar ataxia in chronic alcoholics. Journal of Neurology, 233(4):212-7.
Schuckit, M.A. (2005). Alcohol-Related Disorders. In: Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1168-1188.
Serdaru, M., Hausser-Hauw, C., Laplane, D. e.a. (1988). The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. Brain, 111:829-42.
Singleton, C.K., Martin, P.R. (2001). Molecular mechanisms of thiamine utilization. Current Molecular Medicine, 1:197-207.
Smith, D.M., Atkinson, R.M. (1995). Alcoholism and dementia. Int J Addict, 30(13-14):1843-1869.
Sterns, R.H. (1990). The management of symptomatic hyponatremia. Seminars in Nephrology, 10:503-4.
Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res, 24(5):611-621.
Tallaksen, C.M.E., Bohmer, T., Bell, H. (1992). Blood and serum thiamine and thiamine phosphate esters concentrations in patients with alcohol dependence syndrome before and after thiamine treatment. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16:320-325.
Tan, E.T., Johnson, R.H., Lambie, D.G., Whiteside, E.A. (1984). Alcoholic vagal neuropathy: recovery following prolonged abstinence. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 47(12):1335-7.
Thomson, A.D., Baker, H., Leevy, C.H. (1970). Patterns of 35S-thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patiënt. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 76:34-45.
Thomson, A.D., Cook, C.C.K., Touquet, R. e.a. (2002). The Royal College of Physicians Report on Alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department, Alcohol & Alcoholism, 37: 513-521.
Thomson, A.D., Jeyasingham, Pratt, O.E. e.a. (1987). Nutrition and alcoholic encephalopathies. Acta Medica Scandinavica, Suppl.717: 55-65.
Thomson, A.D. (2000). Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff Syndrome. Alcohol and Alcoholism, 35, Suppl. 1: 2-7.
Thomson, A.D. (1969). Studies of thiamine absorption in man. PhD Thesis. University of Edinburgh.
Timmann-Braun, D., Diener, H.C. Alcoholic cerebellar degeneration. In: Klockgether, T., ed. (2000). Handbook of Ataxia Disorders. New York: Marcel Dekker.
Torvik, A., Lindboe, C.F., Rogde, S. (1982). Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. Journal of Neurological Sciences, 56:233-48.
Torvik, A., Torp, S. (1986). The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of an autopsy material. Journal of Neurological Sciences, 19, 75(1):43-51.
Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H.(1989). The Wernicke-Korsakoff-Syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. 2nd. Ed. Philadelphia: Davis.
Victor, M., Adams, R.D., Mancall, E.L. (1959). A restricted form of cerebellar degeneration occurring in alcoholic patients. Archives of Neurology, 71:579-688.
Victor, M., Hope, J.M. (1958). The phenemenon of auditory hallucinations in chronic alcoholism. Journal of Nervous and Mental

Disease, 126:451-81.
Victor, M., Lareno, R. (1978). Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects. In: Schoenberg BS, Ed. Advances in Neurology, vol 19. New York: Raven Press.
Victor, M. (1994). Alcoholic dementia. Canadian Journal of Neurological Sciences, 21(2):88-99.
Wang, G.J., Volkow, N.D., Roque, C.T. e.a. (1993). Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. Radiology, 186(1):59-65.
White, A.M., Matthews, D.B., Best, P.J. (2000). Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. Hippocampus, 10:88-93.
Zambelis, T., Karandreas, N., Tzavellas, E. e.a. (2005). Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. Journal of the Peripheral Nervous System, 10:375-81.

Alcoholische levercirrose bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Uitgangsvraag

Alcoholische levercirrose

- Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?
- Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?
- Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?
- Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?
- Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?
- Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dat bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?
- Is alcoholische levercirrose reversibel?
- Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?
- Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?

Aanbeveling

Patiënten met alcoholische levercirrose wordt geadviseerd het alcoholgebruik geheel te staken.

Patiënten met slokdarmvarices worden met beta-adrenerge receptorblokkerende middelen behandeld ook als ze nog nooit gebloed hebben.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Alcoholische levercirrose

Niveau 1	In Nederland, Engeland en Italië gaat het bij 40-68% van de ziekenhuisopnames voor levercirrose om een alcoholische levercirrose. *A2 Corrao, 1998; Roberts, 2005 B Leon, 2006*

Niveau 3	Geschat wordt dat in Nederland ongeveer 2200 mensen per jaar aan de gevolgen van levercirrose overlijden, bij ongeveer de helft is dit het gevolg van alcoholmisbruik. *B Leon, 2006*

Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?

Niveau 1	Alcoholische levercirrose is een ernstige ziekte met een beperkte levensverwachting. *A2 Bell, 2004; Roberts, 2005*

Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?

Niveau onbepaald	Alcohol is hepatotoxisch. *B Lieber, 1975 (dierexperimenteel onderzoek)*

Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?

Niveau 1	Gebruik van meer dan 25-30 gram alcohol/dag (twee tot drie glazen/dag) gaat gepaard met een verhoogd risico op het ontstaan van levercirrose. Dit risico neemt toe naarmate men meer drinkt. Bij gebruik van meer dan 100 gram alcohol/dag is het risico op het ontstaan van levercirrose sterk verhoogd: odds ratio 31,4 (95% CI, 10,3-95,8) voor mannen en 44,8 (95% CI, 8,2-224,0) bij vrouwen. *A1 Corrao, 1998;A2 Bellentani, 1997;* *B Parrish, 1993;* *A2 Kamper-Jorgensen, 2004; Corrao, 1997*

Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?

Niveau 2	Genetische factoren spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van alcoholische levercirrose. *B Reed, 1996; Grove, 2000; Grove, 1997*

Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?

Niveau 3	Overmatig gebruik van gedestilleerde drank gaat mogelijk met een hoger risico op levercirrose gepaard dan overmatig gebruik van bier en wijn. *B Kern, 2000*

Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dat bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?

Niveau 3	Alcoholgebruik tijdens maaltijden lijkt minder schadelijk voor de lever te zijn dan alcoholgebruik buiten de maaltijden. Door vetrijke, koolhydraat- en eiwitarme voeding neemt het risico op levercirrose toe. Door het gebruik van groente en fruit daarentegen zou het risico op levercirrose worden beperkt. Gebruik van minstens twee koppen koffie per dag lijkt het risico op levercirrose te beperken. *A2 Corrao, 1995; Bellentani, 1997;* *B Corrao, 1994; Corrao, 1998; Tverdal, 2003; Klatsky, 2006*

Is alcoholische levercirrose reversibel?

Niveau 3	Continuering van alcoholgebruik bij een reeds bestaande alcoholische levercirrose leidt tot progressie van de ziekte. *A2 Poynard, 2003*

Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?

Niveau 1	Er zijn geen geneesmiddelen die de progressie van alcoholische leverziekte kunnen tegengaan. *A1 Rambaldi, 2005; Rambaldi, 2002; Rambaldi, 2005*

Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?

Niveau 1	Beta-adrenerge receptorblokkerende geneesmiddelen verminderen het risico op een eerste slokdarmvarices-bloeding en recidief bloeding. *A1 Hayes, 1990*

Samenvatting literatuur

Alcoholische levercirrose

Levercirrose is het gevolg van overmatige bindweefselvorming waardoor de normale leverarchitectuur verstoord wordt. Tevens is er sprake van een nodulaire regeneratie van leverweefsel. Levercirrose leidt tot een afname van de synthese- en uitscheidingsfunctie van de lever en tot portale hypertensie.
In een Italiaanse casecontrolstudie bij 462 patiënten met levercirrose bleek alcohol bij 67,9% verantwoordelijk te zijn voor de cirrose (Corrao, 1998). In een groot Engels ziekenhuis ging het bij 60% van de opnames wegens levercirrose om alcoholische levercirrose (Roberts, (2005). In Nederland is er bij 40% (vrouwen) tot 60% (mannen) van de ziekenhuisopnames voor levercirrose sprake van alcoholische levercirrose (Leon, 2006). De mortaliteit door levercirrose in de periode 1997-2001 wordt door de WHO geschat op 5,9/100.000 (vrouwen) en 9,7/100.000 (mannen). Dit is ten opzichte van de periode 1957-1961 een toename want toen was het 7,8/100.000 en 4,7/100.000 respectievelijk (Leon, 2006).

Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?
In een Noorse cohortstudie werd een groep van honderd patiënten met alcoholische levercirrose gedurende twee tot zes jaar vervolgd. Bij 76% van de patiënten was bij aanvang van de studie reeds ascites aanwezig en bij 34% bloedende slokdarmvarices. De cumulatieve actuariële mortaliteit in dit cohort bedroeg 71%, 84% en 90% in vijf, tien en vijftien jaar (Bell, 2004). De sterfte bij alcoholische levercirrose is aanzienlijk hoger dan bij patiënten met primaire biliaire cirrose of chronische hepatitis (Roberts, 2005).

Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?
Lang is gedacht dat de met alcoholisme geassocieerde voedingsdeficiënties levercirrose veroorzaken. Zorgvuldig gecontroleerd experimenteel werk bij baviaanapen door de groep van Lieber e.a. heeft aannemelijk gemaakt dat het de alcohol zelf is die levercirrose kan veroorzaken (Lieber, 1975). Dit werk, dat

door een groot aantal onderzoeksgroepen bevestigd is, heeft tot het inzicht geleid dat ook goed gevoede alcoholgebruikers levercirrose kunnen krijgen. De relatie tussen overmatig alcoholgebruik en het ontstaan van levercirrose blijft echter een associatief verband.
Er zijn begrijpelijkerwijs geen placebogecontroleerde gerandomiseerde studies over dit onderwerp. Obductie-onderzoek laat zien dat bij personen die langdurig overmatig alcohol gebruikt hebben, levercirrose significant meer voorkomt dan bij geheelonthouders. Bij personen die veel alcohol gebruikt hebben komt vaker levercirrose voor dan bij personen die minder alcohol gebruikt hebben. Het is echter ook duidelijk dat lang niet alle alcoholisten ook daadwerkelijk levercirrose krijgen, de percentages variëren van 15-50% (Nanji, 1996). Naast alcohol spelen genetische en omgevingsfactoren een rol bij het ontstaan van levercirrose (Wheeler, 2003).

Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?
De vraag rijst of er een drempelwaarde is of dat het een glijdende schaal betreft met een dosis-effectrelatie. Omdat meerdere factoren een rol spelen bij het ontstaan van alcoholische levercirrose is deze vraag niet gemakkelijk te beantwoorden. Aangenomen wordt dat bij mannen bij meer dan 80 gram alcohol per dag en bij vrouwen bij meer dan 60 gram alcohol per dag, de kans op levercirrose is toegenomen. Echter ook bij minder alcohol is er een risico op levercirrose. In een meta- analyse van vijftien observationele studies laten Corrao e.a. zien dat het relatieve risico (RR) voor het ontstaan van levercirrose reeds bij gebruik van 25 gram alcohol per dag is toegenomen: in niet-mediterrane landen is het RR 3,6 (95% CI, 3,1-4,3) en in mediterrane landen 1,5 (95% CI, 1,4-1,5) (Corrao, 1998). Mogelijk spelen voedingspatronen bij dit verschil een rol. Daarnaast komt virale hepatitis meer voor in de mediterrane landen waardoor de prevalentie van levercirrose in de controle- populatie hoger is en het relatieve risico dus lager. In een grote meta-analyse van tweehonderd studies bevestigen deze auteurs het feit dat het risico op levercirrose inderdaad al verhoogd is bij gebruik van 25 gram alcohol per dag: odds ratio 2,4 (95% CI, 2,1-2,2) voor mannen in mediterrane landen; 3,0 (2,1-4,6) voor vrouwen in mediterrane landen; 1,6 (1,3-2,1) voor mannen in niet-mediterrane landen; en 2,0 (1,3-3,5) voor vrouwen in niet-mediterrane landen (Corrao, 1999). In de Italiaanse Dionysosstudie worden cohorten in twee Noord-Italiaanse dorpjes longitudinaal vervolgd. De studie loopt nu twintig jaar. Bij 6534 niet door het hepatitisvirus besmette personen werd de aanwezigheid van levercirrose met behulp van echografie en laboratoriumparameters onderzocht. Met behulp van multivariate analyse kon worden aangetoond dat bij het gebruik van meer dan 30 gram alcohol per dag, het risico op levercirrose significant verhoogd is. Dit geldt zowel voor mannen als voor vrouwen. In de groep met een alcoholinname van 31 tot 60 gram per dag was de odds ratio voor het voorkomen van cirrose ten opzichte van de groep die minder dan 30 gram per dag drinkt: 10,9 (95% CI: 3,6-33,5). Bij 61-90, 91-120 en >120 gram per dag liep de odds ratio op van 25,0, 52,9 tot 62,3 (Bellentani, 1997). Dit wordt in een Amerikaanse studie bevestigd (Parrish, 1993). Duidelijk is ook dat het risico op levercirrose toeneemt naarmate meer alcohol gebruikt wordt. Dit blijkt uit drie Italiaanse casecontrolstudies, waarbij driehonderd mannelijke en 162 vrouwelijke patiënten betrokken waren. Bij gebruik van meer dan 100 gram alcohol per dag nam het risico op levercirrose sterk toe: odds ratio 31,4 (95% CI, 10,3-95,8) voor mannen en 44,8 (95% CI, 8,2-224,0) voor vrouwen (Corrao, 1997). Tevens suggereert deze studie dat het risico van vrouwen op levercirrose, bij een gelijk alcoholgebruik, hoger is dan van mannen.
In een Deense cohortstudie werd een groep van 6152 overmatige alcoholgebruikers gedurende 84.257 mensjaren gevolgd. Dit is dus gemiddeld 13,7 jaar. Vergeleken met de normale Deense bevolking was de mortaliteit van patiënten met alcoholische levercirrose sterk verhoogd: RR bij mannen 27; RR bij vrouwen 35

(Kamper-Jorgensen, 2004). Hieruit mag men concluderen dat veertien jaar overmatig alcoholgebruik met een significante mortaliteit gepaard gaat. Maar hoeveel jaar men minimaal zou moeten drinken om een levercirrose te krijgen is onbekend. In deze studie werd geen relatie gevonden tussen de duur van het alcoholgebruik, uitgedrukt in 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 en >20 jaar, en het risico om aan levercirrose te overlijden. Bingedrinking is een vorm van problematisch overmatig alcoholgebruik dat zowel tot levercirrose als alcoholische hepatitis kan leiden (Bradley, 2001). Zeer excessief eenmalig alcoholgebruik zou mogelijk tot acuut leverfalen kunnen leiden maar hierover bestaan slechts casereports en meestal betreft dit chronische alcoholgebruikers (Meier, 2005).

Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?
Genetische, immunologische en omgevingsfactoren spelen een rol bij het ontstaan van alcoholische levercirrose. In feite krijgt slechts 10% van de zware drinkers een alcoholische levercirrose (Bellentani, 1997). Dat genetische achtergrond een rol speelt blijkt uit tweelingconcordantiestudies. Uit gegevens van de National Academy of Sciences Twin Registry blijkt dat de concordantie voor het krijgen van alcoholische levercirrose bij monozygote tweelingen 16,9% bedraagt en 5,3% bij dizygote tweelingen (Reed, 1996). Dit soort concordanties mag men verwachten bij complexe genetische aandoeningen waarbij ook omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Alhoewel men op theoretische gronden zou verwachten dat genen, die betrokken zijn bij het metabolisme van alcohol, een belangrijke rol zouden spelen bij het risico op levercirrose lijken pro- en anti-inflammatoire genen belangrijker te zijn. Polymorfismen van genen die coderen voor alcohol en aceetaldehyde dehydrogenase en voor het alcohol metaboliserende enzym CYP2E1 blijken van minder belang te zijn (Day, 1991; Grove, 1998). Belangrijker zijn TNFa en interleukine-10 genpolymorfismen (Grove, 2000; Grove, 1997).

Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?
Er is veel epidemiologisch onderzoek gedaan naar omgevingsfactoren. De relatie tussen het type alcohol en het risico op levercirrose is in verschillende studies onderzocht. In een Deense studie werden 30.000 personen gedurende 400.000 manjaren (13,6 jaar) gevolgd. Via vragenlijsten werd het alcoholgebruik en het type alcohol geïnventariseerd. Terwijl het risico op levercirrose bij gebruik van meer dan vijf alcoholische consumpties per dag (>50 gram alcohol/dag) 14 tot 20 maal verhoogd was, was het risico bij mensen die wijn dronken 0,3 tot 0,4 maal dat van de groep die geen wijn gebruikte (Becker, 1996). Kerr e.a. toonden aan dat patiënten met alcoholische levercirrose eerder overlijden als hun ziekte te wijten is aan overmatig gebruik van gedestilleerde dranken dan aan consumptie van bier en wijn (Kerr, 2000).

Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dat bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?
De eerder genoemde Dionysosstudie laat zien dat alcohol genuttigd tijdens maaltijden minder risico's oplevert dan alcoholgebruik buiten de maaltijden om (Bellentani, 1997). Tevens lijkt de aard van het voedselpatroon een rol te spelen. Een casecontrolstudie, uitgevoerd in midden Italië, toont aan dat het gebruik van vetrijke, koolhydraat- en eiwitarme voeding, in combinatie met overmatig alcoholgebruik, een extra risico oplevert (Corrao, 1995). Ook een hoge inname van vitamine A of ijzer bij matig alcoholgebruik (< 50 gram alcohol/dag) was geassocieerd met een hoger risico voor levercirrose terwijl een hoge inname van vitamine B2 of B12 bij patiënten met een hoog alcoholgebruik (>50 gram alcohol/ dag) een matig

beschermend effect had (Corrao, 1998). In een casecontrolstudie bij 259 patiënten en 416 controles, uitgevoerd bij negentien Italiaanse ziekenhuizen, konden deze auteurs aantonen dat het risico op levercirrose bij patiënten die meer dan 50 gram alcohol per dag gebruikten toenam als het voedingspatroon relatief meer dierlijke producten dan fruit en groente bevatte (Corrao, 2004).
Verschillende studies geven aan dat koffie mogelijk een beschermend effect heeft. Bij patiënten die meer dan 100 gram alcohol per dag gebruikten was het risico op levercirrose bij koffiegebruikers de helft van het risico bij personen die geen koffie dronken (Corrao, 1994). Dit beschermende effect van koffie wordt bevestigd in een cohortstudie waarbij aangetoond wordt dat het relatieve risico op overlijden bij patiënten met alcoholische levercirrose bij koffiedrinkers 0,6 was in vergelijking tot patiënten die geen koffie dronken (Tverdal, 2003). Uit een cohortstudie bij 199 patiënten met alcoholische levercirrose bleek het gebruik van minstens een tot drie koppen koffie per dag gepaard te gaan met een relatief risico voor levercirrose van 0,6 (95% CI, 0,4-0,8; P<.001); bij vier of meer koppen koffie per dag was dit 0,2 (95% CI, 0,1-0,4; P<.001). Thee leek dit voordeel niet te hebben. De auteurs concluderen dat koffie een ingrediënt met een beschermend effect lijkt te bevatten (Klatsky, 2006).

Is alcoholische levercirrose reversibel?
Er zijn aanwijzingen dat levercirrose ten dele reversibel is. Waarschijnlijk geldt dit alleen voor de Child graad A levercirrose. Bij Child graad C levercirrose is er sprake van een totale herstructurering van de leverarchitectuur waarbij men zich moeilijk kan voorstellen dat dit nog reversibel kan zijn. In het algemeen gaat men er van uit dat Child graad A levercirrose na het stoppen van alcoholgebruik gedeeltelijk kan genezen. Harde gegevens ontbreken echter.

Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?
Continuering van alcoholgebruik bij alcoholische leververvetting leidt tot een overgang van steatose naar cirrose (Teli, 1995). Poynard e.a. maken aannemelijk dat bij patiënten met alcoholische levercirrose, de fibrose progressief toeneemt bij continuering van het alcoholgebruik (Poynard, 2003).

Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?
Alhoewel er vele middelen en middeltjes zijn waarvan beweerd wordt dat zij 'goed' zijn voor patiënten met levercirrose, zijn er maar enkele die aan systematisch onderzoek onderworpen zijn. Prednison speelt vooral een rol bij de alcoholische hepatitis. Van colchicine en propylthiouracil zijn Cochrane-analyses beschikbaar. Een op Medline en Embase gebaseerde Cochrane-analyse van vijftien gerandomiseerde trials, waarbij in totaal 1714 patiënten betrokken waren met alcoholische en non-alcoholische levercirrose, toonde geen verschil aan tussen het effect van colchicine en placebo. Dit gold voor leverziekte-gerelateerde mortaliteit, complicaties van levercirrose, leverbiochemie, leverhistologie en alcoholgebruik (Rambaldi, 2005). Hetzelfde geldt voor propylthiouracil. Deze analyse betrof zes gerandomiseerde trials waar 710 patiënten met alcoholische leverziekte bij betrokken waren. Er werd geen verschil gevonden tussen de propylthiouracil- en de placebobehandelde groepen wat betreft mortaliteit, complicaties, leverbiochemie en histologie (Rambaldi, 2002). Ten slotte werd er nog een Cochrane-analyse uitgevoerd op het effect van de melkdistel bij patiënten met alcoholische en niet-alcoholische levercirrose. Het betrof een analyse van dertien gerandomiseerde onderzoeken waar 915 patiënten bij betrokken waren. Er werd geen verschil gevonden tussen de met melkdistel behandelde groep en de placebogroep. Dit gold zowel voor de mortaliteit als de complicaties van

leverziekte en leverhistologie (Rambaldi, 2005). In experimenteel onderzoek wordt momenteel veel aandacht gegeven aan mogelijke antifibrotische geneesmiddelen. Een doorbraak op dit gebied valt momenteel nog niet te melden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. Gut, 54 10):1468-1472.
Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 23(5):1025-1029.
Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol, 39(9):858-863.
Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa,G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut, 41(6):845-850.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology, 25(1):63-70.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol, 26(2):312-324.
Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. Psychol Addict Behav, 15(4):297-305.
Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis.Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Scand J Gastroenterol, 32(11):1174- 1180.
Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Hepatology, 27(4):914-919.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction, 94(10):1551-1573.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 33(4):381-392.
Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. Am J Epidemiol, 142(11):1136-1146.
Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol, 10(6):657-664.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. Ann Epidemiol, 8(3):154-159.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Eur J Epidemiol, 14(5):447- 456.
Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. Eur J Epidemiol, 19(9):861-869.
Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol, 28(4):608-614.

Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. Hepatology, 14(5):798-801.
Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 41(2):353-358.
Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). lcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. Oct;41(4):644-51
Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 122(2):281-289.
Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsal polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. Pharmacogenetics, 8(4):335- 342.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 26(1):143-146.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut, 46(4):540-545.
Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet, 336(8708):153-156.
Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(11):1150-1159.
Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med, 113(4):299-307.
Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology, 126(5):1293-1301.
Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. Dig Dis Sci, 24(4):305-310.
Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? J Hepatol, 41(1):25-30.
Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. Addiction, 95(3):339-346.
Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med, 166(11):1190-1195.
Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol, 38(5):453-459.
Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology, 130(6):1636-1642.
Lefkowitch, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 9(1):37-53.
Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367(9504):52-56.
Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA, 72(2):437-441.
Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health, 27(3):220-231.
Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.Acta Med Scand. Apr;185(4):259-69.
Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology, 110(6):1847-1853.
Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol, 36(4):480-487.
McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 93(11):2022-2036.
Meier, M,, Woywodt, A., Hoeper, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message

found under the skin. Postgrad Med J, 81(954):269-270.
Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology, 17(4):564-576.
Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. Hepatology, a textbook of Liver Disease. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.
O'Keefee, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. Ir Med J, 95(4):108-9, 111.
Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol, 2(1):33-42.
Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. J Stud Alcohol, 54(4):450-456.
Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology, 27(6):1717-1722.
Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol, 38(3):257-265.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002148.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002800.
Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD003620.
Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 20;326(8):507-512.
Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 20(9):1528-1533.
Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut, 54(11):1615-1621.
Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. Dig Liver Dis, 33(8):698-702.
Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. J Hepatol, 17(1):81-85.
Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 158(2):129-134.
Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis, 23(3-4):264-274.
Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol, 42(5):700-706.
Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 346(8981):987-990.
Tverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol, 13(6):419-423.
Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, 111(6):473-478.
Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health, 27(4):300-306.
Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology, 28(3):805-809.

Alcoholische hepatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Uitgangsvraag

Alcoholische hepatitis

- Hoe stelt men vast of er sprake is van een alcoholische hepatitis?
- Zijn er factoren die de prognose bij alcoholische hepatitis voorspellen?
- Kan 'gezonde' voeding de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbeteren?
- Bestaat er een medicamenteuze behandeling die de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbetert?

Aanbeveling

Voor een zekere diagnose van alcoholische hepatitis is een leverbiopsie aangewezen.

Eiwitrijke, energierijke voeding wordt geadviseerd in de behandeling van alcoholische hepatitis, tenzij er sprake is van hepatische encefalopathie.

Therapie met corticosteroïden wordt gereserveerd voor patiënten met een MELD-score >= 18 of een DF score >= 32.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Hoe stelt men vast of er sprake is van een alcoholische hepatitis?

Niveau 1	De diagnose alcoholische leverziekte kan met grote mate van waarschijnlijkheid (probable diagnosis) worden gesteld op basis van anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek. Voor een definitieve diagnose (definite diagnosis) is histologisch onderzoek nodig. *B Van Ness, 1989; A1 McCullough, 1998; C Lefkowitch, 2005]; A1 McCullough, 1998]; A2 Mathurin, 1996*

Zijn er factoren die de prognose bij alcoholische hepatitis voorspellen?

Niveau 3	Een MELD-score van >= 18 bij opname, of >= 20 één week na opname, is geassocieerd met een ziekenhuis-mortaliteit van 58%. De sensitiviteit bedraagt 91% en de specificiteit 85%. *A2 Srikureja, 2005*

Kan 'gezonde' voeding de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbeteren?

Niveau 1	Eiwitrijke (1,5-2,0 g/kg) energierijke voeding en staken van alcoholgebruik zijn de pijlers van de behandeling van alcoholische hepatitis. Indien er tevens sprake is van hepatische encefalopathie moet een eiwitbeperkte voeding (1g/kg) gegeven te worden. *A1 McCullough; B Mendenhall, 1993*

Bestaat er een medicamenteuze behandeling die de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbetert?

Niveau 1	Bij een Maddrey DF-score >= 32 heeft behandeling met corticosteroïden bij patiënten met alcoholische hepatitis een positief effect op de korte-termijnoverleving. *A1 Mathurin, 1996; A2 Mathurin, 2002; A1 Imperiale*

Samenvatting literatuur

Alcoholische hepatitis

Alcoholische hepatitis is een acute leverontsteking die ontstaat na het drinken van een grote hoeveelheid alcohol. De klinische verschijnselen zijn koorts, gebrek aan eetlust, geelzucht en braken. Dit kan gepaard gaan met ascites, gestoorde stolling, encefalopathie en nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom). De serum transamnase activiteit, het serum bilirubine, IgA en triglyceridegehalte zijn verhoogd en er is sprake van trombocytopenie, trombocytopathie en leucocytose. De definitieve diagnose kan door middel van histologisch onderzoek worden gesteld.

Hoe stelt men vast of er sprake is van een alcoholische hepatitis?

Bij patiënten met een chronische leverziekte op basis van excessief alcoholgebruik kan de diagnose alcoholische hepatitis moeilijk zijn. Vaak wordt gezegd dat er een alcoholische hepatitis is terwijl er in feite sprake is van een toename van de verschijnselen van een bestaande alcoholische levercirrose. Een alcoholische hepatitis kan ontstaan bij mensen die tevoren geen leverziekte hadden of het kan een acute hepatitis zijn bovenop een bestaande alcoholische levercirrose. De diagnose alcoholische leverziekte kan worden gesteld op basis van anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek met een betrouwbaarheid van 88% (betrouwbaarheidsinterval 75-100%) zoals is vastgesteld in een onderzoek bij 107 patiënten (Van Ness, 1989). Bij dit onderzoek werd echter geen onderscheid gemaakt tussen alcoholische hepatitis en alcoholische leverziekte. Een definitieve diagnose van alcoholische hepatitis wordt gesteld op basis van histologisch onderzoek van de lever (Van Ness, 1989; McCullough, 1998). Er is bij alcoholische hepatitis sprake van een granulocytair ontstekingsinfiltraat in de lever naast andere verschijnselen van alcoholische leverziekte zoals levercelnecrose, steatose, perisinusoidale centrilobulaire fibrose en Mallorybodies (Mathurin, 1996; Lefkowitch, 2005) De klinische verschijnselen koorts, gebrek aan eetlust, geelzucht en braken eventueel samen met ascites, gestoorde stolling, encefalopathie en nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom) maken de diagnose waarschijnlijk. Laboratoriumonderzoek waarbij een verhoogd ASAT (aspartaat aminotransferase activiteit), serum bilirubine, IgA en triglyceridegehalte wordt vastgesteld en trombocytopenie en leucocytose vormen een belangrijke ondersteuning van de diagnose (McCullough, 1998). Anamnese, lichamelijk en

laboratoriumonderzoek kan volstaan als de behandeling niet meer inhoudt dan het staken van het alcoholgebruik en het geven van adequate voeding. Alvorens besloten wordt een behandeling met corticosteroïden te beginnen is het van belang de diagnose met zekerheid te stellen en is het zinvol eerst een leverbiopsie voor histologisch onderzoek te nemen (McCullough, 1998). Bij ernstige alcoholische hepatitis kan door de aanwezige stollingsstoornissen een percutane leverbiopsie te risicovol zijn en kan men voor de transjugulaire route of voor een geplugd leverbiopt kiezen (Sawyer, 1993).

Is alcoholische hepatitis een vaak voorkomende aandoening?
Omdat er voor deze aandoening geen meldingsplicht bestaat zijn er geen getallen bekend over incidentie, prevalentie of opname frequentie. Alcoholische hepatitis komt minder vaak voor dan alcoholische levercirrose.

Zijn er factoren die de prognose bij alcoholische hepatitis voorspellen?
Voor inschatting van de ernst van de alcoholische hepatitis kan gebruik gemaakt worden van een aantal scoresystemen. De bekendste zijn de Maddrey Discriminant Function score (DF-score) en de Mayo End-stage Liver Disease score (MELD-score). De DF-score berust op een verlenging van de protrombinetijd and het serum bili- rubine gehalte [4,6 x verlenging protrombinetijd (s) + serum bilirubin (mg/dl)]; de MELD-score op de INR (internationale genormaliseerde protrombinetijd), het serum bilirubine en creatinine gehalte (3,8*loge (total bilirubin, mg/dL) + 112*loge (INR) + 9.6*loge (creatinine, mg/dL). Voor berekening van de Maddrey DF-score en voor de MELD-score kan men gebruik maken van de website www.mdcalc.com.
In een retrospectieve cohort studie bij 73 patiënten bleken de MELD- en DF-score de middellange- en lange-termijnmortaliteit even goed te voorspellen. Met behulp van de MELD-score kon de 30-dagenmortaliteit voorspeld worden met een betrouwbaarheid van 0,83 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,71-0,96) en met de DF-score was de voorspellende betrouwbaarheid van 0,74 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,62-0,87). Dit verschil was niet significant. De mortaliteit binnen negentig dagen kon met de MELD-score voorspeld worden met een betrouwbaarheid van 0,86 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,96) en met de DF-score met een betrouwbaarheid van 0,83 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,74-0,92). Ook dit verschil was niet significant (Dunn, 2005). In een retrospectieve analyse bij 89 patiënten werd de voorspellende waarde van de DF-score ten aanzien van mortaliteit bestudeerd. Bij patiënten met een DF-score van >= 32 was de mortaliteit binnen 28 dagen 39%. Het relatieve risico hierbij was 0,54 (betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,99). Van belang is dat bij patiënten met een DF < 32 de mortaliteit toch nog 16,7% was. Het verschil in ziekenhuismortaliteit tussen patiënten met een DF >= 32 en een DF < 32 was statistisch significant (P=0,039) (Kulkarni, 2004). De sensitiviteit van de DF >= 32 als voorspeller van korte-termijnmortaliteit was 66,7% en de specificiteit 61,7%. Dit werd ook door middel van een receiver operator characteristic (ROC) curve berekend. Bij een waarde van 0,5 zou de test niet bruikbaar zijn. De ROC-waarde van een DF van 33 was 0,666. Dit betekent dat een DF-waarde van 33 in 66,6% van de gevallen op juiste wijze de mortaliteit voorspelt. Dit is weliswaar significant maar dit geeft ook aan dat de waarde van de DF-test beperkt is.
Het herhaald vaststellen van de MELD-score na opname in het ziekenhuis heeft waarschijnlijk meer waarde. In een retrospectieve studie bij 202 patiënten met alcoholische hepatitis bleken de MELD-scores, afgenomen bij opname en één week na opname, een goede onafhankelijke voorspellende waarde te hebben ten aanzien van de ziekenhuismortaliteit. De MELD-score presteerde in dit onderzoek beter dan de Child-Turcotte-Pugh score (P=0,0004) en de DF-score, alhoewel dit laatste verschil niet significant was (P=0,059). Een MELD-score > 20, één week na opname, voorspelde de ziekenhuismortaliteit met een sensitiviteit van 91% en specificiteit

van 85%. De 35-dagenmortaliteit van patiënten met een MELD-score >= 20 was 58% en bij een MELD-score < 20 was dit 10% (P<0,0001). Een MELD-score van >= 18 bij opname is geassocieerd met een ziekenhuismortaliteit van 58% en een toename van de MELD-score in de eerste week na opname van > = 2 was geassocieerd met een ziekenhuismortaliteit van 50% (Srikureja, 2005). Een ernstige alcoholische hepatitis met een DF-score >= 32 en contra-indicaties voor corticosteroïd behandeling gaat gepaard met een mortaliteit van 60% (P = 0,0096). De waarde van dit onderzoek is echter beperkt doordat slechts tien van de 43 patiënten aan dit criterium voldeden (O'Keefe, 2002).

Wat is het effect van het staken van excessief alcoholgebruik op de prognose?
Het onmiddellijk staken van het alcoholgebruik is de basis van de behandeling.
Het verschil tussen doorgaan en stoppen bij deze ernstige aandoening is niet prospectief onderzocht. Ondanks stoppen met alcoholgebruik kan de leverschade toch progressief verlopen (Pares, 1986).

Kan 'gezonde' voeding de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbeteren?
Eiwitrijke (1,5-2,0 g/kg), energierijke enterale voeding (40-45 kcal/kg) vormt een essentieel onderdeel van de behandeling. Er is geen bewijs dat aminozuren voornamelijk als vertakte aminozuren gegeven zouden moeten worden (McCullough, 1998). Adequate eiwitrijke voeding is vooral essentieel als er sprake is van malnutritie. In een observationele studie in een VA-ziekenhuis was de mortaliteit bij inadequate voeding 51% en bij adequate voeding 19% (P= 0,0001) (Mendenhall, 1993). Vitamine B1 (thiamine) suppletie is bij deze patiënten tevens van belang (zie Neurologiesectie).

Bestaat er een medicamenteuze behandeling die de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbetert?
Behandeling van alcoholische hepatitis met corticosteroïden werd aan een aantal gerandomiseerde onderzoeken onderworpen. Een placebogecontroleerde gerandomiseerde trial bij 183 patiënten toonde bij de met corticosteroïden behandelde groep een 1-jaarsoverleving van 69% (95% betrouwbaarheidsinterval 57-81%) tegen 41% bij de met placebo behandelde groep (95% betrouwbaarheidsinterval 23-59%, P=0,01) (Mathurin, 1996). Dezelfde auteurs onderworpen drie gerandomiseerde studies aan een meta-analyse. Het betrof 102 placebo en 113 met corticosteroïden behandelde patiënten met een DF-score > 32. De overleving na 28 dagen was voor de met corticosteroïden behandelde groep 84,6 +/- 3,4% tegen 65,1 +/- 4,8% (P=0,001) bij de placebogroep (Mathurin, 2002). De resultaten van een andere meta-analyse suggereren dat het overlevingsvoordeel van corticosteroïden beperkt is tot een subgroep met hepatische encefalopathie zonder gastrointestinaal bloedverlies (Imperiale, 1990). Een latere placebogecontroleerde gerandomiseerde studie liet echter zien dat het voordeel van corticosteroïden voor alle patiënten met een DF > 32 geldt. In deze studie werd prednisolon in een dosering van 40 mg per dag gedurende 28 dagen gegeven. Zestien van 29 placebo-behandelde patiënten waren 66 dagen na het begin van de trial overleden tegen vier van 32 met prednisolon behandelde patiënten (P=0.001) (Ramond, 1992). Deze studie maakt deel uit van de genoemde meta-analyse van Mathurin (Mathurin, 2002).
Bij het besluit al dan niet met cortocosteroïdenbehandeling te beginnen moet men nagaan of er geen contra-indicaties bestaan zoals spontane bacteriële peritonitis, een gastro-intestinale bloeding, een pneumonie of andere bacteriële infectieziekten dan wel tuberculose.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009

Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. Gut, 54 10):1468-1472.
Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 23(5):1025-1029.
Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol, 39(9):858-863.
Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa,G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut, 41(6):845-850.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology, 25(1):63-70.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol, 26(2):312-324.
Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. Psychol Addict Behav, 15(4):297-305.
Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis.Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Scand J Gastroenterol, 32(11):1174- 1180.
Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Hepatology, 27(4):914-919.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction, 94(10):1551-1573.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 33(4):381-392.
Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. Am J Epidemiol, 142(11):1136-1146.
Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol, 10(6):657-664.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. Ann Epidemiol, 8(3):154-159.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Eur J Epidemiol, 14(5):447- 456.
Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. Eur J Epidemiol, 19(9):861-869.
Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol, 28(4):608-614.
Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. Hepatology, 14(5):798-801.
Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 41(2):353-358.
Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004).

lcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. Oct;41(4):644-51
Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 122(2):281-289.
Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsal polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. Pharmacogenetics, 8(4):335- 342.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 26(1):143-146.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut, 46(4):540-545.
Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet, 336(8708):153-156.
Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(11):1150-1159.
Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med, 113(4):299-307.
Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology, 126(5):1293-1301.
Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. Dig Dis Sci, 24(4):305-310.
Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? J Hepatol, 41(1):25-30.
Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. Addiction, 95(3):339-346.
Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med, 166(11):1190-1195.
Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol, 38(5):453-459.
Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology, 130(6):1636-1642.
Lefkowitch, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 9(1):37-53.
Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367(9504):52-56.
Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA, 72(2):437-441.
Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health, 27(3):220-231.
Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.Acta Med Scand. Apr;185(4):259-69.
Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology, 110(6):1847-1853.
Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol, 36(4):480-487.
McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 93(11):2022-2036.
Meier, M,, Woywodt, A., Hoeper, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message found under the skin. Postgrad Med J, 81(954):269-270.
Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology, 17(4):564-576.
Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. Hepatology, a textbook of Liver Disease. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.

O'Keefee, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. Ir Med J, 95(4):108-9, 111.
Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol, 2(1):33-42.
Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. J Stud Alcohol, 54(4):450-456.
Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology, 27(6):1717-1722.
Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol, 38(3):257-265.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002148.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002800.
Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD003620.
Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 20;326(8):507-512.
Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 20(9):1528-1533.
Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut, 54(11):1615-1621.
Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. Dig Liver Dis, 33(8):698-702.
Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. J Hepatol, 17(1):81-85.
Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 158(2):129-134.
Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis, 23(3-4):264-274.
Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol, 42(5):700-706.
Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 346(8981):987-990.
Tverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol, 13(6):419-423.
Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, 111(6):473-478.
Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health, 27(4):300-306.
Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology, 28(3):805-809.

Alcohol en de lever

Alcohol (ethanol) wordt in de lever omgezet in aceetaldehyde en azijnzuur. In principe zijn zowel ethanol als aceetaldehyde toxisch voor de lever (Siegmund, 2005). Daartegenover staat dat de lever zichzelf tegen alcoholschade kan beschermen.
De beschermende factoren raken echter op den duur uitgeput en dit is de reden dat kortdurende blootstelling aan grote hoeveelheden of langdurige blootstelling aan minder excessieve, maar nog steeds overmatige hoeveelheden alcohol de lever kan beschadigen. Levensstijl, immunologische en genetische eigenschappen zijn van invloed op de gevoeligheid van de lever voor alcoholschade (Lieber, 2003). Ook de wijze waarop alcohol gebruikt wordt, of het gedestilleerde dranken of wijn betreft, en of de alcohol alleen tijdens maaltijden gebruikt wordt, zijn van invloed. Dit zijn belangrijke oorzaken van grote individuele verschillen in gevoeligheid voor alcoholische leverschade. Uiteindelijk krijgt slechts een minderheid van de mensen met overmatig alcoholgebruik een levercirrose.

Langdurig voortgezette blootstelling aan overmatige hoeveelheden alcohol veroorzaakt leververvetting. Dit is een omkeerbare toestand, die na het stoppen van alcoholgebruik kan herstellen. Alcoholische cirrose is een ernstiger aandoening die direct, of na een fase van leververvetting, kan ontstaan. In een vroeg stadium is levercirrose nog omkeerbaar doch in een gevorderde fase wordt het een onomkeerbare aandoening. Alcoholische hepatitis is de ernstigste alcoholische leverziekte. Alcoholische hepatitis ontstaat na blootstelling aan zeer grote hoeveelheden alcohol. Bij deze aandoening is er sprake van een acute ontsteking van de lever met een risico op overlijden. Als een patiënt een alcoholische hepatitis overleeft is er toch vaak sprake van blijvende schade in de vorm van cirrose. Alcoholische hepatitis komt vaker voor bij personen die reeds langdurig overmatig alcohol gebruikten maar kan ook ontstaan bij mensen die tevoren nog geen leverschade hadden. Dit laatste is echter zeldzaam.

Alcoholische hepatitis en alcoholische levercirrose kunnen beide aanleiding geven tot functieverlies van de lever. Een verminderde aanmaak van stollingsfactoren is hiervan een eerste verschijnsel. Tegelijkertijd is er vaak al sprake van portale hypertensie. Dit is het gevolg van zwelling van de levercellen, constrictie van de stellaatcellen en overmatige bindweefselvorming in de lever. Hierdoor neemt de bloeddruk in het gebied van de poortader toe met als gevolg spataderen in de slokdarm, maag of andere delen van het maagdarmkanaal, een vergrote milt en ascites. Spataderen in slokdarm, maag of andere delen van het maagdarmkanaal kunnen acuut gaan bloeden. Dit kan levensgevaarlijk zijn, vooral als er niet snel een ziekenhuis bereikt kan worden.

Een vergrote milt leidt tot een afname van bloedplaatjes en witte bloedcellen met een verhoogde bloedingsneiging en bevattelijkheid voor infecties als gevolg. Omdat de lever een centrale rol in de stofwisseling speelt, zal een levercirrose op den duur tot een slechte voedingstoestand met verlies van spiermassa leiden. Een acute leverinsufficiëntie, door bijvoorbeeld alcoholische hepatitis, of een meer geleidelijke verslechtering van een reeds bestaande levercirrose, kan gepaard gaan met een nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom) of een (porto-systemische) encephalopathie. De portosystemische encephalopathie moet men onderscheiden van andere cerebrale gevolgen van overmatig alcoholgebruik zoals het delirium tremens en het Korsakov-syndroom. De behandeling van deze aandoeningen is fundamenteel verschillend, de benzodiazepines die men aan patiënten met delirium tremens zou geven moet men bij de porto-systemische encephalopathie juist vermijden.

Naast het feit dat alcohol leverziekte kan veroorzaken, kan alcohol ook een reeds bestaande leverziekte verergeren. Dit geldt met name voor chronische virale hepatitis. Alcoholgebruik heeft een ongunstig effect op het beloop van de chronische virale hepatitis, dit geldt zowel voor hepatitis B als C. Patiënten met een chronische virale hepatitis die tevens alcohol gebruiken hebben, tonen bij presentatie meer leverfibrose (een hogere Metavir-score) dan geheelonthouders (Leandro, 2006).
Ook de progressie van chronische hepatitis naar cirrose wordt door alcohol versneld (Hutchinson, 2005).

Het onderwerp "Alcohol en de lever" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. Gut, 54 10):1468-1472.
Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 23(5):1025-1029.
Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol, 39(9):858-863.
Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa,G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut, 41(6):845-850.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology, 25(1):63-70.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol, 26(2):312-324.
Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. Psychol Addict Behav, 15(4):297-305.
Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis.Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Scand J Gastroenterol, 32(11):1174- 1180.
Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Hepatology, 27(4):914-919.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction, 94(10):1551-1573.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 33(4):381-392.
Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. Am J Epidemiol, 142(11):1136-1146.
Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol, 10(6):657-664.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. Ann Epidemiol, 8(3):154-159.

Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Eur J Epidemiol, 14(5):447- 456.
Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. Eur J Epidemiol, 19(9):861-869.
Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol, 28(4):608-614.
Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. Hepatology, 14(5):798-801.
Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 41(2):353-358.
Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). lcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. Oct;41(4):644-51
Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 122(2):281-289.
Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsal polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. Pharmacogenetics, 8(4):335- 342.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 26(1):143-146.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut, 46(4):540-545.
Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet, 336(8708):153-156.
Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(11):1150-1159.
Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med, 113(4):299-307.
Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology, 126(5):1293-1301.
Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. Dig Dis Sci, 24(4):305-310.
Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? J Hepatol, 41(1):25-30.
Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. Addiction, 95(3):339-346.
Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med, 166(11):1190-1195.
Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol, 38(5):453-459.
Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology, 130(6):1636-1642.
Lefkowitch, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 9(1):37-53.
Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367(9504):52-56.
Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA, 72(2):437-441.
Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health, 27(3):220-231.
Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.Acta Med Scand. Apr;185(4):259-69.
Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic

hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology, 110(6):1847-1853.
Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol, 36(4):480-487.
McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 93(11):2022-2036.
Meier, M,, Woywodt, A., Hoeper, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message found under the skin. Postgrad Med J, 81(954):269-270.
Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology, 17(4):564-576.
Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. Hepatology, a textbook of Liver Disease. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.
O'Keefee, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. Ir Med J, 95(4):108-9, 111.
Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol, 2(1):33-42.
Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. J Stud Alcohol, 54(4):450-456.
Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology, 27(6):1717-1722.
Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol, 38(3):257-265.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002148.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002800.
Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD003620.
Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 20;326(8):507-512.
Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 20(9):1528-1533.
Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut, 54(11):1615-1621.
Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. Dig Liver Dis, 33(8):698-702.
Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. J Hepatol, 17(1):81-85.
Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 158(2):129-134.
Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis, 23(3-4):264-274.
Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol, 42(5):700-706.
Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 346(8981):987-990.
Tverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol, 13(6):419-423.
Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, 111(6):473-478.
Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health, 27(4):300-306.
Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical

progression of hepatitis C infection. Hepatology, 28(3):805-809.

Alcoholische levercirrose bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Uitgangsvraag

Alcoholische levercirrose

- Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?
- Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?
- Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?
- Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?
- Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?
- Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dat bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?
- Is alcoholische levercirrose reversibel?
- Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?
- Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?

Aanbeveling

Patiënten met alcoholische levercirrose wordt geadviseerd het alcoholgebruik geheel te staken.

Patiënten met slokdarmvarices worden met beta-adrenerge receptorblokkerende middelen behandeld ook als ze nog nooit gebloed hebben.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Alcoholische levercirrose

Niveau 1	In Nederland, Engeland en Italië gaat het bij 40-68% van de ziekenhuisopnames voor levercirrose om een alcoholische levercirrose. *A2 Corrao, 1998; Roberts, 2005 B Leon, 2006*

Niveau 3	Geschat wordt dat in Nederland ongeveer 2200 mensen per jaar aan de gevolgen van levercirrose overlijden, bij ongeveer de helft is dit het gevolg van alcoholmisbruik. *B Leon, 2006*

Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?

Niveau 1	Alcoholische levercirrose is een ernstige ziekte met een beperkte levensverwachting. *A2 Bell, 2004; Roberts, 2005*

Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?

Niveau onbepaald	Alcohol is hepatotoxisch. *B Lieber, 1975 (dierexperimenteel onderzoek)*

Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?

Niveau 1	Gebruik van meer dan 25-30 gram alcohol/dag (twee tot drie glazen/dag) gaat gepaard met een verhoogd risico op het ontstaan van levercirrose. Dit risico neemt toe naarmate men meer drinkt. Bij gebruik van meer dan 100 gram alcohol/dag is het risico op het ontstaan van levercirrose sterk verhoogd: odds ratio 31,4 (95% CI, 10,3-95,8) voor mannen en 44,8 (95% CI, 8,2-224,0) bij vrouwen. *A1 Corrao, 1998;A2 Bellentani, 1997;* *B Parrish, 1993;* *A2 Kamper-Jorgensen, 2004; Corrao, 1997*

Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?

Niveau 2	Genetische factoren spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van alcoholische levercirrose. *B Reed, 1996; Grove, 2000; Grove, 1997*

Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?

Niveau 3	Overmatig gebruik van gedestilleerde drank gaat mogelijk met een hoger risico op levercirrose gepaard dan overmatig gebruik van bier en wijn. *B Kern, 2000*

Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dat bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?

Niveau 3	Alcoholgebruik tijdens maaltijden lijkt minder schadelijk voor de lever te zijn dan alcoholgebruik buiten de maaltijden. Door vetrijke, koolhydraat- en eiwitarme voeding neemt het risico op levercirrose toe. Door het gebruik van groente en fruit daarentegen zou het risico op levercirrose worden beperkt. Gebruik van minstens twee koppen koffie per dag lijkt het risico op levercirrose te beperken. *A2 Corrao, 1995; Bellentani, 1997;* *B Corrao, 1994; Corrao, 1998; Tverdal, 2003; Klatsky, 2006*

Is alcoholische levercirrose reversibel?

Niveau 3	Continuering van alcoholgebruik bij een reeds bestaande alcoholische levercirrose leidt tot progressie van de ziekte. *A2 Poynard, 2003*

Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?

Niveau 1	Er zijn geen geneesmiddelen die de progressie van alcoholische leverziekte kunnen tegengaan. *A1 Rambaldi, 2005; Rambaldi, 2002; Rambaldi, 2005*

Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?

Niveau 1	Beta-adrenerge receptorblokkerende geneesmiddelen verminderen het risico op een eerste slokdarmvarices-bloeding en recidief bloeding. *A1 Hayes, 1990*

Samenvatting literatuur

Alcoholische levercirrose

Levercirrose is het gevolg van overmatige bindweefselvorming waardoor de normale leverarchitectuur verstoord wordt. Tevens is er sprake van een nodulaire regeneratie van leverweefsel. Levercirrose leidt tot een afname van de synthese- en uitscheidingsfunctie van de lever en tot portale hypertensie.
In een Italiaanse casecontrolstudie bij 462 patiënten met levercirrose bleek alcohol bij 67,9% verantwoordelijk te zijn voor de cirrose (Corrao, 1998). In een groot Engels ziekenhuis ging het bij 60% van de opnames wegens levercirrose om alcoholische levercirrose (Roberts, (2005). In Nederland is er bij 40% (vrouwen) tot 60% (mannen) van de ziekenhuisopnames voor levercirrose sprake van alcoholische levercirrose (Leon, 2006). De mortaliteit door levercirrose in de periode 1997-2001 wordt door de WHO geschat op 5,9/100.000 (vrouwen) en 9,7/100.000 (mannen). Dit is ten opzichte van de periode 1957-1961 een toename want toen was het 7,8/100.000 en 4,7/100.000 respectievelijk (Leon, 2006).

Is alcoholische levercirrose een ernstige ziekte?
In een Noorse cohortstudie werd een groep van honderd patiënten met alcoholische levercirrose gedurende twee tot zes jaar vervolgd. Bij 76% van de patiënten was bij aanvang van de studie reeds ascites aanwezig en bij 34% bloedende slokdarmvarices. De cumulatieve actuariële mortaliteit in dit cohort bedroeg 71%, 84% en 90% in vijf, tien en vijftien jaar (Bell, 2004). De sterfte bij alcoholische levercirrose is aanzienlijk hoger dan bij patiënten met primaire biliaire cirrose of chronische hepatitis (Roberts, 2005).

Is overmatig of excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor het ontstaan van levercirrose?
Lang is gedacht dat de met alcoholisme geassocieerde voedingsdeficiënties levercirrose veroorzaken. Zorgvuldig gecontroleerd experimenteel werk bij baviaanapen door de groep van Lieber e.a. heeft aannemelijk gemaakt dat het de alcohol zelf is die levercirrose kan veroorzaken (Lieber, 1975). Dit werk, dat

door een groot aantal onderzoeksgroepen bevestigd is, heeft tot het inzicht geleid dat ook goed gevoede alcoholgebruikers levercirrose kunnen krijgen. De relatie tussen overmatig alcoholgebruik en het ontstaan van levercirrose blijft echter een associatief verband.
Er zijn begrijpelijkerwijs geen placebogecontroleerde gerandomiseerde studies over dit onderwerp. Obductie-onderzoek laat zien dat bij personen die langdurig overmatig alcohol gebruikt hebben, levercirrose significant meer voorkomt dan bij geheelonthouders. Bij personen die veel alcohol gebruikt hebben komt vaker levercirrose voor dan bij personen die minder alcohol gebruikt hebben. Het is echter ook duidelijk dat lang niet alle alcoholisten ook daadwerkelijk levercirrose krijgen, de percentages variëren van 15-50% (Nanji, 1996). Naast alcohol spelen genetische en omgevingsfactoren een rol bij het ontstaan van levercirrose (Wheeler, 2003).

Hoeveel alcohol is veilig, hoeveel alcohol is gevaarlijk?
De vraag rijst of er een drempelwaarde is of dat het een glijdende schaal betreft met een dosis-effectrelatie. Omdat meerdere factoren een rol spelen bij het ontstaan van alcoholische levercirrose is deze vraag niet gemakkelijk te beantwoorden. Aangenomen wordt dat bij mannen bij meer dan 80 gram alcohol per dag en bij vrouwen bij meer dan 60 gram alcohol per dag, de kans op levercirrose is toegenomen. Echter ook bij minder alcohol is er een risico op levercirrose. In een meta- analyse van vijftien observationele studies laten Corrao e.a. zien dat het relatieve risico (RR) voor het ontstaan van levercirrose reeds bij gebruik van 25 gram alcohol per dag is toegenomen: in niet-mediterrane landen is het RR 3,6 (95% CI, 3,1-4,3) en in mediterrane landen 1,5 (95% CI, 1,4-1,5) (Corrao, 1998). Mogelijk spelen voedingspatronen bij dit verschil een rol. Daarnaast komt virale hepatitis meer voor in de mediterrane landen waardoor de prevalentie van levercirrose in de controle- populatie hoger is en het relatieve risico dus lager. In een grote meta-analyse van tweehonderd studies bevestigen deze auteurs het feit dat het risico op levercirrose inderdaad al verhoogd is bij gebruik van 25 gram alcohol per dag: odds ratio 2,4 (95% CI, 2,1-2,2) voor mannen in mediterrane landen; 3,0 (2,1-4,6) voor vrouwen in mediterrane landen; 1,6 (1,3-2,1) voor mannen in niet-mediterrane landen; en 2,0 (1,3-3,5) voor vrouwen in niet-mediterrane landen (Corrao, 1999). In de Italiaanse Dionysosstudie worden cohorten in twee Noord-Italiaanse dorpjes longitudinaal vervolgd. De studie loopt nu twintig jaar. Bij 6534 niet door het hepatitisvirus besmette personen werd de aanwezigheid van levercirrose met behulp van echografie en laboratoriumparameters onderzocht. Met behulp van multivariate analyse kon worden aangetoond dat bij het gebruik van meer dan 30 gram alcohol per dag, het risico op levercirrose significant verhoogd is. Dit geldt zowel voor mannen als voor vrouwen. In de groep met een alcoholinname van 31 tot 60 gram per dag was de odds ratio voor het voorkomen van cirrose ten opzichte van de groep die minder dan 30 gram per dag drinkt: 10,9 (95% CI: 3,6-33,5). Bij 61-90, 91-120 en >120 gram per dag liep de odds ratio op van 25,0, 52,9 tot 62,3 (Bellentani, 1997). Dit wordt in een Amerikaanse studie bevestigd (Parrish, 1993). Duidelijk is ook dat het risico op levercirrose toeneemt naarmate meer alcohol gebruikt wordt. Dit blijkt uit drie Italiaanse casecontrolstudies, waarbij driehonderd mannelijke en 162 vrouwelijke patiënten betrokken waren. Bij gebruik van meer dan 100 gram alcohol per dag nam het risico op levercirrose sterk toe: odds ratio 31,4 (95% CI, 10,3-95,8) voor mannen en 44,8 (95% CI, 8,2-224,0) voor vrouwen (Corrao, 1997). Tevens suggereert deze studie dat het risico van vrouwen op levercirrose, bij een gelijk alcoholgebruik, hoger is dan van mannen.
In een Deense cohortstudie werd een groep van 6152 overmatige alcoholgebruikers gedurende 84.257 mensjaren gevolgd. Dit is dus gemiddeld 13,7 jaar. Vergeleken met de normale Deense bevolking was de mortaliteit van patiënten met alcoholische levercirrose sterk verhoogd: RR bij mannen 27; RR bij vrouwen 35

(Kamper-Jorgensen, 2004). Hieruit mag men concluderen dat veertien jaar overmatig alcoholgebruik met een significante mortaliteit gepaard gaat. Maar hoeveel jaar men minimaal zou moeten drinken om een levercirrose te krijgen is onbekend. In deze studie werd geen relatie gevonden tussen de duur van het alcoholgebruik, uitgedrukt in 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 en >20 jaar, en het risico om aan levercirrose te overlijden. Bingedrinking is een vorm van problematisch overmatig alcoholgebruik dat zowel tot levercirrose als alcoholische hepatitis kan leiden (Bradley, 2001). Zeer excessief eenmalig alcoholgebruik zou mogelijk tot acuut leverfalen kunnen leiden maar hierover bestaan slechts casereports en meestal betreft dit chronische alcoholgebruikers (Meier, 2005).

Zijn er genetische factoren die een mogelijke verklaring vormen voor de individuele verschillen in de risico's op levercirrose bij excessief alcoholgebruik?
Genetische, immunologische en omgevingsfactoren spelen een rol bij het ontstaan van alcoholische levercirrose. In feite krijgt slechts 10% van de zware drinkers een alcoholische levercirrose (Bellentani, 1997). Dat genetische achtergrond een rol speelt blijkt uit tweelingconcordantiestudies. Uit gegevens van de National Academy of Sciences Twin Registry blijkt dat de concordantie voor het krijgen van alcoholische levercirrose bij monozygote tweelingen 16,9% bedraagt en 5,3% bij dizygote tweelingen (Reed, 1996). Dit soort concordanties mag men verwachten bij complexe genetische aandoeningen waarbij ook omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Alhoewel men op theoretische gronden zou verwachten dat genen, die betrokken zijn bij het metabolisme van alcohol, een belangrijke rol zouden spelen bij het risico op levercirrose lijken pro- en anti-inflammatoire genen belangrijker te zijn. Polymorfismen van genen die coderen voor alcohol en aceetaldehyde dehydrogenase en voor het alcohol metaboliserende enzym CYP2E1 blijken van minder belang te zijn (Day, 1991; Grove, 1998). Belangrijker zijn TNFa en interleukine-10 genpolymorfismen (Grove, 2000; Grove, 1997).

Bestaat er minder risicovol excessief alcoholgebruik?
Er is veel epidemiologisch onderzoek gedaan naar omgevingsfactoren. De relatie tussen het type alcohol en het risico op levercirrose is in verschillende studies onderzocht. In een Deense studie werden 30.000 personen gedurende 400.000 manjaren (13,6 jaar) gevolgd. Via vragenlijsten werd het alcoholgebruik en het type alcohol geïnventariseerd. Terwijl het risico op levercirrose bij gebruik van meer dan vijf alcoholische consumpties per dag (>50 gram alcohol/dag) 14 tot 20 maal verhoogd was, was het risico bij mensen die wijn dronken 0,3 tot 0,4 maal dat van de groep die geen wijn gebruikte (Becker, 1996). Kerr e.a. toonden aan dat patiënten met alcoholische levercirrose eerder overlijden als hun ziekte te wijten is aan overmatig gebruik van gedestilleerde dranken dan aan consumptie van bier en wijn (Kerr, 2000).

Is het risico op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik tijdens de maaltijden kleiner dat bij alcoholgebruik buiten maaltijden om?
De eerder genoemde Dionysosstudie laat zien dat alcohol genuttigd tijdens maaltijden minder risico's oplevert dan alcoholgebruik buiten de maaltijden om (Bellentani, 1997). Tevens lijkt de aard van het voedselpatroon een rol te spelen. Een casecontrolstudie, uitgevoerd in midden Italië, toont aan dat het gebruik van vetrijke, koolhydraat- en eiwitarme voeding, in combinatie met overmatig alcoholgebruik, een extra risico oplevert (Corrao, 1995). Ook een hoge inname van vitamine A of ijzer bij matig alcoholgebruik (< 50 gram alcohol/dag) was geassocieerd met een hoger risico voor levercirrose terwijl een hoge inname van vitamine B2 of B12 bij patiënten met een hoog alcoholgebruik (>50 gram alcohol/ dag) een matig

beschermend effect had (Corrao, 1998). In een casecontrolstudie bij 259 patiënten en 416 controles, uitgevoerd bij negentien Italiaanse ziekenhuizen, konden deze auteurs aantonen dat het risico op levercirrose bij patiënten die meer dan 50 gram alcohol per dag gebruikten toenam als het voedingspatroon relatief meer dierlijke producten dan fruit en groente bevatte (Corrao, 2004).
Verschillende studies geven aan dat koffie mogelijk een beschermend effect heeft. Bij patiënten die meer dan 100 gram alcohol per dag gebruikten was het risico op levercirrose bij koffiegebruikers de helft van het risico bij personen die geen koffie dronken (Corrao, 1994). Dit beschermende effect van koffie wordt bevestigd in een cohortstudie waarbij aangetoond wordt dat het relatieve risico op overlijden bij patiënten met alcoholische levercirrose bij koffiedrinkers 0,6 was in vergelijking tot patiënten die geen koffie dronken (Tverdal, 2003). Uit een cohortstudie bij 199 patiënten met alcoholische levercirrose bleek het gebruik van minstens een tot drie koppen koffie per dag gepaard te gaan met een relatief risico voor levercirrose van 0,6 (95% CI, 0,4-0,8; P<.001); bij vier of meer koppen koffie per dag was dit 0,2 (95% CI, 0,1-0,4; P<.001). Thee leek dit voordeel niet te hebben. De auteurs concluderen dat koffie een ingrediënt met een beschermend effect lijkt te bevatten (Klatsky, 2006).

Is alcoholische levercirrose reversibel?
Er zijn aanwijzingen dat levercirrose ten dele reversibel is. Waarschijnlijk geldt dit alleen voor de Child graad A levercirrose. Bij Child graad C levercirrose is er sprake van een totale herstructurering van de leverarchitectuur waarbij men zich moeilijk kan voorstellen dat dit nog reversibel kan zijn. In het algemeen gaat men er van uit dat Child graad A levercirrose na het stoppen van alcoholgebruik gedeeltelijk kan genezen. Harde gegevens ontbreken echter.

Leidt continuering van alcoholgebruik tot progressie van een reeds aanwezige levercirrose?
Continuering van alcoholgebruik bij alcoholische leververvetting leidt tot een overgang van steatose naar cirrose (Teli, 1995). Poynard e.a. maken aannemelijk dat bij patiënten met alcoholische levercirrose, de fibrose progressief toeneemt bij continuering van het alcoholgebruik (Poynard, 2003).

Zijn er geneesmiddelen die het beloop van de alcoholische levercirrose beïnvloeden?
Alhoewel er vele middelen en middeltjes zijn waarvan beweerd wordt dat zij 'goed' zijn voor patiënten met levercirrose, zijn er maar enkele die aan systematisch onderzoek onderworpen zijn. Prednison speelt vooral een rol bij de alcoholische hepatitis. Van colchicine en propylthiouracil zijn Cochrane-analyses beschikbaar. Een op Medline en Embase gebaseerde Cochrane-analyse van vijftien gerandomiseerde trials, waarbij in totaal 1714 patiënten betrokken waren met alcoholische en non-alcoholische levercirrose, toonde geen verschil aan tussen het effect van colchicine en placebo. Dit gold voor leverziekte-gerelateerde mortaliteit, complicaties van levercirrose, leverbiochemie, leverhistologie en alcoholgebruik (Rambaldi, 2005). Hetzelfde geldt voor propylthiouracil. Deze analyse betrof zes gerandomiseerde trials waar 710 patiënten met alcoholische leverziekte bij betrokken waren. Er werd geen verschil gevonden tussen de propylthiouracil- en de placebobehandelde groepen wat betreft mortaliteit, complicaties, leverbiochemie en histologie (Rambaldi, 2002). Ten slotte werd er nog een Cochrane-analyse uitgevoerd op het effect van de melkdistel bij patiënten met alcoholische en niet-alcoholische levercirrose. Het betrof een analyse van dertien gerandomiseerde onderzoeken waar 915 patiënten bij betrokken waren. Er werd geen verschil gevonden tussen de met melkdistel behandelde groep en de placebogroep. Dit gold zowel voor de mortaliteit als de complicaties van

leverziekte en leverhistologie (Rambaldi, 2005). In experimenteel onderzoek wordt momenteel veel aandacht gegeven aan mogelijke antifibrotische geneesmiddelen. Een doorbraak op dit gebied valt momenteel nog niet te melden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. Gut, 54 10):1468-1472.
Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 23(5):1025-1029.
Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol, 39(9):858-863.
Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa,G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut, 41(6):845-850.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology, 25(1):63-70.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol, 26(2):312-324.
Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. Psychol Addict Behav, 15(4):297-305.
Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis.Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Scand J Gastroenterol, 32(11):1174- 1180.
Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Hepatology, 27(4):914-919.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction, 94(10):1551-1573.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 33(4):381-392.
Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. Am J Epidemiol, 142(11):1136-1146.
Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol, 10(6):657-664.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. Ann Epidemiol, 8(3):154-159.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Eur J Epidemiol, 14(5):447- 456.
Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. Eur J Epidemiol, 19(9):861-869.
Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol, 28(4):608-614.

Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. Hepatology, 14(5):798-801.
Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 41(2):353-358.
Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). lcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. Oct;41(4):644-51
Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 122(2):281-289.
Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsal polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. Pharmacogenetics, 8(4):335- 342.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 26(1):143-146.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut, 46(4):540-545.
Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet, 336(8708):153-156.
Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(11):1150-1159.
Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med, 113(4):299-307.
Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology, 126(5):1293-1301.
Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. Dig Dis Sci, 24(4):305-310.
Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? J Hepatol, 41(1):25-30.
Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. Addiction, 95(3):339-346.
Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med, 166(11):1190-1195.
Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol, 38(5):453-459.
Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology, 130(6):1636-1642.
Lefkowitch, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 9(1):37-53.
Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367(9504):52-56.
Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA, 72(2):437-441.
Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health, 27(3):220-231.
Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.Acta Med Scand. Apr;185(4):259-69.
Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology, 110(6):1847-1853.
Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol, 36(4):480-487.
McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 93(11):2022-2036.
Meier, M,, Woywodt, A., Hoeper, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message

found under the skin. Postgrad Med J, 81(954):269-270.
Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology, 17(4):564-576.
Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. Hepatology, a textbook of Liver Disease. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.
O'Keefee, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. Ir Med J, 95(4):108-9, 111.
Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol, 2(1):33-42.
Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. J Stud Alcohol, 54(4):450-456.
Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology, 27(6):1717-1722.
Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol, 38(3):257-265.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002148.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002800.
Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD003620.
Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 20;326(8):507-512.
Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 20(9):1528-1533.
Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut, 54(11):1615-1621.
Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. Dig Liver Dis, 33(8):698-702.
Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. J Hepatol, 17(1):81-85.
Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 158(2):129-134.
Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis, 23(3-4):264-274.
Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol, 42(5):700-706.
Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 346(8981):987-990.
Tverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol, 13(6):419-423.
Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, 111(6):473-478.
Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health, 27(4):300-306.
Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology, 28(3):805-809.

Alcoholische hepatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Uitgangsvraag

Alcoholische hepatitis

- Hoe stelt men vast of er sprake is van een alcoholische hepatitis?
- Zijn er factoren die de prognose bij alcoholische hepatitis voorspellen?
- Kan 'gezonde' voeding de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbeteren?
- Bestaat er een medicamenteuze behandeling die de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbetert?

Aanbeveling

Voor een zekere diagnose van alcoholische hepatitis is een leverbiopsie aangewezen.

Eiwitrijke, energierijke voeding wordt geadviseerd in de behandeling van alcoholische hepatitis, tenzij er sprake is van hepatische encefalopathie.

Therapie met corticosteroïden wordt gereserveerd voor patiënten met een MELD-score >= 18 of een DF score >= 32.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Hoe stelt men vast of er sprake is van een alcoholische hepatitis?

Niveau 1	De diagnose alcoholische leverziekte kan met grote mate van waarschijnlijkheid (probable diagnosis) worden gesteld op basis van anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek. Voor een definitieve diagnose (definite diagnosis) is histologisch onderzoek nodig. *B Van Ness, 1989; A1 McCullough, 1998; C Lefkowitch, 2005]; A1 McCullough, 1998]; A2 Mathurin, 1996*

Zijn er factoren die de prognose bij alcoholische hepatitis voorspellen?

Niveau 3	Een MELD-score van >= 18 bij opname, of >= 20 één week na opname, is geassocieerd met een ziekenhuis-mortaliteit van 58%. De sensitiviteit bedraagt 91% en de specificiteit 85%. *A2 Srikureja, 2005*

Kan 'gezonde' voeding de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbeteren?

Niveau 1	Eiwitrijke (1,5-2,0 g/kg) energierijke voeding en staken van alcoholgebruik zijn de pijlers van de behandeling van alcoholische hepatitis. Indien er tevens sprake is van hepatische encefalopathie moet een eiwitbeperkte voeding (1g/kg) gegeven te worden. *A1 McCullough; B Mendenhall, 1993*

Bestaat er een medicamenteuze behandeling die de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbetert?

Niveau 1	Bij een Maddrey DF-score >= 32 heeft behandeling met corticosteroïden bij patiënten met alcoholische hepatitis een positief effect op de korte-termijnoverleving. *A1 Mathurin, 1996; A2 Mathurin, 2002; A1 Imperiale*

Samenvatting literatuur

Alcoholische hepatitis

Alcoholische hepatitis is een acute leverontsteking die ontstaat na het drinken van een grote hoeveelheid alcohol. De klinische verschijnselen zijn koorts, gebrek aan eetlust, geelzucht en braken. Dit kan gepaard gaan met ascites, gestoorde stolling, encefalopathie en nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom). De serum transamnase activiteit, het serum bilirubine, IgA en triglyceridegehalte zijn verhoogd en er is sprake van trombocytopenie, trombocytopathie en leucocytose. De definitieve diagnose kan door middel van histologisch onderzoek worden gesteld.

Hoe stelt men vast of er sprake is van een alcoholische hepatitis?

Bij patiënten met een chronische leverziekte op basis van excessief alcoholgebruik kan de diagnose alcoholische hepatitis moeilijk zijn. Vaak wordt gezegd dat er een alcoholische hepatitis is terwijl er in feite sprake is van een toename van de verschijnselen van een bestaande alcoholische levercirrose. Een alcoholische hepatitis kan ontstaan bij mensen die tevoren geen leverziekte hadden of het kan een acute hepatitis zijn bovenop een bestaande alcoholische levercirrose. De diagnose alcoholische leverziekte kan worden gesteld op basis van anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek met een betrouwbaarheid van 88% (betrouwbaarheidsinterval 75-100%) zoals is vastgesteld in een onderzoek bij 107 patiënten (Van Ness, 1989). Bij dit onderzoek werd echter geen onderscheid gemaakt tussen alcoholische hepatitis en alcoholische leverziekte. Een definitieve diagnose van alcoholische hepatitis wordt gesteld op basis van histologisch onderzoek van de lever (Van Ness, 1989; McCullough, 1998). Er is bij alcoholische hepatitis sprake van een granulocytair ontstekingsinfiltraat in de lever naast andere verschijnselen van alcoholische leverziekte zoals levercelnecrose, steatose, perisinusoidale centrilobulaire fibrose en Mallorybodies (Mathurin, 1996; Lefkowitch, 2005) De klinische verschijnselen koorts, gebrek aan eetlust, geelzucht en braken eventueel samen met ascites, gestoorde stolling, encefalopathie en nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom) maken de diagnose waarschijnlijk. Laboratoriumonderzoek waarbij een verhoogd ASAT (aspartaat aminotransferase activiteit), serum bilirubine, IgA en triglyceridegehalte wordt vastgesteld en trombocytopenie en leucocytose vormen een belangrijke ondersteuning van de diagnose (McCullough, 1998). Anamnese, lichamelijk en

laboratoriumonderzoek kan volstaan als de behandeling niet meer inhoudt dan het staken van het alcoholgebruik en het geven van adequate voeding. Alvorens besloten wordt een behandeling met corticosteroïden te beginnen is het van belang de diagnose met zekerheid te stellen en is het zinvol eerst een leverbiopsie voor histologisch onderzoek te nemen (McCullough, 1998). Bij ernstige alcoholische hepatitis kan door de aanwezige stollingsstoornissen een percutane leverbiopsie te risicovol zijn en kan men voor de transjugulaire route of voor een geplugd leverbiopt kiezen (Sawyer, 1993).

Is alcoholische hepatitis een vaak voorkomende aandoening?
Omdat er voor deze aandoening geen meldingsplicht bestaat zijn er geen getallen bekend over incidentie, prevalentie of opname frequentie. Alcoholische hepatitis komt minder vaak voor dan alcoholische levercirrose.

Zijn er factoren die de prognose bij alcoholische hepatitis voorspellen?
Voor inschatting van de ernst van de alcoholische hepatitis kan gebruik gemaakt worden van een aantal scoresystemen. De bekendste zijn de Maddrey Discriminant Function score (DF-score) en de Mayo End-stage Liver Disease score (MELD-score). De DF-score berust op een verlenging van de protrombinetijd and het serum bili- rubine gehalte [4,6 x verlenging protrombinetijd (s) + serum bilirubin (mg/dl)]; de MELD-score op de INR (internationale genormaliseerde protrombinetijd), het serum bilirubine en creatinine gehalte (3,8*loge (total bilirubin, mg/dL) + 112*loge (INR) + 9.6*loge (creatinine, mg/dL). Voor berekening van de Maddrey DF-score en voor de MELD-score kan men gebruik maken van de website www.mdcalc.com.
In een retrospectieve cohort studie bij 73 patiënten bleken de MELD- en DF-score de middellange- en lange-termijnmortaliteit even goed te voorspellen. Met behulp van de MELD-score kon de 30-dagenmortaliteit voorspeld worden met een betrouwbaarheid van 0,83 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,71-0,96) en met de DF-score was de voorspellende betrouwbaarheid van 0,74 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,62-0,87). Dit verschil was niet significant. De mortaliteit binnen negentig dagen kon met de MELD-score voorspeld worden met een betrouwbaarheid van 0,86 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,96) en met de DF-score met een betrouwbaarheid van 0,83 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,74-0,92). Ook dit verschil was niet significant (Dunn, 2005). In een retrospectieve analyse bij 89 patiënten werd de voorspellende waarde van de DF-score ten aanzien van mortaliteit bestudeerd. Bij patiënten met een DF-score van >= 32 was de mortaliteit binnen 28 dagen 39%. Het relatieve risico hierbij was 0,54 (betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,99). Van belang is dat bij patiënten met een DF < 32 de mortaliteit toch nog 16,7% was. Het verschil in ziekenhuismortaliteit tussen patiënten met een DF >= 32 en een DF < 32 was statistisch significant (P=0,039) (Kulkarni, 2004). De sensitiviteit van de DF >= 32 als voorspeller van korte-termijnmortaliteit was 66,7% en de specificiteit 61,7%. Dit werd ook door middel van een receiver operator characteristic (ROC) curve berekend. Bij een waarde van 0,5 zou de test niet bruikbaar zijn. De ROC-waarde van een DF van 33 was 0,666. Dit betekent dat een DF-waarde van 33 in 66,6% van de gevallen op juiste wijze de mortaliteit voorspelt. Dit is weliswaar significant maar dit geeft ook aan dat de waarde van de DF-test beperkt is.
Het herhaald vaststellen van de MELD-score na opname in het ziekenhuis heeft waarschijnlijk meer waarde. In een retrospectieve studie bij 202 patiënten met alcoholische hepatitis bleken de MELD-scores, afgenomen bij opname en één week na opname, een goede onafhankelijke voorspellende waarde te hebben ten aanzien van de ziekenhuismortaliteit. De MELD-score presteerde in dit onderzoek beter dan de Child-Turcotte-Pugh score (P=0,0004) en de DF-score, alhoewel dit laatste verschil niet significant was (P=0,059). Een MELD-score > 20, één week na opname, voorspelde de ziekenhuismortaliteit met een sensitiviteit van 91% en specificiteit

van 85%. De 35-dagenmortaliteit van patiënten met een MELD-score >= 20 was 58% en bij een MELD-score < 20 was dit 10% (P<0,0001). Een MELD-score van >= 18 bij opname is geassocieerd met een ziekenhuismortaliteit van 58% en een toename van de MELD-score in de eerste week na opname van > = 2 was geassocieerd met een ziekenhuismortaliteit van 50% (Srikureja, 2005). Een ernstige alcoholische hepatitis met een DF-score >= 32 en contra-indicaties voor corticosteroïd behandeling gaat gepaard met een mortaliteit van 60% (P = 0,0096). De waarde van dit onderzoek is echter beperkt doordat slechts tien van de 43 patiënten aan dit criterium voldeden (O'Keefe, 2002).

Wat is het effect van het staken van excessief alcoholgebruik op de prognose?
Het onmiddellijk staken van het alcoholgebruik is de basis van de behandeling.
Het verschil tussen doorgaan en stoppen bij deze ernstige aandoening is niet prospectief onderzocht.
Ondanks stoppen met alcoholgebruik kan de leverschade toch progressief verlopen (Pares, 1986).

Kan 'gezonde' voeding de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbeteren?
Eiwitrijke (1,5-2,0 g/kg), energierijke enterale voeding (40-45 kcal/kg) vormt een essentieel onderdeel van de behandeling. Er is geen bewijs dat aminozuren voornamelijk als vertakte aminozuren gegeven zouden moeten worden (McCullough, 1998). Adequate eiwitrijke voeding is vooral essentieel als er sprake is van malnutritie. In een observationele studie in een VA-ziekenhuis was de mortaliteit bij inadequate voeding 51% en bij adequate voeding 19% (P= 0,0001) (Mendenhall, 1993). Vitamine B1 (thiamine) suppletie is bij deze patiënten tevens van belang (zie Neurologiesectie).

Bestaat er een medicamenteuze behandeling die de prognose van patiënten met alcoholische hepatitis verbetert?
Behandeling van alcoholische hepatitis met corticosteroïden werd aan een aantal gerandomiseerde onderzoeken onderworpen. Een placebogecontroleerde gerandomiseerde trial bij 183 patiënten toonde bij de met corticosteroïden behandelde groep een 1-jaarsoverleving van 69% (95% betrouwbaarheidsinterval 57-81%) tegen 41% bij de met placebo behandelde groep (95% betrouwbaarheidsinterval 23-59%, P=0,01) (Mathurin, 1996). Dezelfde auteurs onderworpen drie gerandomiseerde studies aan een meta-analyse. Het betrof 102 placebo en 113 met corticosteroïden behandelde patiënten met een DF-score > 32. De overleving na 28 dagen was voor de met corticosteroïden behandelde groep 84,6 +/- 3,4% tegen 65,1 +/- 4,8% (P=0,001) bij de placebogroep (Mathurin, 2002). De resultaten van een andere meta-analyse suggereren dat het overlevingsvoordeel van corticosteroïden beperkt is tot een subgroep met hepatische encefalopathie zonder gastrointestinaal bloedverlies (Imperiale, 1990). Een latere placebogecontroleerde gerandomiseerde studie liet echter zien dat het voordeel van corticosteroïden voor alle patiënten met een DF > 32 geldt. In deze studie werd prednisolon in een dosering van 40 mg per dag gedurende 28 dagen gegeven. Zestien van 29 placebo-behandelde patiënten waren 66 dagen na het begin van de trial overleden tegen vier van 32 met prednisolon behandelde patiënten (P=0.001) (Ramond, 1992). Deze studie maakt deel uit van de genoemde meta-analyse van Mathurin (Mathurin, 2002).
Bij het besluit al dan niet met cortocosteroïdenbehandeling te beginnen moet men nagaan of er geen contra-indicaties bestaan zoals spontane bacteriële peritonitis, een gastro-intestinale bloeding, een pneumonie of andere bacteriële infectieziekten dan wel tuberculose.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009

Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. Gut, 54 10):1468-1472.
Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 23(5):1025-1029.
Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol, 39(9):858-863.
Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa,G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut, 41(6):845-850.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology, 25(1):63-70.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol, 26(2):312-324.
Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. Psychol Addict Behav, 15(4):297-305.
Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis.Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Scand J Gastroenterol, 32(11):1174- 1180.
Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Hepatology, 27(4):914-919.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction, 94(10):1551-1573.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 33(4):381-392.
Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. Am J Epidemiol, 142(11):1136-1146.
Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol, 10(6):657-664.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. Ann Epidemiol, 8(3):154-159.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Eur J Epidemiol, 14(5):447- 456.
Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. Eur J Epidemiol, 19(9):861-869.
Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol, 28(4):608-614.
Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. Hepatology, 14(5):798-801.
Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 41(2):353-358.
Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004).

lcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. Oct;41(4):644-51
Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 122(2):281-289.
Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsal polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. Pharmacogenetics, 8(4):335- 342.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 26(1):143-146.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut, 46(4):540-545.
Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet, 336(8708):153-156.
Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(11):1150-1159.
Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med, 113(4):299-307.
Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology, 126(5):1293-1301.
Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. Dig Dis Sci, 24(4):305-310.
Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? J Hepatol, 41(1):25-30.
Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. Addiction, 95(3):339-346.
Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med, 166(11):1190-1195.
Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol, 38(5):453-459.
Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology, 130(6):1636-1642.
Lefkowitch, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 9(1):37-53.
Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367(9504):52-56.
Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA, 72(2):437-441.
Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health, 27(3):220-231.
Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.Acta Med Scand. Apr;185(4):259-69.
Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology, 110(6):1847-1853.
Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol, 36(4):480-487.
McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 93(11):2022-2036.
Meier, M,, Woywodt, A., Hoeper, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message found under the skin. Postgrad Med J, 81(954):269-270.
Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology, 17(4):564-576.
Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. Hepatology, a textbook of Liver Disease. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.

O'Keefee, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. Ir Med J, 95(4):108-9, 111.
Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol, 2(1):33-42.
Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. J Stud Alcohol, 54(4):450-456.
Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology, 27(6):1717-1722.
Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol, 38(3):257-265.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002148.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002800.
Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD003620.
Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 20;326(8):507-512.
Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 20(9):1528-1533.
Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut, 54(11):1615-1621.
Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. Dig Liver Dis, 33(8):698-702.
Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. J Hepatol, 17(1):81-85.
Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 158(2):129-134.
Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis, 23(3-4):264-274.
Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol, 42(5):700-706.
Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 346(8981):987-990.
Tverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol, 13(6):419-423.
Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, 111(6):473-478.
Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health, 27(4):300-306.
Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology, 28(3):805-809.

Alcohol en ijzer

Aanbeveling

Patiënten met hemochromatose wordt geadviseerd terughoudend te zijn met het gebruik van alcohol; mannen zouden zeker niet meer dan drie glazen per dag, vrouwen zeker niet meer dan twee glazen per dag moeten consumeren.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Normaal ijzermetabolisme

Niveau 3	Alcoholconsumptie van gemiddeld meer dan twee glazen per dag leidt tot een verhoogde waarde van het serum ferritine en de transferrineverzadiging (ferritine > 400 ng/ml bij mannen, > 300 ng/ml bij vrouwen en transferrineverzadiging: OR 3,7, B.I. 1,5-9,5). *B Ioannou, 2004*

Hereditaire hemochromatose

Niveau 3	Patiënten met hemochromatose die gemiddeld meer dan 60 gram alcohol per dag gebruiken hebben mogelijk een grotere kans op het ontwikkelen van levercirrose dan patiënten die minder drinken. *B Fietcher 2002*

Niveau 4	Alhoewel er geen studies gevonden zijn die patiënten met en zonder hemochromatose vergelijken lijkt het aannemelijk dat patiënten met hemochromatose een hoger risico hebben op levercirrose bij overmatig alcoholgebruik dan patiënten zonder hemochromatose. *D mening werkgroep*

Samenvatting literatuur

Normaal ijzermetabolisme
In het bloed wordt ijzer gebonden aan transferrine, een transporteiwit dat ijzer vervoert van de darmmucosa naar lever en beenmerg. De ijzervoorraad van het lichaam wordt constant gehouden op ongeveer 1000 mg, met een serumconcentratie van ijzer tussen de 10 en 30 mumol/L. De opslagvorm voor ijzer is ferritine. Indien de opslagcapaciteit voor intracellulair ijzer wordt overschreden wordt haemosiderine gevormd. Niet gebonden ijzer is chemisch reactief en kan leiden tot vorming van vrije radicalen en daarmee tot beschadiging van leverparenchym (Fletcher, 2002).

Jakobovits e.a. onderzochten 120 mannen en 37 vrouwen mannen met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik (Jakobovits, 1979). Bij alle patiënten werd een leverbiopsie verricht. Graad III en IV siderose (aankleurbare ijzerstapeling in de vorm van haemosiderine in de lever) werd gevonden bij11/157 ofwel 7% (95% BI 3-11%) van de patiënten. Bij deze elf personen werden geen andere oorzaken gevonden voor ijzerstapeling dan alcoholmisbruik. Er is in deze studie geen verband gevonden tussen het aantal jaren alcoholmisbruik en de mate van siderosis, conform een oude studie van Lundvall uit 1969. In mannelijke patiënten was er een trend, geen statistische significantie, tussen levercirrose en de mate waarin haemosiderine in de lever werd gevonden. Onverwacht werd bij mannen een negatieve correlatie tussen alcoholconsumptie en de mate van haemosiderose gevonden. Als mogelijke verklaring wordt occult bloedverlies via de tractus digestivus gesuggereerd, maar niet gestaafd.
In een observationele studie (Ioannou, 2004) werden 8839 niet-drinkers vergeleken met 4976 mensen die gemiddeld <1 glas/dag, 1153 mensen die 1-2 glazen/dag en 915 personen die > 2 glazen/dag dronken. In de groep die > 2 glazen/dag dronken was de ijzersaturatie en serum ferrritine hoger dan bij de niet-drinkers (OR 3,7, 95% BI 1,5-9,5) (Ioannou, 2004).

Hereditaire hemochromatose
Hemochromatose is overmatige ijzerstapeling door toegenomen intestinale absorptie van ijzer. Aanvankelijk wordt de lever aangedaan; in een later stadium kunnen ook andere organen zoals pancreas en hart worden aangedaan. Diagnose kan worden gesteld op basis van verhoging van de verzadiging van transferrine, gekoppeld aan een toename van het serumferritine of de ijzerconcentratie in de lever. Hemochromatose is de meest voorkomende autosomaal recessieve aandoening.
De homozygote vorm komt voor bij een op de driehonderd Kaukasiërs. In Europa is bijna 90% van de patiënten met klinische verschijnselen van hemochromatose homozygoot voor de C282Y mutatie op het HFE-gen. De klinische expressie van hemochromatose is heterogeen en wordt bepaald door omgevingsfactoren; geschat wordt dat 60% van de mannen en 40% van de vrouwen, met een homozygote mutatie in het HFE-gen, symptomen krijgt van ijzerstapeling.

Is het risico van levercirrose bij patiënten met hemochromatose en overmatig alcoholgebruik groter dan bij patiënten zonder hemochromatose?
In een Amerikaanse studie uitgevoerd door Fletcher e.a. (2002) werden leverbiopten genomen van 224 homozygote C282Y hemochromatose patiënten. 206 patiënten konden geëvalueerd worden. Gedurende tien jaar of langer dronken 170 personen minder en 36 personen meer dan gemiddeld 60 gram alcohol per dag. Cirrose kwam in laatstgenoemde groep voor bij 22/36 (66%) tegen 12/170 (7%). RR= 8,7 (95% betrouwbaarheidsinterval: 4,7 -15,8). De gemiddelde concentratie van ijzer per gram leverweefsel was in de > 60 g alcohol/dag-groep die cirrose ontwikkelde significant (P < 0,005) lager dan in de < 60 g alcohol/dag-groep die cirrose ontwikkelde. Het serum ferritine en de transferrine-verzadiging waren in de groep die meer dan 60 gram alcohol per dag dronken significant hoger (p < 0,001) dan bij de groep van 60 gram per dag of minder (Fletcher, 2002). Scotet e.a. (2003) onderzochten 228 mannen en 150 vrouwen met C282Y homozygote hemochromatose. 31/228 mannen (13,6%) en 2/150 vrouwen (1,3%) dronk 60 gr alcohol of meer per dag. De gemiddelde waarde voor serum ferritine, serumijzer, transferrine-ijzer- saturatie, ASAT en ALAT was in de > 60 g/dag groep significant (p< 0.010) hoger dan in de <60 g/dag groep (Scotet, 2003).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009

Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. Gut, 54 10):1468-1472.
Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 23(5):1025-1029.
Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol, 39(9):858-863.
Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa,G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut, 41(6):845-850.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology, 25(1):63-70.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol, 26(2):312-324.
Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. Psychol Addict Behav, 15(4):297-305.
Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis.Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Scand J Gastroenterol, 32(11):1174- 1180.
Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Hepatology, 27(4):914-919.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction, 94(10):1551-1573.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 33(4):381-392.
Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. Am J Epidemiol, 142(11):1136-1146.
Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol, 10(6):657-664.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. Ann Epidemiol, 8(3):154-159.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Eur J Epidemiol, 14(5):447- 456.
Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. Eur J Epidemiol, 19(9):861-869.
Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol, 28(4):608-614.
Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. Hepatology, 14(5):798-801.
Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 41(2):353-358.
Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). lcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol.

Oct;41(4):644-51
Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 122(2):281-289.
Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsal polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. Pharmacogenetics, 8(4):335- 342.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 26(1):143-146.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut, 46(4):540-545.
Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet, 336(8708):153-156.
Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(11):1150-1159.
Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med, 113(4):299-307.
Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology, 126(5):1293-1301.
Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. Dig Dis Sci, 24(4):305-310.
Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? J Hepatol, 41(1):25-30.
Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. Addiction, 95(3):339-346.
Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med, 166(11):1190-1195.
Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol, 38(5):453-459.
Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology, 130(6):1636-1642.
Lefkowitch, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 9(1):37-53.
Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367(9504):52-56.
Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA, 72(2):437-441.
Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health, 27(3):220-231.
Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.Acta Med Scand. Apr;185(4):259-69.
Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology, 110(6):1847-1853.
Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol, 36(4):480-487.
McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 93(11):2022-2036.
Meier, M,, Woywodt, A., Hoeper, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message found under the skin. Postgrad Med J, 81(954):269-270.
Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology, 17(4):564-576.
Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. Hepatology, a textbook of Liver Disease. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.
O'Keefee, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. Ir Med J, 95(4):108-9,

111.
Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol, 2(1):33-42.
Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. J Stud Alcohol, 54(4):450-456.
Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology, 27(6):1717-1722.
Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol, 38(3):257-265.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002148.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002800.
Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD003620.
Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 20;326(8):507-512.
Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 20(9):1528-1533.
Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut, 54(11):1615-1621.
Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. Dig Liver Dis, 33(8):698-702.
Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. J Hepatol, 17(1):81-85.
Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 158(2):129-134.
Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis, 23(3-4):264-274.
Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol, 42(5):700-706.
Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 346(8981):987-990.
Tverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol, 13(6):419-423.
Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, 111(6):473-478.
Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health, 27(4):300-306.
Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology, 28(3):805-809.

Alcohol en virale hepatitis

Uitgangsvraag

Alcohol en virale hepatitis

- Leidt alcoholmisbruik bij patiënten met virale hepatitis sneller tot levercirrose dan het geval zou zijn bij virale hepatitis zonder alcoholmisbruik?
- Is er een 'veilige' hoeveelheid alcohol die patiënten met chronische virale hepatitis zouden kunnen gebruiken?
- Leidt staken van alcoholgebruik bij patiënten met chronische virale hepatitis tot een minder progressief beloop van de leverziekte?
- Heeft overmatig of excessief alcoholgebruik een negatief effect op antivirale therapie?

Aanbeveling

Patiënten met chronische hepatitis B en C dient alcoholgebruik te worden ontraden.

Overmatig of excessief alcoholgebruik vormt geen contra-indicatie tegen antivirale therapie.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Leidt alcoholmisbruik bij patiënten met virale hepatitis sneller tot levercirrose dan het geval zou zijn bij virale hepatitis zonder alcoholmisbruik?

Niveau 1	Patiënten met chronische virale hepatitis (B of C), die meer dan 30 gram alcohol/dag gebruiken, hebben een hoger risico op levercirrose dan geheelonthouders. *A1 Hutchinson e.a., 2005; B Corrao & Arico, 1998; B Corrao e.a., 1998.*

Is er een 'veilige' hoeveelheid alcohol die patiënten met chronische virale hepatitis zouden kunnen gebruiken?

Niveau 3	Er zijn indirecte gegevens die erop wijzen dat bij hepatitis C het relatieve risico op levercirrose bij gebruik van minder dan 10 gram/alcohol per dag niet is verhoogd. Bij gebruik van meer dan 70 gram alcohol/dag neemt het risico op levercirrose bij HCV-geïnfecteerde patiënten sterk toe. *B Pessione e.a., 1998; B Corrao & Arico, 1998*

Leidt staken van alcoholgebruik bij patiënten met chronische virale hepatitis tot een minder progressief beloop van de leverziekte?

Niveau 3	Er zijn indirecte gegevens die erop wijzen dat het relatieve risico op levercirrose bij patiënten met chronische hepatitis C en overmatig alcoholgebruik na staken van het alcoholmisbruik afneemt. *B Pessione e.a., 1998; B Corrao & Arico, 1998.*

Heeft overmatig of excessief alcoholgebruik een negatief effect op antivirale therapie?

Niveau 2	Bij de behandeling van hepatitis C is het effect van antivirale therapie bij niet-drinkers en bij overmatige drinkers gelijk. *A2 Anand, 2005*

Samenvatting literatuur

Chronisch alcoholmisbruik en virale hepatitis zijn de belangrijkste veroorzakers van levercirrose. De vraag is of chronisch alcoholgebruik de progressie van leverziekte bij patiënten met chronisch virale hepatitis stimuleert en zo ja hoeveel alcohol patiënten met chronisch virale hepatitis zouden kunnen drinken zonder dat hun leverziekte daardoor wordt beïnvloed. Bij geneesmiddelenonderzoek worden patiënten met overmatig of excessief alcoholgebruik meestal uitgesloten. De vraag doet zich voor of alcoholgebruik een negatief effect heeft op antivirale therapie.

Leidt alcoholmisbruik bij patiënten met virale hepatitis sneller tot levercirrose dan het geval zou zijn bij virale hepatitis zonder alcoholmisbruik?
Bij een casecontrolstudie in twee centra in het midden en noorden van Italië werd het gemiddelde dagelijkse alcoholgebruik via een mondeling interview vastgesteld. De reproduceerbaarheid van deze methode werd via familie-interviews gevalideerd. Hierbij waren 285 cases en 417 controles betrokken. Bij HCV-positieve patiënten was het risico op het krijgen van levercirrose bij het gebruik van alcohol tot een hoeveelheid van 50 gram per dag niet hoger dan bij hepatitis C-geïnfecteerde patiënten die geen alcohol gebruikten. Bij een gebruik van meer dan 50 gram per dag nam het relatieve risico over het traject 75 gram, 100 gram, 125 gram, 150 gram en > 175 gram per dag lineair toe tot een ongeveer tienmaal verhoogd relatief risico bij gebruik van > 175 alcohol/dag (Corrao, 1998).
In een studie in twee Noord-Italiaanse ziekenhuizen werd bij 349 patiënten met een chronische hepatitis C door middel van een interview het alcoholgebruik onderzocht. In een multivariate analyse werd een duidelijke relatie gevonden tussen alcoholgebruik en leverfibrose met alcohol als extra risicofactor bovenop de reeds bestaande verhoogde kans op leverfibrose ten gevolge van de hepatitis C (OR 3,7, CI 1,5-8,9, P=0,003) (Fabris, 2004).
In een retrospectief onderzoek werden 176 patiënten met chronische hepatitis C in twee groepen onderverdeeld: 86 patiënten zonder en negentig patiënten met overmatig alcoholgebruik (> 40 g/dag bij vrouwen en > 60 g/dag bij mannen). De expositieduur aan het hepatitis C-virus werd in beide groepen geschat op 21 ± 2 jaar. Bij 22% en 53% van de patiënten zonder en met overmatig alcoholgebruik was er histologisch sprake van levercirrose. Dit verschil was in de x2-test significant (<0,05) (Wiley, 1998).
Uit een meta-analyse van twintig publicaties uit de jaren 1995-2004, waarbij meer dan 15.000 met hepatitis C-virus besmette patiënten betrokken waren, bleek dat patiënten met een alcoholgebruik van 30-80 gram per

dag, in vergelijking met niet-drinkers, een significant verhoogd risico op levercirrose hadden (relatief risico 2,33, 95% CI 1,67-3,26) (Hutchinson, 2005).
Wat hepatitis B betreft is er bij een dagelijks gebruik van 0 gram alcohol/dag, <50 gram alcohol/dag, < 100 gram alcohol/dag en > 100 gram alcohol/dag sprake van een relatief risico voor het krijgen van levercirrose (ten opzichte van een hepatitis B negatieve controle groep) van 8,0 (CI 2,5- 26,2), 30,4 (11,2-82,2), 34,9 (11,4-106,6) 123,4 (38,5-395,4). Deze gegevens komen uit een meta-analyse van drie casecontrolstudies in drie Italiaanse regio's. Het betreft 462 cases versus 651 ziekenhuis controles. In dezelfde publicatie laten de auteurs zien dat het risico op levercirrose bij hepatitis C toeneemt bij gebruik van meer dan 50 gram per dag (Corrao 1998).

Is er een 'veilige' hoeveelheid alcohol die patiënten met chronische virale hepatitis zouden kunnen gebruiken?
In de studie van Pessione e.a. werd een lineair verband gevonden tussen huidig alcoholgebruik en de HCV RNA titer. Bij gebruik van 1-69 gram/week was er nog geen sprake van een verhoogde titer terwijl bij gebruik van 70-139 gram/week de HCV RNA titer ongeveer 2-2,5 keer verhoogd was ten opzichte van patiënten die geen alcohol gebruikten. Met behulp van multipele regressie-analyse werd een statistisch significant verband vastgesteld tussen actief alcoholgebruik en serum HCV RNA spiegels (r 0,26, P<0,0001 univariate analyse; P<0,001, multivariate analyse) (Pessione, 1998). Gezien de bekende correlatie tussen de serum HCV titer en het relatieve risico op levercirrose mag men concluderen dat bij maximaal 10 gram alcohol per dag het relatieve risico op levercirrose waarschijnlijk niet verhoogd zal zijn.
In een studie van Corrao en Arico (Corrao & Arico, 1998) moest het risico op levercirrose door HCV en alcohol bij gebruik van minder dan 50 gram alcohol/dag bij elkaar worden opgeteld, bij gebruik van meer dan 125 gram per dag moesten de respectievelijke risico's met elkaar worden vermenigvuldigd.

Leidt staken van alcoholgebruik bij patiënten met chronische virale hepatitis tot een minder progressief beloop van de leverziekte?
Een direct antwoord op deze vraag werd in de literatuur niet gevonden. Uit het verband tussen de HCV RNA spiegel en huidig alcoholgebruik (zie boven) zou men de conclusie kunnen trekken dat vermindering van alcoholgebruik tot een verlaging van de HCV RNA spiegel leidt en dus tot een vermindering van het risico op levercirrose.

Heeft overmatig of excessief alcoholgebruik een negatief effect op antivirale therapie?
Een kleine Spaanse studie (vijftig patiënten) laat zien dat er een lineaire correlatie tussen dagelijks alcoholgebruik en de HCV RNA spiegel zou bestaan. De HCV RNA spiegel nam significant toe bij consumptie van meer dan 60 gram alcohol per dag (Romero-Gomez, 2001). Een grote meta-analyse spreekt dit verband tussen alcohol en virusspiegel echter tegen (Anand, 2005). Dit laatste is in overeenstemming met het feit dat het effect van antivirale therapie bij hepatitis C-patiënten die overmatig of excessief drinken niet verschilt van het effect bij patiënten die niet drinken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Anand, B.S., Thornby, J. (2005). Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta- analysis. Gut, 54 10):1468-1472.
Becker, U., Deis, A., Sorensen, T.I. e.a. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology, 23(5):1025-1029.
Bell, H., Jahnsen, J., Kittang, E., Raknerud, N., Sandvik, L. (2004). Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol, 39(9):858-863.
Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa,G. e.a. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut, 41(6):845-850.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology, 25(1):63-70.
Bernard, B., Lebrec, D., Mathurin, P., Opolon, P., Poynard, T. (1997). Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol, 26(2):312-324.
Bradley, K.A., Bush, K.R., Davis, T.M. e.a. (2001). Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. Psychol Addict Behav, 15(4):297-305.
Corrao, G., Arico, S., Zambon, A., Torchio P. (1997). Female sex and the risk of liver cirrhosis.Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Scand J Gastroenterol, 32(11):1174- 1180.
Corrao, G., Arico, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Hepatology, 27(4):914-919.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. Addiction, 94(10):1551-1573.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Torchio, P. (1998). Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol, 33(4):381-392.
Corrao, G., Ferrari, P.A., Galatola, G. (1995). Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. Am J Epidemiol, 142(11):1136-1146.
Corrao, G., Lepore, A.R., Torchio P e.a.. (1994). The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol, 10(6):657-664.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., D'Amicis, A., Lepore, A.R. (1998). Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. Ann Epidemiol, 8(3):154-159.
Corrao, G., Torchio, P., Zambon, A., Ferrari, P., Arico, S., (1998). Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Eur J Epidemiol, 14(5):447- 456.
Corrao, G., Zambon, A., Bagnardi, V., Arico, S., Loguercio, C., D'Amicis, A. (2004). Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. Eur J Epidemiol, 19(9):861-869.
Corrao, G., Zambon, A., Torchio, P., Arico, S. (1998). Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol, 28(4):608-614.
Day, C.P., Bashir, R., James O.F. e.a.. (1991). Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. Hepatology, 14(5):798-801.
Dunn, W., Jamil, L.H., Brown, L.S. e.a. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 41(2):353-358.
Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, Marchioro L, Tramarin A, Bertin T, Negro F, de Lalla F. (2004). lcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. Oct;41(4):644-51
Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., Crawford, D.H. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 122(2):281-289.

Grove, J., Brown, A.S., Daly, A.K., Bassendine, M.F., James, O.F., Day, C.P. (1998). The Rsal polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype. Pharmacogenetics, 8(4):335- 342.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Day, C.P. (1997). Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 26(1):143-146.
Grove, J., Daly, A.K., Bassendine, M.F., Gilvarry, E., Day, C.P. (2000). Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut, 46(4):540-545.
Hayes, P.C., Davis, J.M., Lewis, J.A., Bouchier, I.A. (1990). Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. Lancet, 336(8708):153-156.
Hutchinson, S.J., Bird, S.M., Goldberg, D.J. (2005). Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(11):1150-1159.
Imperiale, T.F., McCullough, A.J. (1990). Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med, 113(4):299-307.
Ioannou, G.N., Dominitz, J.A., Weiss, N.S., Heagerty, P.J., Kowdley, K.V. (2004). The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology, 126(5):1293-1301.
Jakobovits, A.W., Morgan, M.Y., Sherlock, S. (1979). Hepatic siderosis in alcoholics. Dig Dis Sci, 24(4):305-310.
Kamper-Jorgensen, M., Gronbaek, M., Tolstrup, J., Becker, U. (2004). Alcohol and cirrhosis: dose- response or threshold effect? J Hepatol, 41(1):25-30.
Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Marvy, P. (2000). Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. Addiction, 95(3):339-346.
Klatsky, A.L., Morton, C., Udaltsova, N., Friedman, G.D. (2006). Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med, 166(11):1190-1195.
Kulkarni, K., Tran, T., Medrano, M., Yoffe, B., Goodgame, R. (2004). The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol, 38(5):453-459.
Leandro, G., Mangia, A., Hui, J. e.a. (2006). Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology, 130(6):1636-1642.
Lefkowitch, J.H. (2005). Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 9(1):37-53.
Leon, D.A., McCambridge, J. (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367(9504):52-56.
Lieber, C.S., DeCarli, L., Rubin, E. (1975). Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc Natl Acad Sci USA, 72(2):437-441.
Lieber, C.S. (2003). Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health, 27(3):220-231.
Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P., (1969). Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron.Acta Med Scand. Apr;185(4):259-69.
Mathurin, P., Duchatelle, V., Ramond, M.J. e.a. (1996). Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology, 110(6):1847-1853.
Mathurin, P., Mendenhall, C.L., Carithers, R.L., Jr. e.a. (2002). Corticosteroids improve short- term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol, 36(4):480-487.
McCullough, A.J., O'Connor, J.F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 93(11):2022-2036.
Meier, M,, Woywodt, A., Hoeper, M.M., Schneider, A., Manns, M.P., Strassburg, C.P. (2005). Acute liver failure: a message found under the skin. Postgrad Med J, 81(954):269-270.
Mendenhall, C.L., Moritz, T.E., Roselle, G.A. e.a. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology, 17(4):564-576.
Nanji, A.A., Zakim, D. Alcoholic liver disease. In: Zakim, D., Boyer, T.D., editors. Hepatology, a textbook of Liver Disease. 891-962. 1996. Philadelphia: W.B.Saunders.
O'Keefee, C., McCormick, P.A. (2002). Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. Ir Med J, 95(4):108-9, 111.
Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., Rodes, J. (1986). Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol, 2(1):33-42.

Parrish, K.M., Dufour, M.C., Stinson, F.S., Harford, T.C. (1993). Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. J Stud Alcohol, 54(4):450-456.
Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P. e.a. (1998). Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology, 27(6):1717-1722.
Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e.a. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol, 38(3):257-265.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2005). Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002148.
Rambaldi, A., Gluud, C. (2002). Propylthiouracil for alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD002800.
Rambaldi, A., Jacobs, B.P., Iaquinto, G., Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD003620.
Ramond, M.J., Poynard, T., Rueff, B. e.a. (1992). A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 20;326(8):507-512.
Reed, T., Page, W.F., Viken, R.J., Christian, J.C. (1996). Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 20(9):1528-1533.
Roberts, S.E., Goldacre, M.J., Yeates, D. (2005). Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut, 54(11):1615-1621.
Romero-Gomez, M., Grande, L., Nogales, M.C., Fernandez, M., Chavez, M., Castro, M. (2001). Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. Dig Liver Dis, 33(8):698-702.
Sawyer, A.M., McCormick, P.A., Tennyson, G.S. e.a. (1993). A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. J Hepatol, 17(1):81-85.
Scotet, V., Merour, M.C., Mercier, A.Y. e.a. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 158(2):129-134.
Siegmund, S.V., Dooley, S., Brenner, D.A. (2005). Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis, 23(3-4):264-274.
Srikureja, W., Kyulo, N.L., Runyon, B.A., Hu, K.Q. (2005). MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol, 42(5):700-706.
Teli, M.R., Day, C.P., Burt, A.D., Bennett, M.K., James, O.F. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 346(8981):987-990.
Tverdal, A., Skurtveit, S. (2003). Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol, 13(6):419-423.
Van Ness, M.M., Diehl, A.M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med, 111(6):473-478.
Wheeler, M.D. (2003). Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health, 27(4):300-306.
Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M., Layden, T.J. (1998). Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology, 28(3):805-809.

Pancreatitis

Het onderwerp “Pancreatitis” wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Banks, P.A. (2003). Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc,56(6 Suppl):S226-30.
Blomgren, K.B., Sundstrom, A., Steineck, G., Genell, S., Sjostedt, S., Wiholm, B.E. (2002).A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. Eur J CHn Pharmacol, 58(4):275-283.
Bode, J.C., Bode, C. (2000). Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. Ther Umsch, 57(4):212-219.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., La, V.C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Prev Med, 38(5):613-619.
Diculescu, M., Ciocarlan, M., Ciocarlan, M., Stanescu, D., Ciprut, T., Marinescu, T. (2005). Predictive factors for pseudocysts and peripancreatic collections in acute pancreatitis. Rom J Gastroenterol, 14(2):129-134.
Dufour, M.C., Adamson, M.D. (2003). The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. Pancreas, 27(4):286-290.
Gislason, H., Horn, A., Hoem, D., Ondren-Sandberg, A., Imsland, A.K., Soreide, O. e.a. (2004). Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. Scand J Surg, 93(1):29-33.
Gullo, L., Migliori, M., Pezzilli, R., Olah, A., Farkas, G., Levy, P. e.a. (2002). An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. Am J Gastroenterol, 97(8):1959-1962.
Halonen, K.I., Leppaniemi, A.K., Puolakkainen, P.A., Lundin, J.E., Kemppainen, E.A., Hietaranta,A.J., Haapiainen, R.K. (2000). Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. Pancreas, 21(3):266-71.
Hanck, C., Singer, M.V. (1997). Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? Scand J Gastroenterol, 32(7):625-626.
Lankisch, P.G., Lohr-Happe, A., Otto, J., Creutzfeldt, W. (1993). Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. Digestion, 54(3):148-55.
Lankisch ,P.G., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P. (2002). What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? Pancreas, 25(4):411-2.
Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., Ohno, Y. (2001). Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. Am J Gastroenterol, 96(9):2622-2627.
Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., e.a. (2000). Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol, 35:136-141.
Otsuki, M. (2003). Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol, 38: 315-326.
Sekimoto, M., Takada, T., Kawarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M. e.a. (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 13(1):10-24.
Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Salvia, R., Rigo, L., e.a. (1999). Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci, Jul;44(7):1303-11.
Toh ,S.K., Phillips, S., Johnson, C.D. (2000). A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. Gut, 46(2):239-243.

Acute pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Patiënten met (chronische) pancreatitis moet worden geadviseerd hun alcoholgebruik te staken.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute pancreatitis wordt gedefinieerd als een acuut ontstekingsproces in de pancreas, waarbij wisselend andere regionale weefsels en/of andere orgaansystemen betrokken zijn. (Dufour, 2003) De incidentie varieert per onderzochte populatie maar ligt in Nederland rond de vijf tot tien per 100.000 inwoners. Er zijn twee vormen van acute pancreatitis.

1. Acute interstitiële pancreatitis is bij 80% van de patiënten een zelflimiterende ziekte. De morbiditeit is beperkt en de sterfte is minder dan 3%. De interstitiële oedemateuze ontsteking kan gepaard gaan met intra- en peripancreatische vloeistofcollecties en beginnende vetweefselnecrose, soms met verzeping en deposities van kalk (Banks, 2002).
2. Acute necrotiserende pancreatitis komt bij 20% van de patiënten met acute pancreatitis voor. Hierbij is er naast een interstitiële ontsteking necrose van het pancreasparenchym en het omliggende vetweefsel. De aandoening kan matig-ernstig verlopen, maar gaat doorgaans gepaard met ernstige lokale en systemische complicaties, zoals abcesvorming en multi-orgaanfalen. De sterfte ligt tussen de 12 en 40% en wordt uiteindelijk bepaald door het falen van één of meer orgaansystemen (in hoofdzaak het cardiovasculaire systeem), die vaak secundair optreden aan een infectie van de necrotische pancreas (Banks, 2002).

Conclusies

Niveau 2	Bij een alcoholinname meer dan 60 gram per dag is er sprake van een verhoogd risico (Odds-ratio's: 2,2-4,4) op beide vormen van acute pancreatitis. Bij minder dan 60 gram per dag is het risico niet verhoogd. *B Sekimoto, 2006; Blomgren, 2002*

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs om te concluderen dat het klinisch beloop van een acute pancreatitis veroorzaakt door alcohol wezenlijk anders is dan dat van een niet-alcohol geïnduceerde acute pancreatitis. Mogelijk recidiveert de pancreatitis wel vaker bij voortgaand alcoholgebruik. *B Gullo, 2002* *C Diculescu, 2005; Halonen, 2000; Sekimoto, 2006*

Samenvatting literatuur

Alcohol als oorzaak

Het is vaak onduidelijk hoe bij een eerste pancreatitis onderscheid gemaakt kan worden tussen een eenmalige aanval van acute pancreatitis of de eerste aanval in een reeks van vele die de opmaat vormen van een chronische pancreatitis. Het lijkt erop dat bij het overgrote deel van de alcoholici die zich met een eerste pancreatitisaanval presenteren chronische pancreatitis het substraat is (Hanck, 1997).
De belangrijkste oorzaken van acute pancreatitis zijn galstenen en alcoholgebruik. Voor alcoholgebruik worden zeer wisselende frequenties opgegeven. De spreiding van deze frequenties wordt vooral veroorzaakt door de afkomst van de onderzochte populatie. (Gislason, 2004). In de Griekse populatie wordt bijvoorbeeld slechts 6% van de gevallen van acute pancreatitis toegeschreven aan alcoholgebruik terwijl dat in de Hongaarse populatie 61% is (Sekimoto 2006).

Alcohol als risicofactor

In een groot patiëntcontrole-onderzoek in een populatie van 1,4 miljoen Zweden werden gedurende 41 maanden 462 patiënten opgenomen in verband met een acute pancreatitis. (Blomgren, 2002). Een consumptie van meer dan 60 gram per dag (420 gram per week) ging gepaard met een verhoogd risico op een acute pancreatitis (odds ratio 4,1, 95% betrouwbaarheidsinterval 2,2-7,5). Bij minder dan 60 gram per dag alcoholgebruik verdween het verband. In een Japans patiëntcontrole-onderzoek bleek dat een inname van meer dan 100 gram alcohol binnen 24 uur voor het optreden van de klachten, het risico voor ontstaan van acute pancreatitis verhoogt (odds ratio: 4,4, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,3-15,5). (Sekimoto, 2006)
Hoewel alcohol het risico op een pancreatitis wel verhoogt is de absolute kans hierop bij chronisch alcoholgebruik (>60 g/dag) beperkt en wordt geschat dat slechts 2-3% van deze personen binnen een periode van twintig tot dertig jaar pancreatitis zal ontwikkelen (Lankisch, 2002). Hoewel absoluut gezien meer mannen dan vrouwen een alcoholische pancreatitis ontwikkelen is de incidentie bij >60 gram per dag alcoholgebruik gelijk (91,5 en 81,9/100.000 per jaar).

Alcohol en invloed op beloop

In een retrospectief onderzoek bij 62 patiënten gezien in een enkel instituut bleek dat de 36 patiënten met een alcoholische pancreatitis vaker pseudocysten ontwikkelden tijdens het klinisch beloop dan patiënten met een niet met alcohol geassocieerde acute pancreatitis (Diculescu, 2005). In een ander onderzoek bleek dat de mortaliteit bij alcoholisch geïnduceerde acute pancreatitis lager is dan die veroorzaakt wordt door galstenen (6,9 vs. 30%, P < 0,002) (Gullo, 2002), maar dit werd niet bevestigd in andere onderzoeken (Halonen, 2000). Het is wel zo dat alcoholisch geïnduceerde pancreatitis vaker (51%) recidiveert dan pancreatitis van andere origine (Sekimoto, 2006).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Banks, P.A. (2003). Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc,56(6 Suppl):S226-30.
Blomgren, K.B., Sundstrom, A., Steineck, G., Genell, S., Sjostedt, S., Wiholm, B.E. (2002).A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. Eur J CHn Pharmacol, 58(4):275-283.
Bode, J.C., Bode, C. (2000). Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. Ther Umsch, 57(4):212-219.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., La, V.C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Prev Med, 38(5):613-619.
Diculescu, M., Ciocarlan, M., Ciocarlan, M., Stanescu, D., Ciprut, T., Marinescu, T. (2005). Predictive factors for pseudocysts and peripancreatic collections in acute pancreatitis. Rom J Gastroenterol, 14(2):129-134.
Dufour, M.C., Adamson, M.D. (2003). The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. Pancreas, 27(4):286-290.
Gislason, H., Horn, A., Hoem, D., Ondren-Sandberg, A., Imsland, A.K., Soreide, O. e.a. (2004). Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. Scand J Surg, 93(1):29-33.
Gullo, L., Migliori, M., Pezzilli, R., Olah, A., Farkas, G., Levy, P. e.a. (2002). An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. Am J Gastroenterol, 97(8):1959-1962.
Halonen, K.I., Leppaniemi, A.K., Puolakkainen, P.A., Lundin, J.E., Kemppainen, E.A., Hietaranta,A.J., Haapiainen, R.K. (2000). Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. Pancreas, 21(3):266-71.
Hanck, C., Singer, M.V. (1997). Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? Scand J Gastroenterol, 32(7):625-626.
Lankisch, P.G., Lohr-Happe, A., Otto, J., Creutzfeldt, W. (1993). Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. Digestion, 54(3):148-55.
Lankisch ,P.G., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P. (2002). What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? Pancreas, 25(4):411-2.
Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., Ohno, Y. (2001). Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. Am J Gastroenterol, 96(9):2622-2627.
Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., e.a. (2000). Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol, 35:136-141.
Otsuki, M. (2003). Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol, 38: 315-326.
Sekimoto, M., Takada, T., Kawarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M. e.a. (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 13(1):10-24.
Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Salvia, R., Rigo, L., e.a. (1999). Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci, Jul;44(7):1303-11.
Toh, S.K., Phillips, S., Johnson, C.D. (2000). A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. Gut, 46(2):239-243.

Chronische pancreatitis bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Patiënten met (chronische) pancreatitis moet worden geadviseerd hun alcoholgebruik te staken.

Overwegingen

Er is relatief weinig kwalitatief goed onderzoek dat zich richt op de associatie tussen alcoholgebruik en het natuurlijk beloop van acute en chronische pancreatitis. Diverse patiëntcontrole-onderzoeken suggereren dat alcohol een risicofactor is voor het ontstaan van chronische pancreatitis. Patiënten met chronische pancreatitis hebben veelal een historie van alcoholmisbruik. Doorgaand alcoholgebruik is een risico voor andere aandoeningen.

Onderbouwing

Achtergrond

Chronische pancreatitis is een progressieve aandoening gekarakteriseerd door een chronische ontsteking en fibrose met destructie van exocrien pancreasparenchym en, in een later stadium, destructie van endocrien pancreasweefsel. Klinisch staan de hevige aanvallen van buik- en/of rugpijn voorop en bij zo'n 30% van de patiënten treedt een verlies van exocriene en endocriene functie op. Maligne ontaarding als laat gevolg van chronische pancreatitis treedt bij een minderheid op. De incidentie varieert van 1,6 (Zwitserland) tot 23 (Finland) per jaar per 100.000. (Lin, 2000; Bode, 2000). De laatste jaren is er een stijging van de prevalentie van chronische pancreatitis (Otsuki, 2003).

Tabel 12.6: Incidentie en prevalentie (per 100.000) van chronische pancreatitis in de Japanse populatie (Otsuki, 2003)

Jaar	Incidentie	Prevalentie
1992	5,48	18,5
1994	5,40	28,5
1999	5,77	32,9

Conclusies

Niveau 2	Uit patiëntcontrole-onderzoeken komt naar voren dat alcohol een risicofactor is voor het ontstaan van chronische pancreatitis. Er lijkt een dosiseffectrelatie te zijn: het relatieve risico op chronische pancreatitis stijgt met toenemend gebruik (1,34 (25 gr/dg), 1,78 (50 gr/dg) en 3,19 (100 gr/dg)). *B Corrao, 2004; Lin, 2001; Talamini, 1999*

Niveau 2	Het is onduidelijk of stoppen of doorgaan van alcoholgebruik na het ontstaan van de chronische pancreatitis het klinisch beloop daadwerkelijk beïnvloedt. *B Lankisch, 1993; Talamini, 1999*

Samenvatting literatuur

Alcohol als oorzaak

In de westerse wereld is alcohol de belangrijkste causale factor en verantwoordelijk voor ongeveer 70% van de gevallen van chronische pancreatitis. Minder dan 1% van de patiënten heeft hereditaire pancreatitis, hypercalciëmie of hyperlipidemie. Bij ongeveer 30% van de patiënten is er sprake van een idiopathische chronische pancreatitis. Deze getallen hangen sterk af van de populatie die onderzocht wordt (Banks, 2002).

Alcohol als risicofactor

In een grote meta-analyse van patiëntcontrolestudies werd het verband tussen alcohol en het risico op het ontstaan van chronische pancreatitis onderzocht (Corrao, 2004). In totaal waren er vier onderzoeken die het verband met chronische pancreatitis onderzochten waarvan twee patiëntcontrole-onderzoeken (totaal 247 patiënten) van voldoende kwaliteit waren. Alcohol verhoogt het risico op het ontstaan van chronische pancreatitis en er lijkt een dosiseffectrelatie te bestaan. Bij 25 gram alcohol consumptie per dag is het relatieve risico op chronische pancreatitis 1,34 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,16-1,54) bij 50 gram per dag 1,78 (1,34-2,36) en bij 100 gram per dag 3,19 (1,82-5,59) (Corrao, 2004). De duur van het alcoholgebruik lijkt van belang te zijn bij het ontstaan van chronische pancreatitis want bij langdurige alcoholconsumptie (>35 jaar) is het risico hierop viermaal verhoogd (95% betrouwbaarheidsinterval 1,3-12,3). Bovendien is het zo dat de hoeveelheid alcohol die binnen een jaar wordt genuttigd een onafhankelijke significante risicofactor is voor het ontstaan van chronische pancreatitis. Uit Japans onderzoek bleek dat bij een consumptie van meer dan 100 gram per dag het relatieve risico op het ontstaan van een chronische pancreatitis 11,2 (95% betrouwbaarheidsinterval 2,9-43,1) is (Lin, 2001). Uit Italiaans onderzoek kwam naar voren dat dagelijks gebruik van 41 tot 80 gram alcohol het risico op chronische pancreatitis verhoogde (odds ratio: 2,2; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,5-3,3) (Talamini, 1999). Een ander Japans patiëntcontrole-onderzoek vond eveneens dat een chronisch gebruik van meer dan 100 gram alcohol per dag het risico op chronische pancreatitis sterk verhoogde (OR = 11,2; 95% betrouwbaarheidsinterval 2,9-43,1) (Lin, 2001).

Alcohol en invloed op beloop

Het natuurlijk beloop van chronische pancreatitis is slecht onderzocht en ook is het effect van alcoholgebruik op het beloop chronische pancreatitis onvoldoende bekend. Bij een cohort onderzoek (335 patiënten, follow-up mediaan 9,8 jaar) had stoppen met alcoholgebruik geen effect op de chronische pancreatitis pijn, maar verbeterde de endocriene dysfunctie wel, de exocriene dysfunctie echter niet (Lankisch, 1993). In een ander patiënt-controle-onderzoek (205 patiënten met minimaal 10 jaar follow-up) bleek dat doorgaand alcoholgebruik wel leidt tot het persisteren van pijnaanvallen (Talamini, 1999).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Banks, P.A. (2003). Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc,56(6 Suppl):S226-30.
Blomgren, K.B., Sundstrom, A., Steineck, G., Genell, S., Sjostedt, S., Wiholm, B.E. (2002).A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. Eur J CHn Pharmacol, 58(4):275-283.
Bode, J.C., Bode, C. (2000). Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. Ther Umsch, 57(4):212-219.
Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., La, V.C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Prev Med, 38(5):613-619.
Diculescu, M., Ciocarlan, M., Ciocarlan, M., Stanescu, D., Ciprut, T., Marinescu, T. (2005). Predictive factors for pseudocysts and peripancreatic collections in acute pancreatitis. Rom J Gastroenterol, 14(2):129-134.
Dufour, M.C., Adamson, M.D. (2003). The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. Pancreas, 27(4):286-290.
Gislason, H., Horn, A., Hoem, D., Ondren-Sandberg, A., Imsland, A.K., Soreide, O. e.a. (2004). Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. Scand J Surg, 93(1):29-33.
Gullo, L., Migliori, M., Pezzilli, R., Olah, A., Farkas, G., Levy, P. e.a. (2002). An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. Am J Gastroenterol, 97(8):1959-1962.
Halonen, K.I., Leppaniemi, A.K., Puolakkainen, P.A., Lundin, J.E., Kemppainen, E.A., Hietaranta,A.J., Haapiainen, R.K. (2000). Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. Pancreas, 21(3):266-71.
Hanck, C., Singer, M.V. (1997). Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? Scand J Gastroenterol, 32(7):625-626.
Lankisch, P.G., Lohr-Happe, A., Otto, J., Creutzfeldt, W. (1993). Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. Digestion, 54(3):148-55.
Lankisch ,P.G., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P. (2002). What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? Pancreas, 25(4):411-2.
Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., Ohno, Y. (2001). Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. Am J Gastroenterol, 96(9):2622-2627.
Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., e.a. (2000). Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol, 35:136-141.
Otsuki, M. (2003). Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol, 38: 315-326.
Sekimoto, M., Takada, T., Kawarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M. e.a. (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 13(1):10-24.
Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Salvia, R., Rigo, L., e.a. (1999). Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci, Jul;44(7):1303-11.
Toh, S.K., Phillips, S., Johnson, C.D. (2000). A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. Gut, 46(2):239-243.

Alcohol en hypertensie

Aanbeveling

Bij overmatig alcoholgebruik wordt in verband met het voorkomen en behandelen van hypertensie geadviseerd het gebruik van alcohol te beperken tot een à twee (vrouwen) of twee à drie (mannen) standaardglazen per dag.

Overwegingen

De geformuleerde conclusie heeft betrekking op mannen vanwege het feit dat in de geïncludeerde trials voornamelijk mannen participeerden. In observationeel onderzoek komt naar voren dat de alcohol-bloeddrukrelatie geen essentiële verschillen laat zien tussen mannen en vrouwen.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij hypertensie is sprake van een ongewoon hoge druk in de slagaders. Daarmee is het een risicofactor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten zoals hartfalen en een beroerte. Hoewel er geen duidelijk afkappunt bestaat en het risico toeneemt met het oplopen van de bloeddruk, worden waarden > 140 mm Hg systolisch en > 90 mm Hg diastolisch als abnormaal geduid. De prevalentie neemt met het stijgen van de leeftijd toe. In verreweg de meeste gevallen blijft de oorzaak van de verhoogde bloeddruk onduidelijk, het geen aangeduid wordt als essentiële hypertensie. Overmatig alcoholgebruik kan een oorzaak zijn van een verhoogde bloeddruk.

Conclusies

Niveau 2	Naarmate het alcoholgebruik toeneemt, neemt de kans op het ontwikkelen van hypertensie toe. *B Corrao, 2004; Marmot, 1994*

Niveau 1	Beperking van het alcoholgebruik onder overmatig drinkende (dagelijks meer dan drie alcoholische consumpties) mannen leidt tot een significante reductie van de systolische en diastolische bloeddruk. *A1 Xin, 2001*

Samenvatting literatuur

In de afgelopen decennia is er een groot aantal studies, meestal dwarsdoorsnede-onderzoeken, verricht naar de alcohol-bloeddrukrelatie (Keil, 1998). In één van deze onderzoeken, waarbij wereldwijd vijftig centra en 4844 mannen en 4837 vrouwen in de leeftijdsklasse van 20-59 jaar waren betrokken, liet Marmot (1994) zien dat van mannen die meer dan 240 tot 400 gram alcohol (ethanol) per week dronken, gemiddeld genomen de systolische bloeddruk 2,7 mm Hg en de diastolische bloeddruk 1,6 mm Hg hoger waren dan van niet-drinkers, en dat van mannen die meer dan 400 gram alcohol per week dronken, de systolische en de

diastolische bloeddruk 4,6 respectievelijk 3,0 mm Hg hoger waren. Bij vrouwen die als zware drinkers (240 gram/week) kunnen worden beschouwd, waren de systolische en diastolische bloeddruk 3,9 respectievelijk 3,1 mm Hg hoger dan bij niet-drinkers. Deze associaties gelden zowel voor relatief jonge (20-39 jaar) als voor oudere (40-59 jaar) leeftijdsgroepen.
Corrao (2004) heeft een meta-analyse uitgevoerd van twee cohortstudies van hoge kwaliteit met in totaal 5801 personen. Hij vond al een aanzienlijk verhoogd risico (RR van 1,43; betrouwbaarheidsinterval 1,33-1,53) op essentiële hypertensie vanaf een consumptie van 25 gram alcohol (ethanol) of ongeveer twee glazen per dag. Bij een inname van 50 gram (ca. 4 glazen) of 100 gram (ca. 8 glazen) alcohol per dag, bedragen de relatieve risico's 2,04 (betrouwbaarheidsinterval 1,77-2,35) respectievelijk 4,15 (3,13-5,52). De meta-analyse verschaft geen aanwijzingen voor het bestaan van een drempelwaarde beneden welke er geen nadelig effect van alcohol op de bloeddruk is.

Heeft het stoppen met of beperken van alcoholgebruik een gunstig effect op hypertensie?
Xin (2001) onderzocht middels een meta-analyse het effect van een reductie van de alcoholinname op de bloeddruk, zowel systolisch als diastolisch. Het betrof vijftien gerandomiseerde controlestudies met in totaal 2234 proefpersonen. Alcoholbeperking was de enige interventie in de experimentele groep, en bestond of uit gebruik van een alcoholarm biersubstituut of uit gedragstherapie teneinde het alcoholgebruik te verminderen. Alle trials werden uitgevoerd bij volwassenen, merendeels mannen, in de leeftijd van 27 tot 57 jaar, die gemiddeld drie tot zes alcoholische consumpties per dag gebruikten. In zeven trials namen alleen proefpersonen met hypertensie deel, in zes trials alleen normotensieve proefpersonen, en in de overige twee trials zowel hypertensieve als normotensieve proefpersonen. Antihypertensieve medicatie werd in zes trials gebruikt. De mediane interventieduur was acht weken. Bij aanvang van de trials varieerde de gemiddelde systolische bloeddruk van 116 tot 163 mm Hg en de gemiddelde diastolische bloeddruk van 62 tot 98 mm Hg. Alcoholreductie blijkt gepaard te gaan met een klinisch significante afname van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk met 3,31 (betrouwbaarheidsinterval 2,52 -4,10) mm Hg respectievelijk 2,04 mm Hg (betrouwbaarheidsinterval 1,49-2,58) mm Hg. Een subgroepanalyse, waarin naar het effect van de grootte van de trials, de duur van de interventie, het type interventie (substitutie of gedragstherapie), het al of niet hypertensief zijn van de participanten, en het al dan niet gebruiken van antihypertensiva, laat zien dat geen van deze factoren de uitkomsten significant heeft beïnvloed.
Er blijkt tevens sprake van een dosis-responsrelatie tussen het gemiddelde percentage alcoholreductie en de gemiddelde daling van de bloeddruk.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Vecchia, C. la. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Preventive Medicine, 38,613-619.
Keil, U., Liese, A., Filipiak, B., Swales, J.D., Grobbee, D.E. (1998). Alcohol, bloodpressure and hypertension. Novartis

Foundation Symposium Vol. 216, pp. 125-44; discussion 144-51
Marmot, M.G., Elliott, P., Shipley, M.J., Dyer, A.R., Ueshima, H.U., Beevers, D.G., Stamler, R., Kesteloot, H., Rose, G., Stamler, J. (1994). Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. BMJ, 308:1263-1267.
Xue Xin, Jiang He, Frontini, M.G., Ogden, L.G., Motsamai, O.I., Whelton, P.K. (2001). Effects of Alcohol Reduction on Blood Pressure. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Hypertension. 38:1112-1117.

Alcohol en het beenmerg

Aanbeveling

Bij onbegrepen trombocytopenie of myelodysplastische veranderingen moet excessief alcoholgebruik als oorzaak overwogen worden.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Er zijn een aantal reviews geschreven over acute en chronische effecten van alcohol op het beenmerg. Het is echter moeilijk origineel onderzoek te vinden dat aan de criteria van deze richtlijn voldoet. Er is veel potentiële bias, zoals vitaminedeficiënties en hypersplenisme bij de beoordeling of bepaalde afwijkingen Met name trombocytopenie of afwijkingen die lijken op myelodysplastisch syndroom, zouden door het gebruik van alcohol kunnen ontstaan. Er is beperkt observationeel onderzoek gevonden. Macrocytose van de erytrocyten wordt hier niet besproken, omdat die bij de diagnostiek van alcoholmisbruik aan de orde komt.

Conclusies

Niveau 3	Excessief alcoholgebruik kan een trombocytopenie veroorzaken. Staken van alcoholgebruik leidt binnen enkele weken tot herstel hiervan. *B Casagrande, 1989* *C Böwer, 1986; Cowan, 1971; Myrhed, 1977; Lindenbaum, 1969*

Niveau 3	Excessief alcoholgebruik kan gepaard gaan met veranderingen in het beenmerg die moeilijk te onderscheiden zijn van een myelodysplasie. Deze veranderingen verdwijnen binnen enkele weken na staken van het alcoholgebruik. *B Casagrande, 1989 C Böwer, 1986; Lindenbaum, 1969*

Samenvatting literatuur

Lindenbaum (1969) gaf negen chronische alcoholisten gedurende 17 tot 63 dagen gebalanceerde voeding die voor 46 tot 66% van de calorische waarde uit alcohol bestond. Vier personen ontwikkelden een trombocytopenie, die reversibel was na staken van alcohol. Alle zeven personen bij wie > 60% van de calorie-inname uit alcohol bestond ontwikkelden een eveneens reversibele vacuolisatie van één of meer celtypen van het beenmerg.
Casagrande (1989) deed een gerandomiseerd onderzoek met drie tot vier weken follow-up bij 23 mannelijke en vrouwelijke alcoholisten die hij tijdens een klinische ontwenning al dan niet disulfiram gaf. Bij het begin en bij het einde van de observatie werd een bloed- en een beenmergonderzoek gedaan. Acht personen hadden

bij het begin een trombocytopenie, die in alle gevallen op het einde van de observatie verdwenen was. De sideroblasten, ringsideroblasten, vacuolisatie en tekenen van inefficiënte plaatjesproductie verdwenen bij gebruik van disulfiram. De auteurs suggereren dan ook dat acetaldehyde mogelijk een pathogenetische rol speelt bij veranderingen in het beenmerg die lijken op een myelodysplastisch syndroom.
Böwer (1986) constateert bij de follow-up van 45 achtereenvolgende patiënten met chronisch alcoholmisbruik, dat de myelodysplastische veranderingen in het beenmerg, die bij het merendeel van de patiënten aanwezig zijn, al na enkele dagen abstinentie significant verminderden.
Cowan (1971) zag bij observatie van 43 opeenvolgende alcoholisten bij 35 van hen een trombocytopenie, die na vijf tot achttien dagen na het staken van alcohol maximaal herstelde.
Myrhed (1977) observeerde 34 mannen die in de weken daarvoor 244± 102 g alcohol/dag gebruikten. Zij hadden geen levercirrose. Vier personen hadden een trombocytopenie, die binnen een week na het staken van alcoholgebruik was hersteld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Böwer, C. (1986). Bone marrow disturbances of iron utilisation: cytomorphological diagnostic in chronic alcohol abuse. Acta Haemat, 76:141-145.
Casagrande, G., Michot, F. (1989). Alcohol-induced bone marrow damage: status before and after a 4-week period of abstinence from alcohol with or without disulfiram. Blut, 59:231-236.
Cowan, D.H., Hines, J.D. (1971). Thrombocytopenia of severe alcoholism. Ann Intern Med, 74:37-43.
Lindenbaum, J., Lieber, S.L. (1969). Hematological effcets of alcohol in man in the absence of nutritional deficieny. N Engl J Med, 281:333-338.
Myrhed, M., Berglund, L., Böttger, L.E. (1977). Alcohol consumption and hematology. Acta Med Scand, 202: 11-15.

Alcohol en jicht

Aanbeveling

Personen met jicht wordt geadviseerd het alcoholgebruik te beperken tot een à twee consumpties per dag.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Jicht is een ziekte veroorzaakt door depositie van natrium-uraatkristallen. Er zijn verschillende manifestaties: acute recidiverende artritis, tophi, uraat-nefrolithiasis en uraat-nefropathie. Er is een verband tussen hyperuricemie en jicht. De artritis is in de klassieke beschrijving podagra, een ontsteking van de grote teen (1e meta-tarsophalangeale gewricht), maar ook kunnen andere en meer gewrichten tegelijk ontstoken zijn. De diagnose wordt gesteld op de presentatie en het aantonen van uraatkristallen in een gewrichtsaspiraat. De hyperuricemie door alcohol is recent nog onderwerp van een review geweest (Yamamoto, 2005). Van de verschillende manifestaties is alleen van de artritis de relatie met alcoholgebruik redelijk onderzocht.

Conclusies

Niveau 2-3	Alcoholgebruik geeft waarschijnlijk een matig verhoogd, mogelijk dosisafhankelijk risico op jichtartritis, waarbij (rode) wijn geen hoger risico lijkt te geven dan bier of gedistilleerd. *B Choi, 2004* *B/C Sharpe, 1984; Yamanaka, 1995*

Niveau 4	Het is onbekend of stoppen met alcohol de recidiefkans op jicht vermindert. *D Werkgroep*

Samenvatting literatuur

Alcohol en het ontstaan van jicht
Er is slechts één goede prospectieve cohortstudie (Choi, 2004) gevonden. Verder zijn er nog de resultaten van twee kleine casecontrolstudies (Sharpe, 1984; Yamanaka, 1995). De cohortstudie is alleen bij Amerikaanse mannen, en wel uitsluitend health professionals, uitgevoerd, wat generalisatie naar de algemene bevolking hachelijk maakt. Het aantal deelnemers bedroeg 47.150. De observatieduur was twaalf jaar. Er blijkt een verhoogd risico op jicht bij gebruik van alcohol met tevens een dosis-effectrelatie: OR 1,32 (CI 0,99-1,75) bij 10-15 gram per dag tot 2,53 (CI 1,73-3,70) bij > 50 gram per dag. De groep met de hoogste alcoholconsumptie was klein, wat de kracht van de dosis-effectrelatie verzwakt. Bij matig alcoholgebruik geven alleen bier en sterke drank een verhoogd risico, wijn niet. Dit weerspreekt dus het volksgeloof dat jicht

met rode wijn associeert. Helaas zijn geen uraatconcentraties bij de inclusie gemeten, zodat niet kon worden vastgesteld of alcohol rechtstreeks of via hyperuricemie leidt tot jicht. Over het effect van alcohol op de serum-uraatconcentratie in relatie tot jicht is slechts één casecontrolstudie gevonden (Vandenberg, 1993). Deze heeft echter onvoldoende kwaliteit.
Een kleine, in één Canadese huisartsenpraktijk uitgevoerde casecontrolstudie wijst in dezelfde richting. OR 8 (CI niet berekend) bij gebruik van 238 ± 236 g/week vs. 94,3 ± 108,9 g/week. Uit een matige Japanse casecontrolstudie blijkt dat personen met homozygotie voor het slow-metabolizer-gen (het ALDH2 gen), die geen alcohol verdragen, onder jichtpatiënten nauwelijks voorkomen. Daaruit kan worden afgeleid dat alcohol bij het ontstaan van jicht belangrijk kan zijn.
Er zijn geen onderzoeken gevonden over de vraag of stoppen met alcohol de recidiefkans van jicht verlaagt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Choi, H.K., Atkinson, K., Karlson, E.W., Willett, W., Curhan, G. (2004). Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet, 363,1277-1281.
Sharpe, C.R. (1984). A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour in patients with acute gout. Canadian Medical Association Journal, 131[6], 563-567.
Vandenberg, M.K., Moxley, G., Breitbach, S.A., Roberts, W.N. (1994). Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in non-alcoholics. J Rheumatol, 21:700-704.
Yamanaka, H., Kamatani, N., Hakoda, M., Terai, C., Kawaguchi, R., Kashiwazaki, S. (1995). Analysis of the genotypes for aldehyde dehydrogenase 2 in Japanese patients with primary gout. Advances in Experimental Medicine and Biology, 370: 53-56.
Yamamoto, T., Moriwaki, Y., Takahashi, S. (2005). Effect of ethanol on metabolism of purine bases. Clinica Chimica Acta, 356:35-37.

Alcohol en de nier

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Het gebruik van < 2 E alcoholische drank per dag lijkt geen negatief effect te hebben op de nierfunctie, gemeten aan de kreatinineklaring. Over de invloed van het gebruik van >2 E alcoholische drank per dag op de nierfunctie bij volwassenen bestaat minder zekerheid, maar ook hiervan is een negatief effect op de nierfunctie niet aangetoond. *B Schaeffner e.a., 2005; Knight e.a., 2003; Stengel e.a., 2003; Vupputuri e.a., 2003*

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat alcoholgebruik IgA-nefropathie kan veroorzaken. *C Wakai e.a., 2002*

Samenvatting literatuur

Het mogelijk schadelijke effect van alcohol op de nieren is slechts in enkele studies goed onderzocht. Als parameter voor de nierfunctie bij volwassenen is daarbij alleen de glomerulaire filtratiesnelheid goed bestudeerd met als maat de kreatinineklaring. Er zijn drie cohortstudies (Schaeffner, 2005; Knight, 2003; Stengel, 2003) en één (Vupputuri, 2003) goede casecontrolstudie gevonden. Eén van de cohortstudies betreft uitsluitend mannen en één uitsluitend vrouwen. Alle studies bij volwassenen geven eenzelfde resultaat. Verder is er enig onderzoek verricht naar de mogelijke relatie tussen alcoholgebruik en IgA-nefropathie, omdat bij alcoholabusus soms neerslagen van IgA in de huid worden gevonden (Wakai, 2002).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Knight, E.L., Stampfer, M.J., Rimm, E.B., Hankinson, S.E., Curhan, G.C. (2003). Moderate alcohol intake and renal function decline in women: a prospective study. Nephroi Dial Transplant, 18:1549-1554.

Schaeffner, E.S., Kurth, T., Jong, P.E. de, Glynn, R.J., Buring, J.E., Gaziano, J.M. (2005). Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. Archives of Internai Medicine, 165[9], 1048-1053.
Stengel, B., Tarver-Carr, M.E., Powe, N.R., Eberhardt, M.S., Brancati, F.L. (2003). Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. Epidemiology, 14[4], 479-487.
Vupputuri, S., Sandler, D.P. (2003). Lifestyle risk factors and chronic kidney disease. Ann Epidemiol, 13(10), 712-720.
Wakai, K., Nakai, S., Matsuo, S., Kawamura, T., Hotta, N., Maeda, K., Ohno, Y. (2002). Risk factors for IgA nephropathy: a case-control study with incident cases in Japan. Nephron, 90:16-23.

Alcohol als risicofactor voor het krijgen van kanker

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Hoewel door middel van dierexperimenteel onderzoek niet is bewezen dat alcohol carcinogene eigenschappen bezit, is een causaal verband tussen de consumptie van alcohol en het krijgen van kanker voor een aantal lokalisaties bij mensen aangetoond. Toch wordt het belang van alcohol als oorzaak van kanker vaak onderschat.
De laatste jaren is de kennis over de mogelijke werking van het carcinogene effect van alcohol toegenomen. Er zijn aanwijzingen dat het risico op kanker bij alcoholgebruikers wordt gemoduleerd door genetische factoren. Het onderzoek spitst zich toe op de variatie in genen voor het alcoholmetabolisme, het foliumzuurmetabolisme en het DNA-reparatievermogen (Bofetta, 2006). Ook worden een aantal mechanismen beschreven die mogelijk bij de carcinogenese op basis van alcohol een rol spelen: het genotoxisch effect van acetaldehyde, de belangrijkste metaboliet van ethanol (hoofd-hals, oesofagus en lever), verhoogde oestrogeenconcentratie (borst), alcohol als oplosmiddel voor tabakcarcinogenen (hoofd-hals en lever), productie van reactief zuurstof (lever) en verandering in foliumzuur mechanisme (colon, rectum, borst) (Boffetta, 2006).
Er bestaat een uitgebreide literatuur over de relatie tussen alcohol en kanker waarbij de dosis-risicorelatie (drie niveaus van alcoholgebruik, 25, 50 en 100 gram per dag), het soort alcoholische drank en interacties met andere risicofactoren voor een bepaalde tumor soort/lokalisatie (bij voorbeeld geslacht en roken) aan de orde komen.

Conclusies

Niveau 1	Er is een sterke risicorelatie tussen gebruik van alcohol en de kans op het krijgen van kanker in het gebied van mondholte en farynx, oesofagus en larynx. Een minder sterke relatie is vastgesteld voor de lever (voor vrouwen is het risico op leverkanker groter dan bij mannen), het colon/ rectum en bij vrouwen borstkanker. Voor de volgende vormen van kanker is geen (eenduidige) samenhang gevonden met alcoholgebruik: pancreas, endometrium, prostaat, ovarium en blaas. *A1 Bagnardi, 2001; Boffetta, 2006; Genkinger, 2006 B Sesso, 2001*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het voortzetten van alcohol- consumptie na een diagnose hoofd-halstumor de kans op een tweede secundaire primaire tumor vergroot. *C Do e.a, 2003; Dikshit e.a, 2005*

Samenvatting literatuur

In een grote meta-analyse (Bagnardi, 2001) wordt een belangrijk deel van de literatuur betreffende de relatie alcohol en kanker samengevat. De studies waarop deze meta-analyse is gebaseerd zijn gepubliceerd tussen 1966 en 2000. Recent is een systematische review van Boffetta verschenen (2006), waarin studies worden besproken die zijn gepubliceerd tussen 1966 en 2005. Daarnaast worden nog twee grote studies besproken met afwijkende uitkomsten met betrekking tot prostaatkanker en ovariumkanker.
De publicatie van Bagnardi omvat 235 onderzoeken (187 patiëntcontrole-onderzoeken en 48 cohortstudies) met in totaal 117.471 personen. In deze meta-analyse werd aan achttien kankerlokalisaties aandacht geschonken. De resultaten van de meta-analyse zijn weergegeven in de navolgende tabel.

Tabel 12.7: Gepoolde relatieve risico's voor studies van de meta-analyse

	Aantal	**RR (95% BI)**	**RR (95% BI)**	**RR (95% BI)**
Lokalisatie	Studies/ personen	25 g per dag	50 g per dag	100 g per dag
Mondholte/ farynx	26/7954	1,75 (1,70, 1,82)	2,85 (2,70, 3,04)	6,01 (5,46, 6,62)
Oesofagus	28/7239	1,51 (1,48, 1,55)	2,21 (2,11, 2,31)	4,23 (3,91, 4,59)
Mannen	18/3310	1,43 (1,38, 1,48)	1,98 (1,87, 2,11)	3,49 (3,14, 3,89)
Vrouwen	5/304	1,52 (1,52, 1,63)	2,24 (1,95, 2,58)	4,45 (3,37, 5,87)
Maag	16/4518	1,07 (1,04, 1,10)	1,15 (1,09, 1,22)	(1,18, 1,49)
Colon-rectum	22/11296	1,08 (1,06, 1,10)	1,18 (1,14, 1,22)	1,38 (1,29, 1,49)
Lever	20/2294	1,17 (1,11, 1,23)	1,36 (1,23, 1,51)	1,86 (1,53, 2,27)

	Aantal	**RR (95% BI)**	**RR (95% BI)**	**RR (95% BI)**
Lokalisatie	Studies/ personen	25 g per dag	50 g per dag	100 g per dag
Mannen	10/949	1,28* (1,13, 1,45)	1,51* (1,27, 2,10)	1,62* (1,18, 2,24)
Vrouwen	3/231	1,97* (1,30, 3,00)	3,57* (1,56, 8,21)	9,15* (1,73, 48,41)
Galblaas	2/81	1,17 (0,73, 1,86)	1,36 (0,54, 3,44)	No studies
Pancreas	17/2524	0,98 (0,90, 1,05)	1,05 (0,93, 1,18)	1,18 (0,94, 1,49)
Larynx	20/3759	1,38 (1,32, 1,45)	1,94 (1,78, 2,11)	3,95 (3,43)
Long	6/2314	1,02 (1,00, 1,04)	1,04 (1,00, 1,08)	1,08 (1,00, 1,18)
Borst	49/44033	1,31 (1,27, 1,36)	1,67 (1,56, 1,78)	2,71 (2,33, 3,08)
Ovarium	5/1651	1,11 (1,00, 1,24)	1,23 (1,01, 1,54)	1,53 (1,03, 2,32)
Prostaat	11/4094	1,05 (1,00, 1,08)	1,09 (1,02, 1,17)	1,19 (1,03, 1,37)
Blaas	11/5997	1,04 (0,99, 1,09)	1,08 (0,98, 1,19)	1,17 (0,97, 1,41)

Hieruit komt naar voren dat trends voor verhoogd risico werden gevonden voor kanker in de mondholte en farynx, oesofagus en larynx. Minder sterke directe relaties waren er voor kankerlokalisatie in de maag, colon en rectum, lever, borst en ovarium. Voor kanker van de pancreas, long en blaas werden geen significante of constante relaties met alcoholgebruik aangetoond. Deze meta-analyse bevestigt een dosis-risicorelatie voor negen lokalisaties, waarvan die voor borst, mondholte/ farynx en oesofagus het sterkste zijn. In geval van enige vorm van significante relatie werd deze ook al gevonden voor een gebruik van 25 gram per dag. Er was geen bewijs voor een drempeleffect. Wanneer het effect van roken als cofactor bij de analyses wordt betrokken, blijkt dit invloed te hebben op de relatie van alcohol en kanker voor de lokalisaties larynx, long en blaas, maar niet bij de mondholte, oesofagus en het colon/rectum. Invloed van het geslacht bereikte alleen voor oesofagus- en leverkanker significantie, met een hoger risico voor vrouwen. De verschillen in risico voor diverse alcoholische dranken is te weinig onderzocht om een conclusie te kunnen trekken.
De resultaten van het onderzoek van Bofetta bevestigen grotendeels die van Bagnardi: een sterke associatie wordt vastgesteld voor kanker van de mondholte, farynx, larynx, oesofagus, lever, colon, rectum en bij vrouwen borstkanker. Alcohol lijkt het risico op kanker in de prostaat en de blaas niet te vergroten. Een mogelijk beschermend effect voor ovarium- en nierkanker moet verder onderzocht worden. Verminderde

kans bij alcoholgebruikers op non-hodgkinlymfoom, afhankelijk van het type, zou aannemelijk zijn. Een duidelijke relatie wordt voor maag-, pancreas- en longkanker niet beschreven. Er wordt geen overzicht gegeven van aantallen studies en betrokken individuen; per lokalisatie worden deze gegevens incidenteel wel genoemd.
In tegenstelling tot het merendeel van de gevonden studies vond Sesso (2001) in een cohort studie bij 7612 Harvard alumni (gemiddelde leeftijd 66,6 jaar) een duidelijk verband tussen matig alcoholgebruik en het risico op prostaatkanker (RR 1,85, 95% BI 1,29-2,64), waarbij vooral sterke drank het risico verhoogde. De follow-up periode was vijf jaar. Het langdurig (11 jaar) gebruik van alcohol verdubbelde het risico ten opzichte van de niet-drinkers. Als mogelijke oorzaken van de discrepantie tussen de resultaten van deze studie en andere onderzoeken voert de auteur aan: 1)een hogere sociaaleconomische status, waardoor een hoger aantal PSA-screeningstesten en daaruit voortvloeiende prostaatkankerdiagnoses en 2) het feit dat de relevante alcohol expositie periode in de prostaat carcinogenese valt in de hogere leeftijdsgroep.
In een meta-analyse van tien prospectieve cohortstudies bij 529.638 vrouwen (follow-up jaren van 1986 tot 2004) van Genkinger (2006) werd gevonden dat er geen enkele relatie is vast te stellen tussen alcoholgebruik en het risico op ovariumkanker (gepoolde multivariate RR 1,12, 95% BI 0,86-1,44, > 30 t.o.v. 0 g per dag). Dit in tegenstelling tot mogelijke relaties gevonden in een aantal andere kleinere studies. Als belangrijkste reden voor de verschillen in uitkomsten voeren de auteurs aan dat zij in staat waren op uniforme wijze te corrigeren voor andere risicofactoren, zoals hormonale factoren, voortplantingsstatus, voeding en roken.

Wat is de kans op recidive van een hoofd-halstumor bij continuering van het alcoholgebruik?
In een review van Miller (2006) worden alle studies besproken waarin resultaten werden gevonden over het met alcoholgebruik samenhangende risico van een tweede primaire tumor voor patiënten met een tumor in mondholte, pharynx en larynx. In een RCT van Do (2003) wordt gevonden dat voortgezette consumptie van veertien of meer glazen per week een relatief risico van 1,5 (BI 1,0-2,2) geeft op het ontstaan van een tweede primaire tumor; hierbij is voor roken gecontroleerd. Dikshit (2005) vindt bij mannen in een casecontrolstudie een voor roken gecontroleerde hazard ratio van 3,0 (BI 0,9-9,5) op een secundaire primaire tumor bij continuering van het alcoholgebruik met ten minste zeven glazen (81 gram alcohol) per dag na de eerste tumor.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Knight, E.L., Stampfer, M.J., Rimm, E.B., Hankinson, S.E., Curhan, G.C. (2003). Moderate alcohol intake and renal function decline in women: a prospective study. Nephroi Dial Transplant, 18:1549-1554.
Schaeffner, E.S., Kurth, T., Jong, P.E. de, Glynn, R.J., Buring, J.E., Gaziano, J.M. (2005). Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. Archives of Internai Medicine, 165[9], 1048-1053.
Stengel, B., Tarver-Carr, M.E., Powe, N.R., Eberhardt, M.S., Brancati, F.L. (2003). Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. Epidemiology, 14[4], 479-487.
Vupputuri, S., Sandler, D.P. (2003). Lifestyle risk factors and chronic kidney disease. Ann Epidemiol, 13(10), 712-720.

Wakai, K., Nakai, S., Matsuo, S., Kawamura, T., Hotta, N., Maeda, K., Ohno, Y. (2002). Risk factors for IgA nephropathy: a case-control study with incident cases in Japan. Nephron, 90:16-23.

Somatische gevolgen en stoornissen: alcohol en zwangerschap

Uitgangsvraag

Op 31 december 2004 werd het gezondheidsraadrapport "Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding" aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangeboden [1]. Het rapport is te downloaden via de website (www.gr.nl). In dat rapport werd gebruik gemaakt van de systematiek van de CBO-richtlijnontwikkeling voor het beantwoorden van onder meer de volgende vragen:

1. Welke effecten heeft matig alcoholgebruik vóór de conceptie op vruchtbaarheid en zwangerschap?
2. Welke effecten heeft matig alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op het (ongeboren) kind?
3. Welke effecten heeft matig alcoholgebruik door de zogende moeder op haar zuigeling?

Deze vragen zijn ook gehanteerd als uitgangsvragen voor de huidige richtlijn.

[1] Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2004/22.

Aanbeveling

Aan vrouwen die zwanger willen worden en hun partners moet geadviseerd worden geen alcoholhoudende drank te gebruiken.

Vrouwen die zwanger zijn en alcohol gebruiken dienen er gedurende de gehele zwangerschap op te worden gewezen het gebruik van alcohol te staken omdat er geen veilige ondergrens voor gebruik bestaat. Het staken van het alcoholgebruik is in ieder trimester nog zinvol.

Het wordt vrouwen die borstvoeding geven ontraden om alcohol te gebruiken.

Het advies om bier te drinken met het oogmerk de moedermelkproductie te bevorderen moet als schadelijk worden beschouwd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Alcoholgebruik in de zwangerschap kan het foetaal alcohol syndroom (FAS) ten gevolge hebben, dat bestaat uit de combinatie van een aantal afwijkingen, waarin meestal sprake is van gelaatsafwijkingen (dunne bovenlip met dun lippenrood en een vlak middengedeelte van de bovenlip, kleine ooglidspleet), lichaamsgroei en hoofdomtrek < 10de percentiel, en hersenafwijkingen (eg corpus callosum defect) met neurologische en cognitieve of intelligentie stoornissen (Bertrand e.a., 2004). Daarnaast kan alcohol gebruik rond de conceptie, in de zwangerschap en gedurende de borstvoeding nog tot vele andere ongewenste effecten op de

reproductie of het zwangerschapsproduct leiden. Dit betreft de kans om zwanger te worden, de kans op miskramen en intrauteriene vruchtdood, maar waarschijnlijk ook een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, zoals een gespleten lip of gehemelte en afwijkingen aan nieren en hart.
In Nederland gebruikt ongeveer 80% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd alcoholhoudende drank. Veel vrouwen staken het alcoholgebruik zodra ze zwanger zijn of eerder al, als ze zwanger willen worden. Toch blijft naar schatting 35% tot 50% van de zwangere vrouwen in Nederland alcoholhoudende drank gebruiken. Afhankelijk van de leeftijdsgroep varieert het percentage niet-zwangere Nederlandse vrouwen dat zwaar drinkt van 3% tot 12%; zware drinkers gebruiken gemiddeld zes of meer standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per dag. Na het vaststellen van een zwangerschap stoppen zware drinkers minder vaak met het drinken van alcoholhoudende drank dan vrouwen met een lager alcoholgebruik.
In het rapport worden de volgende maten gehanteerd conform de definitie van het NIGZ: 'matig alcoholgebruik' voor de gemiddelde alcoholconsumptie twee standaardglazen (20 gram ethanol) per dag en voor incidentele gelegenheden drie standaardglazen (30 gram ethanol) per dag, 'bingedrinking' als het gebruik van zes of meer standaardglazen (60 gram ethanol of meer) per dag in een kort tijdsbestek, afgewisseld met perioden van nauwelijks tot niet drinken.
De belangrijkste conclusies uit het gezondheidsraad rapport en hun niveau van evidence zijn in deze module samengevat.

Conclusies

Vruchtbaarheid

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van ethanol door man of vrouw leidt tot een verminderde vruchtbaarheid; dit effect lijkt dosisafhankelijk en begint mogelijk al bij minder dan gemiddeld 10 gram per dag.

(Functionele)Teratogeniciteit

Niveau 1,2,3	Blootstelling aan gemiddeld 60 gram (niveau 2) of 90 gram (niveau 1) ethanol per dag in het eerste trimester van de zwangerschap leidt tot gelaatsafwijkingen karakteristiek voor FAS, terwijl gemiddeld 12 gram al leidt tot een lagere psychomotore ontwikkeling op eenjarige leeftijd (niveau 1). Bingedrinking leidt ook bij een gebruik van minder dan gemiddeld 60 gram ethanol per dag tot een verhoogde kans op FAS (niveau 3).

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap de psychomotore ontwikkeling op de langere termijn (zes tot veertien jaar; dosisafhankelijk) schaadt en de kans op alcoholgerelateerde problematiek op latere leeftijd vergroot.

Zwangerschapsuitkomst

Niveau 1,2,3	Alcoholgebruik door zowel man als vrouw verhoogt in de weken rond de conceptie (niveau 1) alsook gebruik van 10 gram (niveau 2) of minder (niveau 3) alcohol tijdens de zwangerschap de kans op miskramen en foetale sterfte meer naarmate het gebruik langduriger plaats vindt.

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij vrouwen die gemiddeld 17 gram ethanol of meer per dag gebruiken de zwanger- schapsduur korter is. Het risico van vroeggeboorte is groter met name bij gebruik in het tweede of derde trimester van de zwangerschap.

Niveau 2,3	Het is aannemelijk dat consumptie van gemiddeld 20 gram ethanol of meer per dag in de zwangerschap de foetale groei remt (niveau 2). Bij gemiddeld 60 gram (niveau 2) of 12 gram (niveau 3) kan de lichaamsomvang tot aan de puberteit verminderd zijn.

Borstvoeding

Niveau 1	Alcoholconsumptie door de moeder verlaagt de melk- inname door de baby meer naarmate de consumptie hoger is (21-23% minder na eenmalige consumptie van 15 tot 20 gram).

Samenvatting literatuur

Buitenlandse richtlijnen

De Deense richtlijn (Deense gezondheidsraad; 1999) komt goeddeels overeen met en is net zo gedetailleerd als het advies van de Gezondheidsraad. In de Canadese adviezen ter preventie van FAS wordt vooral ingegaan op wat de zorgverlener moet doen, wanneer over matig alcoholgebruik bij zwangeren wordt gesignaleerd. Het gebruik van geringe hoeveelheden alcohol zou niet tot ongerustheid van de zwangere moeten leiden, maar er moet op gewezen worden, dat stoppen met drinken te allen tijde gunstig is voor het ongeboren kind en haarzelf. In de richtlijnen van de VS (Health.gov, 2005; Guidelines FAS, 2005), het Verenigd Koninkrijk (pregnancy and alcohol, 2006) en Australië (Australian alcohol guidelines, 2001) worden minder uitgebreide adviezen gegeven en beperken deze zich tot de zwangerschap en de borstvoeding. In de VS wordt in the dietary guidelines (Health.gov, 2005) het advies gegeven geen alcohol tijdens de zwangerschap te gebruiken en de blootstelling van hun zuigeling aan alcohol te beperken door de timing van alcoholgebruik af te stemmen op het borstvoedingsschema, terwijl het advies geen alcohol te gebruiken door de CDC (Guidelines FAS, 2005) ook wordt aangeraden aan hen die zwanger willen worden. In het meest recente advies uit het Verenigd Koninkrijk adviseert het Britse Departement van Gezondheid zwangere vrouwen en vrouwen met zwangerschapswens niet meer dan een tot twee standaardglazen per week te gebruiken (8 tot 16 gram ethanol per week). In de adviezen uit Australië wordt als belangrijkste advies gegeven om te overwegen voor achtereenvolgens de zwangerschap helemaal niet te drinken en tijdens de borstvoeding het alcoholgebruik te beperken tot een eenheid per dag. In alle adviezen wordt alcoholconsumptie in het begin van de zwangerschap als meest gevaarlijk beschouwd (inclusief de periode, dat men nog niet weet dat men zwanger is (Australian alcohol guidelines, 2001).

Aanvullende literatuurbespreking

Het valt op dat effecten van zwaar drinken op de reproductie en het nageslacht onmiskenbaar zijn: verminderde vruchtbaarheid, verhoogde kans op miskramen, intra-uteriene sterfte, het optreden van het Foetaal Alcohol Syndroom (FAS), vroeggeboorte, foetale en postnatale groeivertraging tot aan de puberteit. Bij matig alcoholgebruik lijken deze effecten ook mogelijk en er kan geen veilige grens gegeven worden, waarbij het gebruik van alcohol door de ouders rondom de conceptie en door de zwangere veilig te noemen

is. Vermoedelijk is dat het gevolg van de wijze, waarop ethanol in het lichaam wordt gemetaboliseerd. Ook omdat bij bingedrinking het risico op FAS al bij een relatief laag gemiddeld gebruik verhoogd is, lijken effecten van alcohol vooral gerelateerd aan de piekconcentraties in het bloed van de zwangere vrouw.
Abel stelt in twee overzichtsartikelen (Abel 1995, 1999), dat de sociaal-economische situatie van de vrouw maakt dat alcohol leidt tot FAS. Hij wijst daarbij op de discrepantie tussen de bevindingen in Amerikaanse studies en Europese studies, waarbij opvalt dat in Europese studies vaak geen of minder verband tussen alcoholgebruik en FAS wordt gevonden dan in de Amerikaanse studies. Hij veronderstelt, dat verschil in drinkgedrag tussen de Verenigde Staten (bingedrinking) en sommige Europese landen, waar onderzoek is gedaan (chronisch gebruik) het al dan niet bestaan van een verband tussen gemiddeld alcoholgebruik en het optreden van FAS verklaart. De argumentatie is begrijpelijk. Gezien de onrustbarende veranderingen in drinkgedrag onder jongeren, inclusief jonge meisjes, in Nederland - waarbij meer sprake is van bingedrinking - is het aannemelijk dat de incidentie van FAS in ons land zal toenemen. Gewaarschuwd moet worden tegen het gebruik van alcohol in het algemeen voor en tijdens de zwangerschap, maar zeker tegen het gebruik van grotere hoeveelheden in een korte tijd.
Wat ook uit diverse onderzoeken blijkt is, dat het gevaar van alcoholgebruik zich niet beperkt tot de periode rond de conceptie en in het eerste trimester, maar dat de gevolgen voor met name de mentale retardatie, de kans op vroeggeboorte en de kans op groeivertraging gerelateerd zijn aan voortgezet gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Dit impliceert dat de hulpverleners zwangeren moeten informeren over de gevaren van voortgezet alcoholgebruik en moeten motiveren of zonodig ondersteunen hun alcoholgebruik te reduceren. Hierbij moet vooral gewaarschuwd worden tegen bingedrinking.

Zoeken en selecteren

Ten behoeve van de uitgangsvragen is met behulp van Pubmed een literatuursearch in Medline verricht over mei 2004 tot en met mei 2006, de periode volgend op de inclusie van het gezondheidsraad(GR-)rapport. Deze zoekactie leverde geen nieuwe informatie op, die de conclusies van het GR-rapport beïnvloeden. Om die reden is het GR-rapport als uitgangspunt genomen voor de huidige richtlijn en zullen we hieronder de belangrijkste conclusies van het gezondheidsraad rapport bespreken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bertrand, J., Floyd, R.L., Weber, M.K. e.a. (2004). Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; Available at http://www.cdc.gov/ncbddd/fas/documents/FAS_guidelines_accessible.pdf.
Deense gezondheidsraad, 1999, zie voor bespreking: Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2004/22.
www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report
Guidelines for Identifying and Referring Persons with Fetal Alcohol Syndrome.(2005). Morbidity and Mortality Weekly Report,54:11.

How much is too much: pregnancy and alcohol; October 2006. www.dh.gov.uk. http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/PubMcationsPoMcyAndGuidance/fs/en?CONTENT_ID=4139674&chk=4FkDN8
Australian Alcohol Guidelines: Health Risks and Benefits http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/ds9syn.htm oktober, 2001.
Abel, E.L., Hannigan, J.H. (1995). Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. Neurotoxicol Teratol, 17(4):445-62 Erratum in: Neurotoxicol Teratol 1995;17(6):689.
Abel, E.L. (1999). What really causes FAS? Teratology, 59(1):4.

Cerebrovasculair accident bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij een cerebrovasculair accident (CVA of beroerte) treedt een acute stoornis op in de bloed- en daarmee zuurstofvoorziening van de hersenen. Dit kan het gevolg zijn van een vaatafsluiting door een bloedstolsel, het herseninfarct, of door een bloeding. Indien de afsluiting van zeer korte duur is, kunnen de klinische symptomen geheel verdwijnen en wordt gesproken van een TIA (transient ischemic attack). Bij langere duur zullen er meestal restverschijnselen blijven bestaan.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een alcoholconsumptie vanaf 60 gram per dag zowel voor mannen als vrouwen een groter risico op een hersenbloeding of herseninfact oplevert. A2 Reynolds, 2003

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een alcoholconsumptie van gemiddeld 30 tot 60 gram per dag niet zonder verhoogd risico op een beroerte is. C Emberson, 2005

Niveau 4	Er is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te doen over het risico op een recidive (hersenbloeding of herseninfarct) bij continuering van het alcoholgebruik. D Mening werkgroep

Samenvatting literatuur

De belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van een CVA is hypertensie. Omdat overmatig gebruik van alcohol gepaard gaat zowel met een verhoging van de bloeddruk als met effecten op de hemostase, kan het verhoogd risico op een bloedig CVA via deze mechanismen worden verklaard. Er zijn echter ook aanwijzingen dat een matig gebruik van alcohol juist geassocieerd is met een verlaagd risico op een herseninfarct. Hierbij zouden dezelfde mechanismen een rol spelen, die het verlaagde risico op een hartinfarct verklaren zoals effecten op het HDL-cholesterol en remming van ontstekingsreactie in de vaatwand.

Reynolds (2003) heeft een meta-analyse verricht om de relatie tussen alcohol en een beroerte bij verschillende niveaus van alcoholgebruik te onderzoeken. Om opgenomen te worden in deze meta-analyse dienden studies aan de volgende criteria te voldoen:

- Het betrof een patiëntcontrole of een cohortonderzoek waarin 'totale' beroerte, een hersenbloeding of een herseninfarct een eindpunt was.
- Rapportage van een relatief risico of odds-ratio en de variantie ervan, of van de data waarmee deze zijn te berekenen.
- Het alcoholgebruik diende te zijn gekwantificeerd.
- Geheelonthouders fungeerden als referentiegroep.

Van de 53 geïdentificeerde studies werden er achttien geëxcludeerd om bovengenoemde redenen. Negentien van de geïncludeerde studies zijn cohortonderzoeken, de andere zestien betreffen patiëntcontroleonderzoeken.
Het aantal onderzochte personen in de cohort-onderzoeken varieerde van 1621 tot 107.137; de follow-up periode varieerde van vier tot dertig jaar; elf studies telden alleen mannen, een studie alleen vrouwen. In de patiëntcontrole-onderzoeken varieerde het aantal patiënten van 89 tot 677; het aantal controlepersonen van 153 tot 1139. Van de patiëntcontrole-onderzoeken telden er veertien van de zestien zowel mannen als vrouwen; de overige twee bestonden alleen uit mannen of alleen uit vrouwen.

De meeste studies (23 van de 35) werden buiten de Verenigde Staten uitgevoerd.
De eindpunten waren in de twee onderzoekstypen de volgende.

Tabel 12.8: Aantal onderzoeken naar studieontwerp en ziektebeeld

	'Totale' beroerte	**Hersenbloeding**	**herseninfarct**
Cohortonderzoek	15	7	7
Patiëntcontrole-onderzoek	9	5	8

Deze studies verschilden veelal in de gebruikte eenheden voor alcoholgebruik: grammen, milliliters, consumpties per dag, week of maand. Voor de meta-analyse werden alle eenheden omgerekend naar gram per dag. In alle studies werd de alcoholconsumptie als een categorische variabele geclassificeerd. Voor de meta-analyse werd de middenwaarde tussen onder- en bovengrens van iedere categorie als de gemiddelde alcoholconsumptie in de betreffende categorie aangehouden. In de meta-analyse worden vijf niveaus van alcoholgebruik onderscheiden: 0, > 0 en < 12, 12-23, 24-60, > 60 gram per dag.
In de meeste studies werd gecontroleerd voor (potentieel) verstorende variabelen, zoals leeftijd, hypertensie, Body Mass Index, roken en serumcholestrolgehalte. Informatie over het soort alcohol werd in de meeste studies niet verschaft.

De resultaten van de meta-analyse zijn kort samengevat:

- Er is een niet-lineaire relatie tussen de omvang van het alcoholgebruik en het risico op 'totale' beroerte.

Vergeleken met de referentiegroep van geheelonthouders hebben degenen die dagelijks < 12 gram alcohol nuttigen, een lager (relatief) risico, namelijk 0,83 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,75-0,91). Eerst bij een consumptie van > 60 gram dagelijks is er sprake van een significant hoger risico: het relatief risico bedraagt 1,64 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,39-1,93).
- Het verband tussen de omvang van het alcoholgebruik en het risico op een herseninfarct verloopt volgens een J-vormige curve (vgl. tabel hierboven).
- Het verband tussen de omvang van het alcoholgebruik en het risico op een hersenbloeding verloopt lineair (vgl. tabel hierboven).

Tabel 12.9: Relatieve risico's voor een beroerte in verband met alcoholconsumptie

	< 12 gram per dag	**12-23 gram per dag**	**24-60 gram per dag**	**> 60 gram per dag**
Herseninfarct	0,80 (0,67-0,96)	0,72 (0,57-0,91)	0,96 (0,79-1,18)	1,69 (1,34-2,15)
Hersen bloeding	0,79 (0,60-1,05)	0,98 (0,77-1,25)	1,19 (0,80-1,79)	2,18 (1,48-3,20)

De uitkomsten zijn grosso modo gelijk voor mannen en vrouwen, behalve voor de groep die dagelijks minder dan 12 gram alcohol consumeert: het relatief risico bij vrouwen bedraagt 0,66 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,61-0,71) en dat bij mannen is 0,89 (0,79-1,01).
Een van de beperkingen van deze meta-analyse, die grotendeels is terug te voeren tot manco's in de oorspronkelijke studies, is dat onvoldoende rekening is gehouden met individuele variatie in het alcoholgebruik in de loop der tijd. Met name omdat mensen die lange tijd achtereen zware drinkers blijven, relatief gering in aantal zijn, bestaat de kans dat het risico op een beroerte als gevolg van matig tot zwaar drinken wordt onderschat wanneer alleen wordt gekeken naar het alcoholgebruik at baseline.

In een interessant prospectief cohortonderzoek van Emberson (2005) met minder dan 1% lost-to-follow-up en een follow-up-duur van twintig jaar, is het alcoholgebruik vier maal gemeten.
In de periode 1978-1980 werden 7735 Britse mannen in de leeftijd van 40-59 jaar voor deze studie gerecruteerd in huisartsenpraktijken.

Mannen werden geclassificeerd:
als gelegenheidsdrinkers bij een alcoholconsumptie van een- tot tweemaal per maand of bij speciale gelegenheden; als lichte drinkers geclassificeerd bij een tot twee dagelijkse consumpties of, in geval van weekenddrinkers, bij een tot zes consumpties per dag; als matige drinkers bij drie tot zes consumpties per dag of, in geval van weekend drinkers, bij meer dan zes consumpties per dag; als zware drinkers bij meer dan zes dagelijkse consumpties.
Aan het begin van de studie werd 10,6% geclassificeerd als zware drinker en 5,5% als niet-drinkers. Na twintig jaar follow-up werd 2,8% van de overlevende mannen geclassificeerd als zware drinker, en 10% als niet-drinker.

Matige drinkers hebben volgens deze studie 45% meer kans op een beroerte dan gelegenheidsdrinkers (95% betrouwbaarheidsinterval: 8-96%). Zware drinkers hebben zelfs 133% (95% betrouwbaarheidsinterval: 46-

271%) meer kans op een beroerte. Omgerekend naar hoeveelheden alcohol (1 consumptie = 10 gram alcohol), zouden dagelijkse hoeveelheden van 30 tot 60 gram al een toegenomen risico met zich meebrengen.
Bij de berekening van de risico's werd gecontroleerd voor bekende verstorende variabelen als Body Mass Index, lichamelijke activiteit en roken, maar niet voor hypertensie.
Een belangrijke beperking van deze studie is dat niet gekeken is naar de verschillende vormen van een beroerte, zoals een herseninfarct of een hersenbloeding.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Emberson, J.R., Shaper, A.G., Wannamethee, S.G., Morris, R.W., Whincup, P.H. (2005). Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. Am J Epidemiol, May 1;161(9):856-63.
Reynolds, K., Lewis, B., Nolen, J.D., Kinney, G.L., Sathya, B.,H.J. (2003). Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA, Feb 5;289(5):579-88.

Alcohol en het hart

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Hart- en vaatziekten vormen nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld. Leefstijlfactoren, waaronder alcoholgebruik, hebben invloed op het ontstaan en beloop van sommige van deze aandoeningen. Hierbij is niet alleen de mate van alcoholgebruik van belang, maar vooral ook het patroon van drinken. Zo lijkt het periodiek fors drinken (bingedrinken) geassocieerd met acute hartdood, terwijl een regelmatig maar matig gebruik lijkt te beschermen tegen coronaire hartziekten. Vooral deze laatste observatie staat publiekelijk in de belangstelling en kan hulpverleners nog wel eens voor een dilemma plaatsen. Overmatig alcoholgebruik is ook geassocieerd met cardiomyopathie en ritmestoornissen.

Conclusies

Coronaire hartziekten

Niveau 2	Er zijn sterke aanwijzingen dat matig alcoholgebruik is geassocieerd met een verlaagd risico op coronaire hartziekten. Dit geldt niet in geval van een patroon van bingedrinking. *B Corrao, 2000; Rehm, 2003*

Acute hartdood/ritmestoornissen

Niveau 2	Bingedrinking gaat waarschijnlijk gepaard met een verhoogde kans op acute hartdood. *A2 Britton, 2000*

Cardiomyopathie

Niveau 4	Langdurig overmatig alcoholgebruik vormt een risicofactor voor het ontstaan van cardiomyopathie. *D Spies, 2001, Piano, 2002*

Samenvatting literatuur

Coronaire hartziekten
Aandoeningen van de kransslagaderen van het hart berusten veelal op aterosclerose, een chronisch ontstekingsproces, dat leidt tot verdikking van de vaatwand en vernauwing van het lumen. Indien een dergelijke wandverdikking scheurtjes gaat vertonen, treedt activatie van bloedplaatjes op, wat leidt tot

stolselvorming (aterotrombose). Sluit een stolsel het lumen af, dan leidt dit tot versterf (infarcering) van het achterliggende weefsel. Dit aterotrombotisch proces wordt door alcohol beïnvloed.
Door middel van een meta-analyse heeft Corrao (2000) getracht de balans op te maken met betrekking tot de relatie alcoholgebruik en hartziekten.

Om opgenomen te worden in deze meta-analyse dienden studies aan de volgende criteria te voldoen:

- Het betrof een patiëntcontrole of een cohortonderzoek.
- De onderzoeksresultaten dienden gepresenteerd te zijn als een relatief risico, waarbij tenminste drie niveaus van alcoholgebruik in ogenschouw werden genomen.
- Voor ieder blootstelingsniveau van consumptie diende het aantal cases en non-cases te zijn vermeld.

Er werden 51 studies geïncludeerd, waarvan acht patiëntcontrole-onderzoeken en 43 cohortstudies. Tot een coronaire hartziekte werden gerekend:

- (acuut) myocardinfarct angina pectoris
- coronaire atherosclerose (coronary artery disease)
- coronaire hartziekte (coronary heart disease)
- coronaire hartdood (coronary death)
- fatale hartziekte (fatal heart disease)
- fatal myocardinfarct (fatal myocardial infarction)
- ischemische hartziekte (ischaemic heart disease)
- 'belangrijke coronaire gebeurtenis' (major coronary event)
- niet-fataal infarct (non-fatal infarction)
- ernstige hartziekte (severe heart disease)

In de patiëntcontrole-onderzoeken varieert het aantal patiënten van 83 tot 8681 (gemiddeld: 1456 patiënten) en het aantal controlepersonen van 271 tot 6065 (gemiddeld: 1603 patiënten). Het aantal patiënten in de cohortonderzoeken varieert van 31 tot 18.984 (gemiddeld: 1297 patiënten), de omvang van de cohorten varieert van 2084 tot 581.321 personen (gemiddeld: 49.646 personen). De eindpunten waren: een fatale of een niet-fatale gebeurtenis. Van de 51 studies werden er 29 in de VS uitgevoerd, tien in een Europees land, zes in Japan of China, vier in Australië of Nieuw-Zeeland, de overige in Latijns-Amerika.
In 38 studies werden er voor mannen relatieve risico's gepresenteerd en in zeventien voor vrouwen. De hoeveelheid alcohol werd in de meta-analyse in gram per dag uitgedrukt.
Daarbij is aangehouden dat één standaardglas 12,5 gram alcohol bevat, 1 ml alcohol gelijk staat aan 0,8 g, en 1 oz alcohol gelijk staat aan 28 gram.
De resultaten van de meta-analyse zijn weergegeven in onderstaande tabel. Hieruit komt duidelijk naar voren dat de kwaliteit van de studie van invloed is op de gevonden relatieve risico's. Studies van een betere kwaliteit laten zien dat een schadelijk effect van alcohol bij een lagere consumptie is te verwachten. De relatie tussen alcoholinname en het risico op een coronaire hartziekte verloopt eerder J-vormig dan U-vormig. Een schadelijk effect van alcohol treedt bij vrouwen bij een lagere hoeveelheid - globaal 50% - op dan bij mannen.

De variatie in relatieve risico's tussen diverse studies blijkt ook een regionale component te hebben. In studies uitgevoerd in mediterrane landen blijkt het schadelijk effect pas bij een grotere hoeveelheid alcohol op te treden, wat een weerspiegeling kan zijn van een ander drinkpatroon (dagelijks drinken versus grote hoeveelheden tijdens het weekend). De geschatte relatieve risico's op basis van de gepoolde studies kunnen hierdoor zijn vertekend. Corrao vond ook aanwijzingen dat kleine studies waarin relatieve risico's > 1 werden gevonden bij een geringe (12,5 gram per dag) of matige (25 gram per dag) alcoholconsumptie minder kans maakten om gepubliceerd te worden dan studies waarin, bij dezelfde hoeveelheden, relatieve risico's < 1 werden gevonden. Een andere beperking is dat in de meeste originele studies onvoldoende rekening is gehouden met drinkpatronen: regelmatig drinken versus bingedrinking. De drempelwaarden - bij gemiddeld gebruik - waarboven alcohol een schadelijk effect kan hebben in verband met een coronaire hartziekte kunnen in geval van bingedrinking lager uitvallen (Rehm, 2003).

Tabel 12.10: Risicofuncties en relatieve risico's op een coronaire hartziekte (fataal of niet-fataal)

	Afnemende risicofunctie	**Toenemende risicofunctie tot RR=1,0**	**Toenemende risicofunctie vanaf RR=1,0**
Alle 51 studies	0-25 gram alcohol per dag*	25-90 gram alcohol per dag*	> 113 gram alcohol per dag*
	RR=0,75 (0,73-0,77)**	RR=0,94 (0,90-1,00)	RR=1,08 (1,00-1,16)
28 cohort- onderzoeken van goede kwaliteit	0-20 gram alcohol per dag***	0-72 gram alcohol per dag***	> 89 gram alcohol per dag***
	RR=0,80 (0,78-0,83)	RR=0,96 (0,92-1,00)	RR=1,05 (1,01-1,11)
Seksespecifieke relatieve risico's			
vrouwen	0-10 gram alcohol per dag	10-31 gram alcohol per dag	> 52 gram alcohol per dag
	RR=0,85 (0,80-0,90)	RR=0,93 (0,87-1,00)	RR=1,12 (1,00-1,26)
mannen	0-25 gram alcohol per dag	25-87 gram alcohol per dag	> 114 gram alcohol per dag
	RR=0,77 (0,740,80)	RR=0,94 (0,881,00)	RR=1,09(1,00- 1,19)

* RR = Alcohol + Valcohol;
** tussen haakjes: 95% betrouwbaarheidsinterval;
*** RR = Valcohol + alcohol^2.

In een recente cohortstudie (Tolstrup, 2006) van 28.448 vrouwen en 25.052 mannen in de leeftijd van 50-65 jaar, die geen cardiovasculaire ziekte aan het begin van de studie hadden, concluderen de onderzoekers dat: "onder vrouwen de alcoholinname de primaire determinant kan zijn van de inverse relatie tussen het drinken van alcohol en het risico op coronaire hartziekten, terwijl bij mannen de frequentie van drinken, en niet zozeer de alcoholinname van belang lijkt te zijn".

Het gunstige effect van matig alcoholgebruik op coronaire hartziekten is niet onomstreden omdat bij een aantal studies de resultaten in de groep geheelonthouders mogelijk wordt gekleurd doordat deze ex-drinkers en niet gezonde controles bevat (Freiberg, 2005).

Acute hartdood/ritmestoornissen
Britton en McKee (2000) geven een overzicht van een aantal cohort- en casecontrolstudies, waarbij naast de hoeveelheid geconsumeerde alcohol vooral ook werd gekeken naar het drankpatroon. Zij komen tot de conclusie dat bingedrinken gepaard gaat met een verhoogde kans op acute hartdood. Hierbij lijkt een causaal verband heel aannemelijk. Pathofysiologisch is dit te verklaren doordat bij bingedrinken de structuur van hartspiercellen verandert; dit heeft gevolgen voor de prikkelgeleiding in het hart en verlaagt de drempel voor ritmestoornissen. Daarnaast ontbreken de beschermende effecten van matig drinken op het atherothrombotisch proces; er is zelfs sprake van een verhoogde kans. In tegenstelling tot de ventriculaire ritmestoornissen, komen supraventriculaire ritmestoornissen bij excessief alcoholgebruik zeer regelmatig voor. Een aritmie, die bij alcoholici optreedt na een episode van bingedrinken, staat wel bekend als het holiday heart syndroom en kan optreden ook als geen sprake is van cardiomegalie of cardiomyopathie.

Cardiomyopathie
Langdurig overmatig alcoholgebruik vormt, naast ischemie, een belangrijke oorzaak voor een aantasting van de hartspier, waarbij de pompfunctie op den duur ernstig tekort gaat schieten. Volgens overzichten van Spies e.a. (2001) en Piano (2002) neemt dit risico significant toe vanaf een dagelijkse consumptie > 90 gram per dag gedurende ten minste vijf jaar. Het exacte pathofysiologische mechanisme is nog onduidelijk, maar lijkt complex. De prognose wordt naast het gebruik van ondersteunende medicatie bepaald door alcoholabstinentie. Een bijzondere vorm van hartfalen kan optreden, wanneer naast langdurig alcoholgebruik een thiaminedeficiëntie optreedt. Deze zogenaamde 'natte' beriberi kent soms een zeer acuut en fataal beloop, waarbij een cardiovasculaire shock optreedt (shoshin beriberi).
Het toedienen van thiamine kan hierbij levensreddend zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Britton, A., McKee, M. (2000). The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. J Epidemiol Community Health, 54: 328-332.
Corrao, G., Rubbiati, L., Bagnardi, V., Zambon, A., Poikolainen. (2000). Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction, 95(10), 1505-1523.
Freiberg, M.S., Samet, J.H. (2005). Alcohol and coronary heart disease: the answer awaits a randomized controlled trial. Circulation, Sep 6;112(10):1379-81 (editorial).
Piano, M.R. (2002). Alcoholic cardiomyopathy. Incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. Chest, 121: 1638-1650.
Rehm, J., Sempos, C.T., Trevisan, M.. (2003). Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and risk of coronary heart disease - a review. Journal of Cardiovascular Risk, 10:15-20

Spies, C.D., Sander, M., Stangl, K. e.a. (2001). Effects of alcohol on the heart. Current Opinion in Critical Care, 7: 337-343.
Tolstrup, J., Jensen, M.K., Tjonneland, A., Overvad, K., Mukamal, K.J., Gronbaek, M. (2006). Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. BMJ, 27;332(7552):1244-8. Epub 2006 May 3.

Diabetes mellitus type 2 en hypoglycemie bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Matig gebruik van alcohol hoeft aan mensen met diabetes mellitus type 2 niet te worden ontraden.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Diabetes mellitus, suikerziekte, is een aandoening waarbij de bloedspiegels van glucose abnormaal hoog zijn door een absoluut (type 1) of relatief (type 2) tekort aan insuline. Diabetes mellitus type 2, dat veelal begint met afname van de gevoeligheid voor insuline, heeft een prevalentie van zeventien op duizend en is daarmee verantwoordelijk voor 85% van alle gevallen van diabetes mellitus. Alcohol heeft directe effecten op het glucosemetabolisme. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat matig alcoholgebruik is geassocieerd met een lagere incidentie van diabetes mellitus type 2.

Conclusies

Niveau 2	Een gemiddelde dagelijkse consumptie van 6-48 gram alcohol reduceert het risico op diabetes type 2 met 30%. Dit geldt waarschijnlijk voor mannen en vrouwen. In geval van overmatig drankgebruik kan geen conclusie met betrekking tot het risico op diabetes type 2 worden getrokken. *A2 Carlsson, 2005; Koppes, 2005*

Niveau 3	Ernstige door alcohol geïnduceerde hypoglycemie komt zelden voor bij individuen die geen bloedsuikerverlagende middelen gebruiken. *B Menecier, 1998* *C Sporer, 1992*

Niveau 4	Het risicoverlagend effect van matig alcoholgebruik op coronaire hartziekten geldt voor patiënten met diabetes mellitus type 2 in dezelfde mate als voor niet-diabeten. *D Van de Wiel, 2004*

Samenvatting literatuur

Recent zijn er twee meta-analysen verschenen (Carlsson, 2005; Koppes, 2005) over alcohol en het risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2.

Carlsson (2005) heeft in Medline 25 relevante studies gevonden die waren gepubliceerd tussen 1988 en 2004. Alleen die studies werden in de meta-analyse betrokken waarin:

- de risico's voor mannen en vrouwen apart werden geanalyseerd;
- betrouwbaarheidsintervallen van relatieve risico's werden vermeld;
- de hoeveelheid alcohol als een continue of dichotome variabele werd gemeten.

Van de 25 gevonden studies bleven er twaalf over voor nadere analyse. De meta- analytische studie verschaft geen informatie over de omvang van de cohorten, de follow-up-duur alsmede over de leeftijd- en sekseverdeling. Carlsson (2005) berekent uit deze studies een risicoreductie van 30% (RR = 0,72; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,67-0,77) voor diabetes type 2 bij matig drinken, hetgeen wordt gedefinieerd als 5-30 gram alcohol per dag. Er is geen verschil in risicoreductie naar gelang sekse of etniciteit. Matige drinkers hebben ten opzichte van geheelonthouders een verminderd risico. Dit beschermende effect bleef gehandhaafd na correctie voor potentieel verstorende variabelen zoals leeftijd, Body Mass Index, roken, lichamelijke activiteit, familiegeschiedenis van diabetes, sociaal-economische groep en aard van de voeding, en wordt mogelijk verklaard door het feit dat alcohol de insulinegevoeligheid bevorderd (Van de Wiel, 2004). Wat het effect van zwaar drinken betreft op het risico van diabetes type 2 kan volgens Carlsson slechts geconcludeerd worden dat "the most consistent finding is that no beneficial effect can be attributed to high alcohol consumption".
Koppes (2005) vond in Medline 28 studies die waren gepubliceerd tussen 1966 en 2004. Er werden vijftien prospectieve cohortstudies geïncludeerd omdat in deze studies voor de belangrijkste potentieel verstorende variabelen (leeftijd, sekse, roken en lichamelijke activiteit) werd gecorrigeerd. Koppes' meta-analyse omvat 11.959 incidente gevallen van diabetes type 2 op een totaal van 369.862 personen die gemiddeld gedurende twaalf jaar werden gevolgd. Het betreft in alle gevallen volwassenen. Drie studies hebben alleen betrekking op vrouwen, in de leeftijd van 25 tot 70 jaar; acht studies hebben alleen betrekking op mannen, in de leeftijd van 20 tot 85 jaar. Zes studies hebben betrekking op de algemene bevolking; in de overige studies betreft het specifieke groepen (artsen, verpleegkundigen, paramedici, of mensen die in een bedrijf werkzaam waren). De resultaten van de meta-analyse worden in bijgaande tabel samengevat.

Tabel 12.11: Relatieve risico's (op basis van multivariate analyse) voor het ontstaan van diabetes type 2 bij verschillende niveaus van alcoholconsumptie; referentiegroep zijn geheelonthouders (RR=1)

	Alcoholconsumptie in gram per dag				
	< 6	6-12	12-24	24-48	>48
Allen	0,88 (0,80-0,95)*	0,73 (0,62-0,86)	0,66 (0,59-0,75)	0,74 (0,63-0,88)	0,93 (0,74-1,18)
mannen	0,93 (0,82-1,04)	0,80 (0,71-0,90)	0,75 (0,60-0,95)	0,71 (0,60-0,83)	1,06 (0,86-1,32)
vrouwen	0,81 (0,75-0,88)	0,59 (0,54-0,64)	0,55 (0,47-0,65)	0,78 (0,49-1,23)**	-
BMI-relatief laag	0,76 (0,65-0,88)	0,64 (0,44-0,92)	0,73 (0,53-1,01)	0,85 (0,49-1,46)	1,28 (0,37-4,40)
BMI-relatief hoog	0,85 (0,79-0,92)	0,75 (0,63-0,90)	0,67 (0,57-0,78)	0,71 (0,55-0,91)	0,92 (0,73-1,16)

**: tussen haakjes is een 95%-betrouwbaarheidsinterval vermeld*
***:betreft het relatief risico van twee categorieën (24-48 en >48 gram alcohol per dag)*

Bij matig alcoholgebruik, gedefinieerd in deze meta-analyse als een gemiddelde dagelijkse hoeveelheid van meer dan 6 en minder dan 48 gram alcohol, is er sprake van een risicoreductie van circa 30%, aldus Koppes (2005). Over het geheel genomen lijkt de risicoreductie, geassocieerd met matig alcoholgebruik, iets groter voor vrouwen dan voor mannen; de verschillen zijn echter niet statistisch significant. Tussen individuen met een relatief hoge of een relatief lage BMI zijn geen verschillen aantoonbaar. Bij een consumptie van meer dan 48 gram alcohol per dag, is het risico vergelijkbaar met dat van geheelonthouders.
Koppes (2005) meent dat het beschermend effect van matig drinken niet verklaard kan worden doordat in de referentiegroep van geheelonthouders voormalige zware drinkers zijn opgenomen met pre-existente ziekte: de twee in deze meta-analyse opgenomen studies waarvoor de resultaten apart werden gerapporteerd voor vroegere drinkers en levenslange geheelonthouders, tonen geen uitkomsten die deze veronderstelling ondersteunen.

Het lichaam is in staat de bloedsuikerspiegel op peil te houden ook zonder aanvoer van suikers uit de voeding. Dit gebeurt enerzijds door afbraak van de glycogeen-voorraad in de lever (glycogenolyse) en anderzijds door aanmaak van glucose uit vetten en eiwitten (gluconeogenese). Omdat alcohol de gluconeogenese remt, kan bij een afwezige glycogeenvoorraad (bijvoorbeeld na vasten) een te lage bloed-suikerspiegel, hypoglycemie, dreigen. In de praktijk lijkt dit alleen voor te komen bij patiënten met diabetes mellitus, die niet eten, wel alcohol consumeren en hun bloedsuikerverlagende medicatie continueren. Of een dergelijke hypoglycemie ook voorkomt bij personen, die geen diabetes mellitus hebben dan wel geen bloedsuikerverlagende medicijnen gebruiken, is slechts op kleine schaal onderzocht (Menecier, 1998; Sporer, 1992).
Menecier e.a. (1998) verrichtten een grote casecontrolstudie met 6145 patiënten in een Frans algemeen ziekenhuis. Alle patiënten, bij wie zowel een bloedglucose als een alcoholspiegel waren bepaald, werden geïncludeerd. Uitkomst: een hypoglycemie < 3,7 mmol/l dan wel < 2,8 mmol/l treedt niet significant vaker op in de groep met meetbare alcoholspiegel dan in de groep, waarbij geen alcohol werd gevonden. Odds ratio's worden niet vermeld, tevens werd geen melding gemaakt van het tijdstip van laatste voedselinname.

Sporer e.a. rapporteren een zwak opgezette casecontrolstudie in een algemeen ziekenhuis. Uitkomst: 4% van de 378 alcohol geïntoxiceerde patiënten had een bloedsuikerspiegel < 2,8 mmol/l versus 2% van de controles. De expositie aan alcohol is niet gekwantificeerd en er worden geen odds ratio's gegeven. Ook hier wordt geen melding gemaakt van tijdstip van laatste maaltijd, terwijl naar diabetes mellitus alleen anamnestisch wordt gevraagd.
Uit bovenvermelde onderzoeken kan niet worden geconcludeerd, dat na vasten langer dan acht uur, onder invloed van alcoholgebruik geen hypoglycemie voorkomt, maar de incidentie ligt laag.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Carlsson, S., Hammar, N., Grill, V. (2005). Alcohol consumption and type 2 diabetes. Meta-analysis of epidemiological studies indicates a U-shaped relationship. Diabetologia, Jun; 48 (6): 1051-4.
Koppes, L.L., Dekker, J.M., Hendriks, H.F., Bouter, L.M., Heine, R.J. (2005). Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. Diabetes Care, Mar;28(3):719-25.
Menecier, P., Menecier, O.L., Piroth, L., Simonin, C., El, J.G. (1998). Does ethanol-induced hypoglycemia exist in clinical practice? Concerning a retrospective study of 3,414 cases of alcohol intake. Reanimation Urgences, 7[6], 637-642.
Sporer, K.A., Ernst, A.A., Conte, R., Nick, T.G. (1992). The incidence of ethanol-induced hypoglycemia. Am J Emerg.Med, 10[5], 403-405.
Wiel, A. van de. (2004). Diabetes mellitus and alcohol. Diabetes Metab Res Rev, 20: 263-7.

De ziekte van Dupuytren bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	De beperkte literatuur bewijst hoogstens een geringe verhoging van het risico op het ontstaan van M. Dupuytren door het gebruik van alcohol. Het effect van het staken van alcohol op dit risico of op de progressie van M. Dupuytren is niet onderzocht. *B Godtfredsen, 2004 C Burge, 1997; Gudmundsson, 2001*

Samenvatting literatuur

De ziekte van Dupuytren wordt gekenmerkt door de vorming van fibreuze strengen in de fascia palmaris, waardoor flexiecontracturen van één of meer vingers ontstaan. De oorzaak is onbekend. De prevalentie loopt in diverse populaties sterk uiteen en neemt toe met de leeftijd. Er is een genetische predispositie. Verder is een relatie gevonden met onder andere bepaalde handenarbeid, diabetes mellitus en roken. In de literatuur zijn enkele onderzoeken gevonden over de invloed van alcohol op het ontstaan van de ziekte van Dupuytren. Er is geen onderzoek gevonden over het effect van het staken van alcohol door patiënten met M. Dupuytren. Het beste onderzoek is een cohortstudie (Godtfredsen, 2004); daarnaast zijn twee patiëntcontrole-onderzoeken gevonden die aan de eisen voldoen (Burge, 1997; Gudmundsson, 2001).
Godtfredsen (2004) rapporteert een cohortstudie over de invloed van alcoholgebruik en roken op het ontstaan van M. Dupuytren bij 7254 personen (3050 mannen en 4204 vrouwen) die deelnamen aan de Copenhagen City Heart Study in de periode 1981-1983. De follow-up-duur was acht tot dertien jaar. Het geënquêteerde alcoholgebruik werd gestratificeerd als <1, 1-6, 7-21, 22-35, and >36 E per week, waarbij 1 E gelijk gesteld werd aan 12 gram. Ook het roken werd gestratificeerd.

Er werd een multivariate logistische regressieanalyse verricht, met correctie voor leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, fysieke arbeid, diabetes, BMI, cholesterol en alcoholgebruik dan wel roken; de volgende odds ratio's werden berekend voor het ontwikkelen van M. Dupuytren.

Tabel 12.12: Odds ratio's voor risico op M.Dupuytren in relatie tot mate van alcoholgebruik

Alcohol en het risico op M.Dupuytren	Aantal E/ week	Waarde	95%-betrouwbaarheidsinterval
Gecorrigeerde oddsratio	1-6	1.14	0.91-1.43
	7-21	1.29	1.02-1.62
	22-35	2.13	1.55-2.92
	>36	2.09	1.42-3.06

Problemen bij de interpretatie zijn een niet uit te sluiten selectiebias, het ontbreken van dieetinformatie, de onnauwkeurige meting van de mate van handenarbeid en het feit dat het alcoholgebruik alleen in de uitgangssituatie is gemeten. Een sterk punt is dat er een dosis-effectrelatie lijkt te bestaan.
Gudmundsson (2001) deed een patiëntcontrole-onderzoek, waarin hij 122 patiënten met M. Dupuytren en gematchte controles uit een eerdere cohortstudie achttien jaar later met elkaar vergeleek. Dit onderzoek heeft een potentieel aanzienlijke selectiebias. Verder is het alcoholgebruik onnauwkeurig gekwantificeerd en alleen in de uitgangssituatie vastgesteld. De auteurs vinden geen combinatie van alcoholgebruik met M. Dupuytren. Oddsratio's worden niet gegeven.
Burge (1997) deed een gecombineerd patiëntcontrole-onderzoek: 222 geopereerde patiënten met M. Dupuytren werden vergeleken met gematchte andere orthopedische patiënten en vijftig Dupuytrenpatiënten in huisartsenpraktijken werden vergeleken met gematchte controlepersonen uit die praktijken. Op basis van meting van het alcoholgebruik volgens de AUDIT-score werden twee groepen onderscheiden, namelijk met een score kleiner of gelijk aan, respectievelijk groter dan zeven. In de analyse werd gecorrigeerd voor roken en sociaal economische klasse.

Tabel 12.13: Odds ratio's voor risico op M. Dupuytren naar gelang de setting

Alcohol en het risico op M. Dupuytren	Gecorrigeerde odds-ratio	95% betrouwbaarheidsinterval
Ziekenhuis groep	1,9	1,0-3,6
Huisartsenpraktijk groep	2,0	0,9-4,7

Er werd mogelijk een gering effect van alcohol op het ontstaan van Dupuytren vastgesteld, het 95% betrouwbaarheidsinterval includeert echter juist 1. Dat er geen duidelijk effect van alcohol werd gevonden kan ook te wijten aan het feit dat het gemiddelde alcoholgebruik in de twee groepen weinig verschilde, respectievelijk 5,4 en 7,3 consumpties per week.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Burge, P., Hoy, G., Regan, P., Milne, R. (1997). Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. J Bone Joint Surg [Br], 79-B:206-10.
Godtfredsen, N.S., Lucht, H., Prescott, E., Sørensen, T.I.A., Grønbæk, M. (2004). A prospective study linked both alcohol and tobacco to Dupuytren's disease. J Clin Epidemiol, 57: 858-863.
Gudmundsson, K.G., Arngrïmsson, R., Jónsson, T. (2001). Dupuytren's disease, alcohol consumption and alcoholism. Scand J Prim Health Care, 19:186-190.

Het risico op infecties bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Gezocht is naar onderzoeken met klinische eindpunten waarin het mogelijke extra risico van alcoholgebruik op het ontstaan van infecties is bestudeerd.
Er zijn geen goede onderzoeken gevonden die eventuele effecten van alcohol op het immuunsysteem koppelen aan klinische eindpunten. Voor enkele infecties zijn onderzoeken met klinische eindpunten gevonden die niet geplaagd worden door voor de hand liggende bias zoals gedrag, selectie, voedingstoestand, aspiratie bij verlaagd bewustzijn en vaccinatiestatus. Dit zijn pneumonie, bronchitis, verkoudheid en SOA. Studies die gaan over het beloop van infecties in relatie tot therapietrouw blijven buiten beschouwing.

Conclusies

Niveau 2	Matig alcoholgebruik geeft waarschijnlijk geen verhoogd risico op een pneumonie, bronchitis of verkoudheid. *B Baik, 2000; Suadicani, 2001; Takkouche, 2002*

Niveau 3	Het is niet bewezen dat een pneumonie bij alcoholmisbruik ernstiger verloopt dan bij niet- of matige gebruikers. *C Ruiz, 1999; 3 Boots, 2005*

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat alcoholmisbruik op zich gepaard gaat met een verhoogd risico op longtuberculose *C Selassie, 2005*

Samenvatting literatuur

Luchtweginfecties
Algemeen wordt verondersteld dat alcoholmisbruik gepaard gaat met een verhoogd risico op pneumonie. De in de literatuur gevonden basis voor deze mening blijkt smal. In totaal werden hierover slechts vier

onderzoeken van voldoende kwaliteit gevonden, één cohortonderzoek (Baik, 2000) en twee patiëntcontrole-onderzoeken (Boots, 2005; Ruiz, 1999). Over een mogelijk specifiek patroon van microbiële verwekkers van pneumonie bij alcoholabusus zijn geen onderzoeken gevonden die aan de criteria voldoen. Een voorbeeld hiervan is de Friedlander-pneumonie door Klebsiella bij alcoholici, waarover in leerboeken wordt gesproken. Slechts één patiëntcontrole-onderzoek werd gevonden over longtuberculose en alcoholgebruik (Selassie, 2005). Over de mogelijke invloed van alcohol op de incidentie van bronchitis (Suadicani, 2001) en verkoudheid (Takkouche, 2002) is van ieder één onderzoek gevonden.
Baik (2000) beschrijft een prospectief cohortonderzoek met een gemiddelde follow- up-duur van zes jaar, naar het effect van levensstijl, waaronder alcoholgebruik, op de incidentie van pneumonie. Deze cohortstudie was opgebouwd uit twee andere cohorten, namelijk één voor mannelijke (n = 26429) en één voor vrouwelijke (n=78062) werknemers in de gezondheidszorg. Een alcoholgebruik tot 30 gram per dag had geen effect op de incidentie van thuis verworven pneumonie. Er was ook geen trend bij opklimmend gebruik. Selectief verlies bij de follow-up is niet beschreven. De ernst van de pneumonie wordt ook niet aangegeven. Gebruik van grotere hoeveelheden alcohol is niet onderzocht. In dit cohort gebruikte slechts 0,1% van alle deelnemers > 100 g (mannen) of > 80 g (vrouwen) per dag.

Tabel 12.14: Relatieve risico's voor penumonie in relatie tot mate van alcoholgebruik.

Aantal gram alcohol per dag	**Relatieve risico voor pneumonie in multivariate analyse**	**95%-betrouw-baarheidsinterval**
0	1,00	n.v.t.
0,1-5	0,91	0,71-1,18
5,1-10	0,89	0,58-1,38
10,1-15	1,20	0,72-1,98
15,1-30	1,02	0,50-2,10
>30	1,17	0,43-3,19

Een patiëntcontrole-onderzoek van 89 patiënten met evenveel gematchte controles van Ruiz (1999) concludeert dat iemand met een alcoholgebruik > 80 gram per dag gedurende minstens een jaar voorafgaande aan een pneumonie, een verhoogd risico loopt op opname op een afdeling intensieve zorg. De meest voor de hand liggende confounder, namelijk opname-bias zoals mogelijke late presentatie, is echter onvoldoende belicht door de auteurs.

Tabel 12.15: Risico op intensivecare-opname na ziekenhuisopname voor pneumonie in relatie tot mate van alcoholgebruik

Risico op intensivecare-opname na ziekenhuisopname voor pneumonie, bij personen met actuele alcoholabusus > 80 g/dag gedurende minstens een jaar, ten opzichte van gematchte controles	
Gecorrigeerde oddsratio	**95% betrouwbaarheidsinterval**
3,4	1,3 - 9,5

Boots (2005) bestudeerde de mortaliteit van pneumonie op een afdeling intensieve zorg in relatie tot alcoholgebruik. Daarbij gebruiken zij uitsluitend de term 'alcoholisme' zonder uitleg over duur of hoeveelheid

van alcoholgebruik. Er werd onderscheid gemaakt tussen thuis (n = 228), in het ziekenhuis (n = 114) en tijdens beademing verworven pneumonie (VAP; n = 134). De controlegroep bestond uit patiënten zonder pneumonie die > 48 uur beademd werden. Er was een significant hogere mortaliteit bij alcoholisten in de VAP-groep. Helaas zijn er geen gegevens over de mortaliteit bij de andere subgroepen noch bij de totale groep van pneumoniepatiënten. Voor comorbiditeit wordt gecorrigeerd, maar voor voedingstoestand, sociale status en eventuele selectie voor de intensivecare-afdeling niet.

Tabel 12.16: Mortaliteitsrisico bij tijdens beademing verworven pneumonie (VAP) voor alcoholisten vs. controlepersonen met VAP

Gecorrigeerde oddsratio	
7,80	95%-betrouwbaarheidsinterval

Dit onderzoek laat geen conclusie toe over de rol van alcoholgebruik bij de mortaliteit van pneumonie.

Selassie (2005) concludeert uit een patiëntcontrole-onderzoek (437 patiënten met een doorgemaakte tuberculose vergeleken met 442 gematchte controles) in South Carolina (USA) dat het relatieve risico van een recidief pulmonale tuberculose bij alcoholisten 3,9 (2,49-6,12) bedraagt ten opzichte van de personen met longtuberculose in de algemene populatie. Er is geen onderscheid gemaakt tussen opvlamming van onderbehandelde tuberculose en een nieuwe infectie, zoals met behulp van PCR tegenwoordig kan worden vastgesteld; er is niet gekeken naar het gedrag van de alcoholisten ten opzichte van andere personen in risicosituaties: soms fungeert bijvoorbeeld een bepaald café als verspreidingsbron; alcoholisme wordt niet gedefinieerd; ten slotte is er niet gecorrigeerd voor de voedingstoestand.
Suadicani (2001) vond geen invloed van alcohol op de incidentie van bronchitis in een cohortstudie van 3387 Deense mannen met een follow-up-duur van vijftien jaar.

Tabel 12.17: Odds ratio's voor risico op bronchtis in relatie tot mate van alcoholgebruik

Invloed van alcoholgebruik op de incidentie van bronchitis. Gecorrigeerd effect per eenheid van blootstelling (1E =12 g)		
Aantal E/week	**Gecorrigeerde odds ratio**	**95%-betrouwbaarheidsinterval**
1-21	0,8	0,6-1,1
22-35	1,1	0,7-1,6
> 35	1,4	0,95-2,1

Voor mogelijke confounders in de analyse: roken, genetisch risico, leeftijd, levensstijl, sociale klasse, arbeidsrisico, bloeddruk en lengte/gewicht werd gecorrigeerd. Het verlies in de follow-up was 1,7%.

Verkoudheid
Er werd één cohortstudie gevonden (n=4287, follow-up-duur een jaar, 1353 incidente gevallen van verkoudheid), die het mogelijke effect van alcoholgebruik op het optreden van verkoudheid bestudeerd heeft (Takkouche, 2002). Matig alcoholgebruik bleek niet van invloed, hoger alcoholgebruik is niet onderzocht. Wel werd een inverse relatie met inname van rode wijn, zowel voor de hele groep als voor de niet-rokers,

gevonden. Confounders in de analyse waren roken, contact met kinderen, psychologische stress (voor deze drie gestratificeerd), leeftijd, werk, vitamine C- en zinkinname: voor alle factoren werd gecorrigeerd. De onderzochte populatie (Spaanse vasteland en Canarische Eilanden) is een geselecteerde: verschillende lagen van personeel van universiteiten. Personen met COPD of astma werden uitgesloten.

Tabel 12.18: Relatieve risico's voor verkoudheid in relatie tot mate van alcoholgebruik

Alcoholgebruik en het risico op verkoudheid			
1E wijn of bier = 9,6g	**Aantal eenheden per week**	**Gecorrigeerde relatieve risico**	**95%-betrouwbaarheids interval**
1E gedistilleerd = 13,4g			
Alcohol gemiddeld	4 kwartielen	ongeveer 1	ongeveer 0,8-1,2
Wijn gemiddeld	1-7 E	0,77	0,65-0,90
	8-14 E	0,71	0,53-0,90
	>14 E	0,56	0,36-0,86
Rode wijn	1-7 E	0,65	0,49-0,87
	8-14 E	0,58	0,34-0,98
	>14 E	0,39	0,18-0,87

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Baik, I., Curhan, G.C., Rimm, E.B., Bendlich, A., Wilett, W.C., Fawzi, W.W. (2000). A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. Arch Intern Med,160:3082-8
Boots, R.J., Lipman, J., Bellomo, R., Stephens, D., Heller, R.F. (2005). Disease risk and mortality prediction in intensive care patients with pneumonia: Australian and New Zealand Practice in Intensive Care (ANZPIC II). Anaesthesia and Intensive Care, 33[1], 101-111.
Koivula, I., Sten, M., Makela, P.H. (1994). Risk factors for pneumonia in the elderly. Am J Med, 96[4], 313-320.
Ruiz, M., Ewig, S., Marcos, M.A., Martinez, J.A., Arancibia, F., Mensa, J. e.a. (1999). Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. Am J Respir.Crit Care Med 160[2],397-405.
Selassie, A.W., Pozsik, C., Wilson, D., Ferguson, P.L. (2005). Why pulmonary tuberculosis recurs: A population-based epidemiological study. Annals of Epidemiology, 15[7], 519-525.
Suadicani, Hein, Meyer, Gyntelberg. (2001). Exposure to cold and draught, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53-75 years: the Copenhagen Male Study. Occup Environ Med, 58:160-4.
Takkouche, B., Regueira-Mendez, C., Garcia-Closas, R., Figueiras, A., Gestal-Otero, J.J., Hernan, M.A. (2002). Intake of wine, beer, and spririts and the risk of clinical common cold. Am J Epidemiol, 155(9):853-8.

Seksueel overdraagbare aandoeningen bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	De literatuur laat tegenstrijdige resultaten zien aangaande een mogelijk verband tussen alcoholgebruik en het verwerven van een SOA. *A2 Cook, 2005*

Niveau 4	Er zijn klinisch geen duidelijke aanwijzingen dat een eventueel effect van alcohol op het immuunsysteem leidt tot meer infecties. Het in de literatuur geclaimde hogere risico op luchtweginfecties door alcohol berust mogelijk op aspiratie en niet op een verminderde afweer. *D Werkgroep*

Samenvatting literatuur

Algemeen wordt verondersteld dat er onder invloed van alcohol gedragsveranderingen optreden die predisponeren tot het verkrijgen van een SOA. Dit zou van belang zijn bij de voorlichting, zowel over alcohol als over SOA. De auteurs van een systematic review over dit onderwerp concluderen inderdaad dat alcoholgebruik geassocieerd is met een hogere kans op SOA (Cook, 2005).
In de voor deze systematische review geselecteerde artikelen werd het alcoholgebruik in maat en getal uitgedrukt, en werden context en populatie duidelijk beschreven. De heterogeniteit was echter groot, zodat geen pooling is verricht. Er zijn cross-sectionele (CS), patiëntcontrole- (CC) en cohortstudies (CO) geselecteerd.
Er zijn in deze review vier maten van alcoholgebruik onderscheiden: enig (ja/nee), hoeveelheid/frequentie, gebruik in specifieke situaties en een maat voor probleem-drinken. De auteurs hebben de studies die een specifieke maat voor probleemdrinken hebben gehanteerd individueel becommentarieerd (n = 11: 7 CS, 1 CC en 3 CO) en de overige (n = 32: 20 CS, 5 CC en 7 CO) in tabelvorm gepresenteerd. Helaas werden HIV-infectie en hepatitis B uitgesloten. Een zwak punt van de review is verder dat de overige 31 geselecteerde studies slechts summier geanalyseerd zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009

Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Cook, R.L., Clark, D.B. (2005). Is there an association between alcohol consumption and sexually transmitted diseases? A systematic review. Sex Transm.Dis, 32[3], 156-164.

Acute alcoholintoxicatie bij stoornissen in het gebruik van alcohol

Aanbeveling

Bij de acute alcoholintoxicatie dient men ademhaling, circulatie en bewustzijn te monitoren en zonodig door middel van zuurstof, intraveneuze vloeistoftoediening of beademing te ondersteunen. Om dit goed te kunnen doen is het soms nodig om een patiënt met een kortwerkend benzodiazepine te sederen. Electrolytstoornissen en hypoglycemiën dient men te corrigeren.

Peritoneaal dialyse of hemodialyse dient men te reserveren voor gevallen waarbij ondanks adequate corrigerende en ondersteunende therapie het beloop toch gecompliceerd blijft door ademdepressie, cardiovasculaire problemen, coma of convulsies.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Bij de acute alcoholintoxicatie moet men vooral bedacht zijn op stoornissen van ademhaling, circulatie en bewustzijn en de therapie moet er op gericht zijn deze te corrigeren. Onderkoeling, hypoglycemiën en elektrolytstoornissen dienen eveneens gecorrigeerd te worden. *D Hobbs, 1996; Neumann, 2003*

Niveau 4	Peritoneaal dialyse of hemodialyse dient slechts te worden toegepast bij zeer ernstige alcoholintoxicaties (bloedalcohol > 5 promille) en bij persisterende metabole ontregelingen ondanks adequate ondersteunende therapie. Het bewijs dat dit levensverlengend zou zijn is niet geleverd. *D Morgan e.a., 1995; Woelfel e.a., 1992*

Samenvatting literatuur

Voor verkeersdeelname geldt een bovengrens van 0,5 promille (0,5 gram alcohol per liter) en 0,2 promille voor de beginnende verkeersdeelnemer. Dit laatste niveau wordt al bereikt vlak na één alcoholische consumptie. Eén uur na inname van één consumptie zit men meestal op een veilig niveau. Alhoewel er bij een acute alcoholintoxicatie vaak sprake is van veel hogere alcoholspiegels, zijn bovenstaande regels gebaseerd op het bekende feit dat het reactievermogen al na een of twee alcohol- consumpties vertraagd kan zijn.
Na inname van grote hoeveelheden alcohol kan er sprake zijn van ontremd en agressief gedrag gevolgd door sufheid. Medisch gezien kan dit gepaard gaan met elektrolytstoornissen, ketoacidose, hypoglycemie en ademhalingsdepressie. Als complicaties kunnen hierbij optreden aspiratie pneumonie, rhabdomyolyse, een gestoorde temperatuurregulatie, hypotensie, coma en hartritmestoornissen met als doodsoorzaak vaak ventrikelfibrilleren. Ook kunnen er convulsies optreden.

De elektrolytstoornissen bestaan uit verlaging van het serum kalium, natrium, calcium, magnesium, fosfaat en chloor. De elektrolytstoornissen nemen toe door braken en diarree. De hypoglycemie is het gevolg van een remming van de gluconeogenese. De ketoacidose is waarschijnlijk vooral het gevolg van een geremde vetzuuroxidatie en wordt gekenmerkt door een grote aniongap en een verhoogde concentratie van betahydroxyboterzuur. Omdat er vaak ook sprake is van een matig verhoogd lactaat dient men het gelijktijdig bestaan van orgaanischemie uit te sluiten. Voor de differentiaaldiagnose tussen alcoholische en diabetische ketoacidose is het bloedsuikergehalte van belang. Het is niet of slechts zeer matig verhoogd bij de alcoholintoxicatie terwijl het sterk verhoogde bloedsuiker kenmerkend is voor de diabetische ketoacidose. Gebrek aan voedsel, braken en dehydratie kunnen een
bijdrage leveren aan de alcoholische ketoacidose (McGuire e.a. 2006). Vanuit postmortaal onderzoek zijn er aanwijzingen dat de diagnose vaak wordt gemist en dat aan de doodsoorzaak van alcoholisten thuis vaak een ketoacidose ten grondslag ligt (Kugelberg e.a. 2007).
De behandeling van de acute alcoholintoxicatie bestaat meestal uit het tot bedaren brengen van de geagiteerde patiënt. Eventueel kan hierbij gebruik gemaakt worden van kortwerkende benzodiazepines zoals lorazepam. Maaghevelen kan worden toegepast bij een recente hoge alcoholinname. Hierbij moet men oppassen geen aspiratiepneumonie te veroorzaken. Elektrolytstoornissen kunnen worden gecorrigeerd door intraveneuze toediening van elektrolytoplossingen.
De alcoholische ketoacidose corrigeert zich meestal vanzelf. Het geven van intraveneus bicarbonaat is meestal niet nodig; het veroorzaakt een extra volumebelasting en een te snelle correctie kan aanleiding geven tot hartritme- stoornissen. Ademhalingsdepressie noopt soms tot beademing. Hierbij moet de patiënt dan wel eerst adequaat gesedeerd worden. De onderkoelde patiënt dient te worden opgewarmd. Eenvoudige maatregelen zijn hierbij vaak voldoende.

Peritoneaal dialyse of hemodialyse
Alcoholpromillages van meer dan 5 promille (5 g/l) zijn levensgevaarlijk en hierbij kan men behandeling met peritoneaal of hemodialyse overwegen. Alcohol kan als klein molecuul gemakkelijk uit het bloed weggedialyseerd worden. Omdat alcohol volgens een nulde-ordekinetiek uit het bloed verdwijnt (elk uur eenzelfde hoeveelheid van 1,2-3,9 mg/l onafhankelijk van de bloedalcoholconcentratie) kan het lang duren voordat bij dit soort hoge alcoholspiegels een niet-toxisch niveau bereikt is. Men kan door dialyse de tijdsduur van de metabole en sederende effecten van de alcoholintoxicatie verkorten met een factor 4. Bij kinderen zou de spontane klaring van alcohol niet veel verschillen van de klaring door middel van peritoneaal dialyse (Woelfel, 1992). De literatuur met betrekking tot peritoneaal en hemodialyse bij alcoholintoxicatie bestaat voornamelijk uit casuïstiek (Morgan, 1995). Deze therapie is niet aan gerandomiseerd onderzoek onderworpen. Het bewijs van effectiviteit ten aanzien van een verbeterde overleving is niet bewezen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2009
Laatst geautoriseerd : 01-01-2009

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

McGuire, L.C., Cruickshank, A.M., Munro, P.T. (2006). Alcoholic ketoacidosis. Emerg Med J, 23(6):417-420.
Kugelberg, F.C., Jones, A.W. (2007). Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens : A review of the literature. Forensic Sci Int, 165(1):10-29.
Hobbs, W.R., Rall, T.W., Verdoorn, T.A. (1996). Hypnotics and Sedatives; Ethanol. In: Good-man and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill publishers, 9th Edition, chapter 17, p.361-396.
Morgan, D.L., Durso, M.H., Rich, B.K., Kurt, T.L. (1995). Severe ethanol intoxication in an adolescent. Am J Emerg Med, 13(4):416-418.
Neumann, T., Kox, W.J., Spies, C.D. (2003). Anasthesiologisches Vorgehen bei Sucht- und Begeleiterkrankungen. Suchtmed, 5:13-20.
Woelfel, D., Zeilinger, G., Wendt-Goeknur, M.A. (1992). The value of peritoneal dialysis in the treatment of severe ethanol intoxication in childhood revised. Acta Paediatr, 81(3):280-282.

Stroomschema en samenvatting

Uitgangspunten (onderbouwing hoofdstuk 1)

- Startpunt van elk contact met een patiënt met een SGA vormt het opbouwen van een veilige en effectieve therapeutische relatie volgens de uitgangspunten van motiverende gespreksvoering: oordeelvrij, steunend motiverend, aandacht voor stigmatiserende attitude, schuld en schaamte gevoelens.
- Binnen deze therapeutische relatie wordt gewerkt op basis van gedeelde besluitvorming, tenzij dit op punten niet mogelijk is en er vanuit een juridische kader (Wet Verplichte GGZ) sprake is van verplichte zorg. Gedeelde besluitvorming vereist passende informatievoorziening die aansluit bij behoeften en mogelijkheden van de patiënt, serieus nemen van de patiënt, bevorderen van autonomie van patiënten om tot een voor de patiënt passende keuze te komen ten aanzien van verandering en behandeling. Deze uitgangspunten gelden overigens ook bij toepassing van verplichte zorg.
- Bij elke behandeling van patiënten met een SGA is het van belang relevante naasten te betrekken waar mogelijk/nodig.

Screening en Diagnostiek (aanbevelingen en onderbouwing Hoofdstuk 2)

- Screening op de aanwezigheid van SGA is noodzakelijk in alle settingen met een relatief hoge prevalentie van SGA, zoals de (jeugd)GGZ, de SEH, de PAAZ en de ADL afdeling van een algemeen ziekenhuis.

- Het diagnostisch proces is een continue proces van systematische observatie, analyse en bijstelling. Zeker vanwege mogelijke invloeden van gebruik, ontwenning of langere periodes van abstinentie van alcohol en eventueel aanwezige comorbiditeit dient diagnostiek waar nodig regelmatig te worden herhaald en zo nodig te worden bijgesteld.
- Maak in het diagnostisch proces ZOWEL gebruik van het persoonlijk gesprek ALS van gestandaardiseerde gevalideerde meetinstrumenten.
- Maak een inschatting van de ernst van de SGA en betrek daarbij niet alleen aspecten van de stoornis of het alcoholgebruik zelf, maar ook van de aanwezigheid en ernst van somatische, psychische, sociale aspecten.
- Maak een risicotaxatie t.a.v. somatische, psychische en maatschappelijke risico's voor patiënt zelf of voor anderen, samenhangend met de SGA.
- Screen bij alle patiënten met een SGA op en doe waar nodig aanvullende diagnostiek naar eventueel aanwezige (psychiatrische) comorbiditeit, waaronder gebruik van andere middelen en cognitieve functies.
- Doe bij alle patiënten met een SGA zorgvuldig lichamelijk onderzoek, inclusief screenend laboratorium onderzoek.
- Maak bij alle patiënten met een SGA een inschatting ten aanzien van motivatie voor verandering en behandeling en weeg dit mee in het gezamenlijk opstellen van het behandelplan.
- Maak bij alle patiënten met een SGA een inschatting ten aanzien van de behandeldoelen op meerdere hersteldomeinen (gebruik, psychologische aspecten, sociaal maatschappelijke aspecten en rolvervulling) en weeg dit mee in het gezamenlijk opstellen van het behandelplan.
- Maak een inschatting ten aanzien van de noodzaak tot (gedeeltelijk) klinische behandeling versus ambulante behandeling, met als uitgangspunt ambulant als het kan, klinisch als het moet.
- Maak een inschatting ten aanzien van de noodzaak tot begeleide detoxificatie voorafgaand aan behandeling gericht op herstel in brede zin.

Behandeling (aanbevelingen en onderbouwing hoofdstukken 3-9)

- Stel in samenspraak met de patiënt een behandelplan op aansluitend bij de behandel- en hersteldoelen van de patiënt en betrek hierbij waar mogelijk relevante naasten.
- Monitor systematisch de effecten van de behandeling, bij voorkeur een frequentie van eens per drie maanden maar tenminste eens per zes maanden bij patiënten in actieve behandeling (zie hoofdstuk 2).
- Combineer bij voorkeur farmacologische en psychologische interventies en bespreek altijd de mogelijkheid van zelfhelp (bijvoorbeeld AA).
- Specifieke adviezen per behandelonderdeel en betreffend hoofdstuk:

Intoxicatie (hoofdstuk 3)
Volg bij de opvang van patiënten met een SGA en een intoxicatiebeeld de ABCDE-methodiek
Verwijs een patiënt met een SGA en een intoxicatiebeeld naar het ziekenhuis indien er sprake is van:

- leeftijd < 15 jaar
- 1 of meer van de volgende risicofactoren:
- Bewustzijnsdaling
- Shock (bloeddruk < 90/60, vertraagde capillaire refill, verminderde turgor)

- Ademhalingsdepressie
- Hypothermie (<36 graden C)
- Hypoglykemie (<3,5 nmol/L)
- aanwijzingen voor aanvullend gebruik van drugs, die bijdragen aan bedreiging van vitale functies
- aanwijzingen voor zwaar letsel of trauma

Detoxificatie (hoofdstuk 3)
Vang - indien noodzakelijk - ontwenningsverschijnselen van alcohol op zodra deze optreden middels langwerkende benzodiazepinen, diazepam of lorazepam, bij voorkeur op basis van monitoring van ontwenningsverschijnselen (symptoom gestuurd) waar dit kan. Gebruik bij ouderen en patiënten leverfunctiestoornissen oxazepam of lorazepam.
Geef patiënten met een SGA altijd thiaminesuppletie en vitamine suppletie volgens onderstaand schema:

- Bij een verdenking op een Wernicke encefalopathie (>1 Caine-criteria) tenminste drie dagen, drie keer daags thiamine 500mg intraveneus of intramusculair.
- Bij een verhoogd risico op een Wernicke encefalopathie (1 Caine criterium) tenminste drie tot vijf dagen thiamine 250mg intramusculair.
- Bij alle andere patiënten met een SGA en na parenteraal gegeven thiamine gedurende zes weken tot drie maanden thiamine oraal tweemaal daags 50mg.
- Combineer thiamine altijd met eenmaal daags vitamine-B-complex-forte gedurende 28 dagen.

Farmacologische behandeling gericht op terugvalpreventie van alcoholgebruik (hoofdstuk 4 en stroomschema)
Kies farmacologische behandeling in afstemming met een patiënt met SGA op basis van voorkeuren, behandelgeschiedenis, bijwerkingen (veiligheid), farmacologische interacties en eventueel aanwezige co-morbiditeit.
Combineer farmacologische behandeling tenminste met systematisch medicatie management.
Farmacologische behandeling elke 4-6 weken evalueren op effect; bij goed effect tenminste 6-12 maanden voortzetten.

1. Behandeldoel abstinentie:
    - <u>eerste keuze:</u> disulfiram (na oplaaddosis onderhoudsdosering 100-250mg per dag, of 500-800mg tweemaal per week afhankelijk van preparaat). Let op farmacologische interacties met andere medicatie, contra-indicaties vanwege de risico's van alcohol-disulfiram interactie en gesuperviseerde inname.
    - <u>tweede keuze:</u> acamprosaat (>60kg: 333mg, 3dd 2 tab) of naltrexon (50mg 1dd 1 tab of 350mg per week in drie doses)
    - <u>derde keuze:</u> *off-label* topiramaat (200-300mg per dag). Let op farmacologische interacties met andere medicatie en geleidelijke opbouw in verband met bijwerkingen. Kan ook bij lagere dosis effectief zijn.
    - <u>vierde keuze:</u> *off-label* baclofen (30-120mg per dag). Let op geleidelijk opbouw in verband met bijwerkingen, ontwenningsverschijnselen bij staken (insult) en misbruik potentieel.
2. Behandeldoel minder drinken:
    - <u>eerste keuze:</u> naltrexon (50mg 1dd 1 tab of 350mg per week in drie doses) of nalmefene (18mg,

zo nodig 1 tablet per dag)
- tweede keuze: *off-label* topiramaat (200-300mg per dag). Let op farmacologische interacties met andere medicatie en geleidelijke opbouw in verband met bijwerkingen. Kan ook bij lagere dosis effectief zijn.
- derde keuze: *off-label* gabapentine (600-3600mg per dag). Let op geleidelijk opbouw in verband met bijwerkingen, ontwenningsverschijnselen bij staken (insult).

Psychologische behandeling gericht op terugvalpreventie van alcoholgebruik (hoofdstuk 5 en stroomschema)
Kies psychologische behandeling in afstemming met een patiënt met SGA op basis van voorkeuren, behandelgeschiedenis en eventueel aanwezige co-morbiditeit.
Combineer psychologische behandeling indien mogelijk met farmacologische behandeling.
Voer psychologische behandeling uit conform de geldende protocollen
Aangezien er weinig evidentie is voor gepersonaliseerde advisering ten aanzien van psychologische behandeling voor patiënten met een SGA, stelt de werkgroep voor om een keuze te maken uit de volgende methodieken, afhankelijk ook van de wens van de patiënt:

- Motiverende gespreksvoering (MGV),
- Cognitieve gedragstherapie (CGT)
- Bij duidelijke stabiele wens *tot abstinentie*: geprotocolleerde ambulante 12-stappen behandeling
- Overweeg additie contingentie management (CM) bij ambulante patiënten of approach bias modificatie (ApBM) bij klinisch opgenomen patiënten (beiden geen *stand alone* interventies)
- Switch bij onvoldoende effect naar een andere psychosociale behandeling, overweeg community reinforcement approach (CRA) en/of overweeg de behandeling te intensiveren (in frequentie, setting, bijv dagbehandeling of eventueel klinisch)
- Overweeg partner relatie-therapie indien deze een in-standhoudende factor vormt

Interventies specifiek gericht op maatschappelijk en persoonlijk herstel (hoofdstuk 7 en stroomschema)
Kies interventies specifiek gericht op maatschappelijk en persoonlijk herstel in afstemming met een patiënt met SGA op basis van voorkeuren, de persoonlijke situatie van de patiënt met inachtneming van zijn of haar context.
Biedt elke patiënt met een SGA interventies aan gericht op fysieke activiteit
Biedt patiënten met een SGA zonder betaald werk (met een wens om te re-integreren op de reguliere arbeidsmarkt) individuele plaatsing en steun (IPS) aan.
Biedt patiënten met een SGA die dakloos zijn dient housing first (HF) aan.
Bespreek met elke patiënt met een SGA de mogelijkheid van

- Inzet van ervaringsdeskundigheid
- Mogelijkheid tot ondersteuning bij financiën, huisvesting, daginvulling, sociale inbedding
- Betrekken van naasten in het herstelproces
- Inzet vaktherapie

Overweeg bij volwassen patiënten met een therapieresistente SGA, die veelal dakloos zijn en kwetsbaar zijn op andere domeinen een alcoholverstrekkingsprogramma gericht op schadebeperking en vermindering zorgconsumptie.

Comorbiditeit (aanbevelingen en onderbouwing hoofdstuk 8-9)

Psychiatrische comorbiditeit

- In het algemeen geldt bij SGA en comorbide psychische stoornissen dat beide stoornissen behandeld moeten worden, omdat behandeling van de ene stoornis in het algemeen geen effect heeft op de andere (comorbide) stoornis
- Patiënten met een SGA en een comorbide andere psychiatrische stoornis moeten in afstemming met de patiënt vanuit een geïntegreerde visie (parallel, sequentieel of geïntegreerd) behandeld worden. Overweeg daarbij samenwerking binnen de zorgketen (parallel of sequentieel), dan wel verwijzing voor integrale geïntegreerde zorg.
- Bij patiënten met een SGA en een milde comorbide depressieve stoornis of angststoornis: behandel eerst de SGA vanwege een mogelijk gunstig effect van abstinentie op de comorbiditeit.
- Bij patiënten met een SGA en een persisterende of ernstige comorbide depressieve stoornis of angststoornis: behandel beide stoornissen tegelijkertijd conform de richtlijn voor de comorbide stoornis.
- Bij patiënten met een SGA en comorbide bipolaire stoornis, PTSS, ADHD, psychotische stoornis en/of persoonlijkheidsstoornis: behandel beide stoornissen conform de richtlijnen van de SGA en de richtlijnen van de comorbide stoornis.

Comorbide stoornis in gebruik van een middel

- Bij patiënten met een SGA en comorbide andere stoornis in het gebruik van een middel: behandel beide stoornissen conform de betreffende richtlijn.
- Overweeg bij patiënten met een SGA en comorbide stoornis in het gebruik van een ander middel behandeling middels een combinatie van psychologische en farmacologische interventies, met bijzondere aandacht voor contingentie management.

Aanvullende aandachtspunten bij specifieke doelgroepen (per hoofdstuk beschreven)

Jongeren

- Besteed bij jongeren met problematisch/excessief alcoholgebruik of een SGA in het gehele traject aandacht aan de invloed van alcoholgebruik op de ontwikkeling.
- Streef bij jongeren met problematisch alcoholgebruik of een SGA altijd naar abstinentie als behandeldoel.
- Verwijs bij jongeren met problematisch alcoholgebruik of een SGA laagdrempelig naar specialistische zorg.
- Wees bij jongeren met problematisch alcoholgebruik of een SGA terughoudend met medicatie.
- Betrek bij jongeren met problematisch alcoholgebruik of een SGA het systeem in het gehele traject waar mogelijk.

Ouderen

- Heb bij ouderen met een SGA in het gehele traject aandacht voor cognitie en somatiek.
- Wees bij ouderen met een SGA voorzichtig met medicatie. In het algemeen geldt daarbij het adagium start low, go slow.
- Wees daarnaast terughoudend met medicatie die ingrijpt op cognitie en het risico op vallen vergroot (baclofen/gabapentine).
- Wees alert op farmacologische interacties bij polyfarmacie.

Zwangeren

- Heb bij zwangeren met een SGA in het gehele traject aandacht voor het ongeboren kind. Weeg daarbij steeds de risico's van alcoholgebruik van de moeder voor het ongeboren het kind af tegen de wensen en belangen van de moeder met een SGA. Let daarbij in het bijzonder op effecten van stress als gevolg van ontwenning, ontwenning bij kind na de bevalling, en medicatie-effecten op het kind voor/na de bevalling.
- Wees bij zwangeren met een SGA alert op opvoedomstandigheden na de geboorte en op het risico van ontregeling in kraambed. Betrek hierbij relevante naasten (waaronder de vader) waar mogelijk.
- Betrek bij zwangeren met een SGA de POP (Psychiatrie, Obstetrie en Pediatrie) poli ten behoeve van integrale moeder-kind zorg.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Toekomstig onderzoek

Op basis van de literatuurstudie en de overwegingen binnen de werkgroep zijn de volgende kennislacunes en onderzoeksthema's geïdentificeerd.

- Er zijn enkele medicijnen waarvan de werkzaamheid in eerste studies is gesuggereerd. Deze moet echter nog worden aangetoond in onafhankelijke studies van voldoende kwaliteit. Dit geldt bijvoorbeeld voor prazosine/doxazosine, GHB, verschillende psychedelica en disulfiram 'zo nodig gebruik'. Bij resultaten van dergelijke studies dient de MDR alcohol modulair herzien te worden. Dit kan door periodiek (bijvoorbeeld vijf-jaarlijks) de literatuur op dit punt systematisch te evalueren.
- Er is te weinig onderzoek van voldoende kwaliteit op het gebied van enkele psychologische behandelingen waarvan de werkzaamheid in de praktijk wordt gezien, waaronder ACT, CRA, MBRP, SFT, DGT en CM. Deze moeten in toekomstig onderzoek van voldoende kwaliteit en voldoende omvang worden onderzocht.
- Er zijn nog onvoldoende studies naar manieren om op betrouwbare wijze de (farmacologische) behandeling van SGA te personaliseren. Ondanks evidentie voor met name genetische invloeden zijn RCT's met farmacogenetische pre-stratificatie en/of prospectieve studies met farmacogenetische matching nodig, alvorens hier eenduidige adviezen over te kunnen opnemen. Daarbij zijn echter (zeer) grote aantallen patiënten nodig en is onduidelijk of de gebruikelijke eisen aan het niveau van evidentie bij patient-treatment matching aangepast moeten worden om met voldoende zekerheid aanbevelingen te kunnen doen. Daarnaast dient onderzocht te worden hoe meerdere potentiële predictoren in combinatie met meerdere mogelijke behandelingen onderzocht kunnen worden.
- Ook is er geen duidelijk bewijs of consensus over de vraag welke psychologische behandeling het meest effectief is voor wie. Hierdoor kan geen goede hiërarchie in de behandeladviezen worden aangebracht. Eerdere onderzoeksprojecten, zoals Project Match en de UKATT-studie, hebben daar - ondanks hun aanzienlijke omvang - geen antwoord op gegeven. Er zijn beperkt studies naar het proces van indicatiestelling en welke wegingsfactoren/predictoren daarbij van belang zijn in relatie tot behandelkeuzes. Daarbij zijn grote (nationale) databases op basis van metingen in de dagelijkse praktijk en duidelijk omschreven interventies noodzakelijk.
- Er zijn enkele studies die suggereren dat neuromodulatie technieken (rTMS, tDCS, DBS) effectief kunnen zijn bij de behandeling van SGA. Deze studies zijn echter vaak beperkt van omvang, nemen alleen craving als primaire uitkomstmaat, en laten veel variatie zien in de neuromodulatie techniek (frequentie, duur, intensiteit, doel locatie en personalised targeting). Toekomstig onderzoek moet meer inzicht geven in optimale behandelinstellingen voor deze neuromodulatietechnieken en effectiviteit aantonen in onafhankelijke studies van voldoende omvang en methodologische kwaliteit.
- Er is te weinig onderzoek om te komen tot evidence-based aanbevelingen ten aanzien van meerdere interventies die zich specifiek richten op persoonlijk en maatschappelijk herstel (bijvoorbeeld vaktherapeutische interventies en inzet van ervaringsdeskundigheid). Dit veld is in ontwikkeling, waarbij zowel onderzoek nodig is naar verschillende interventies als naar het meten van de hersteluitkomsten van deze interventies.
- Er is gezien de hoge prevalentie van psychiatrische comorbiditeit (ADHD, angststoornis, stemmingsstoornis en traumagerelateerde stoornis) en comorbide stoornissen in het gebruik van andere middelen bij (zowel volwassen als jeugdige) patiënten met een SGA dringend behoefte aan studies

naar behandeleffecten bij comorbiditeit. Veel behandelstudies sluiten patiënten met comorbiditeit uit, waardoor onduidelijk is wat de behandeleffecten zijn bij een comorbide groep patiënten met SGA en hoe de behandeling bij comorbiditeit aangepast zou moeten worden.
- Er is te weinig kennis over effectieve behandelingen van excessief alcoholgebruik en SGA bij specifieke doelgroepen zoals jongeren, vrouwen, zwangere vrouwen, en ouderen met een SGA.
- Er is beperkt onderzoek naar vervolgstappen om huidige evidence-based behandelingen te optimaliseren, bijv door intensiever (meer frequent) te behandelen, langdurig klinisch behandelen, dagbehandeling, etc. In navolging van gunstige ervaringen met intensieve behandeling van andere psychische aandoeningen, zoals OCD, paniekstoornis en PTSS met CGT en EMDR, is het van belang om onderzoek te doen naar variaties in de frequentie van behandelsessies bij bijvoorbeeld CGT, bijvoorbeeld meerdere sessies op een dag of 2-4 sessies per week.
- Het thema ambulantisering is vooral visie-gedreven en beperkt wetenschappelijk onderbouwd. Haalbaarheid van ambulante detoxificatie is daarbij vaak de beperkende factor. Onderzocht moet worden hoe ambulante detoxificatie veilig en goed uitvoerbaar kan worden ingezet, bij welke patienten en wat de kosten-effectiviteit daarvan is.
- Er is nauwelijks onderzoek op het gebied van palliatieve zorg voor mensen met SGA. Hier spelen echter verschillende relevante vragen voor de klinische praktijk. Enkele voorbeelden van relevante onderzoeksvragen daarbij zijn: Wanneer richt de behandeling zich niet meer op abstinentie, minderen van gebruik en/of herstel? Wanneer is een SGA therapieresistent? Wanneer komt iemand in aanmerking voor schadebeperking? Aan welke voorwaarden moet worden voldaan om iemand niet meer te behandelen en over te gaan tot palliatieve zorg? Hoe zou palliatieve zorg voor mensen met een therapieresistente SGA eruit moeten zien?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-09-2023
Laatst geautoriseerd : 18-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.