

ANGSTSTOORNISSEN & GEBRUIK VAN MIDDELEN



EEN QUICK SCAN VAN DE LITERATUUR

Jaap van der Stel
juni 2006
Haarlem

Inhoudsopgave

Inleiding	4
Deel I - Angst en middelengebruik	6
Achtergronden	6
<i>Klinisch-epidemiologische gegevens</i>	6
<i>Alcohol, cannabis en nicotine</i>	6
<i>Kinderen en adolescenten</i>	7
<i>Kosten van angst</i>	8
Stoornisspecifieke achtergronden	8
PTSS	8
<i>Gegeneraliseerde angststoornis</i>	8
<i>Paniek, agorafobie en sociale angst</i>	9
Co- en multimorbiditeit	10
<i>Angst en depressie</i>	10
<i>Multimorbiditeit</i>	11
Deel II - Behandeling van co-morbiditeit	12
Assessment	12
Behandelaanbevelingen	13
<i>Beperkingen van eerder gepubliceerde aanbevelingen</i>	13
<i>Evidence-based aanbevelingen van de British Association for Pharmacology (BAP)</i>	13
<i>Best practice volgens het National Comorbidity Project (Australië)</i>	15
<i>Best practice volgens Health Canada</i>	18
Farmacotherapie	19
<i>Farmacologische behandeling van angststoornissen</i>	19
<i>Benzodiazepinen</i>	20
<i>Praktijkrichtlijnen van Minkoff</i>	21
<i>Overzicht farmacotherapie van Brady en Verduin</i>	21

Specifieke thema's 23

Angst en alcohol 24

PTSS 25

Angst en depressie 25

Kinderen en adolescenten 26

Literatuur 27

Inleiding

Dit rapport over angststoornissen en gebruik van middelen is geschreven in opdracht van *Resultaten Scoren* dat deel uitmaakt van GGZ-Nederland. De bevindingen uit de literatuur vormen voor de opdrachtgever stof tot nadenken over de beantwoording van de vraag of het mogelijk en zinvol is om voor de Nederlandse praktijk van GGZ- en verslavingszorg over deze vorm van co-morbiditeit een richtlijn of protocol op te laten stellen.

In Nederland wordt onder leiding van een landelijke stuurgroep hard gewerkt aan de totstandkoming van multidisciplinaire richtlijnen voor de behandeling van patiënten met psychische stoornissen. De richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van angststoornissen is enkele jaren geleden gepubliceerd (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ, 2003). In deze richtlijn wordt op verschillende plaatsen uitgebreid aandacht besteed aan co-morbiditeit voor zover het de combinatie van angststoornissen en depressieve stoornissen betreft. Deze combinatie is dan ook zo algemeen, en de stoornissen (alsook de behandelingsstrategieën) hangen zo duidelijk met elkaar samen, dat het welhaast de vraag oproept waarom de richtlijn angststoornissen niet geïntegreerd is met die voor depressie (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ, 2005). Het is teleurstellend dat de link tussen de veel voorkomende combinatie van angststoornissen en de aan middelen gebruik gerelateerde stoornissen daarin slechts in de marge besproken wordt. Daardoor is de richtlijn angststoornissen voor de behandeling van patiënten met angst *plus* afhankelijkheid of misbruik van middelen beperkt bruikbaar. Dit rapport vult deze leemte niet op maar draagt er hopelijk toe bij om dat op korte termijn wel mogelijk te maken.

Dit rapport is in korte tijd samengesteld en is het beste te typeren als een *Quick Scan*. Een gedetailleerde analyse en synthese van het bijeengebrachte materiaal ontbreekt. In hoge mate geeft dit rapport dan ook vooral inzicht in en overzicht van de beschikbare literatuur die bij een nadere uitwerking van een richtlijn of protocol kan worden geraadpleegd.

Ik ben als volgt tewerk gegaan. Allereerst heb ik gebruik gemaakt van mijn dit jaar door ZonMw gepubliceerde rapport (Van der Stel, 2006) over de behandeling van co-morbiditeit (afhankelijkheid en misbruik van middelen plus een andere psychische stoornis). Vervolgens ben ik op zoek gegaan naar aanvullende literatuur (jaren 2005 en 2006) over de behandeling van deze vorm van co-morbiditeit. Verder heb ik gezocht naar (klinisch) epidemiologische gegevens en andere relevante contextinformatie. De volgende databanken zijn geraadpleegd: Pubmed / Medline; Books@Ovid; Ebm Reviews (Ovid: bevat o.a. Cochrane); Cinahl; Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature; Embase Psychiatry; PsycInfo. De gebruikte zoektermen waren (in wisselende combinaties): treatment, therapy; anxiety disorders; addiction; substance abuse; dependence; co-morbidity; epidemiology en varianten hierop. Verder is uiteraard gebruik gemaakt van het internet en is gekeken naar de referenties van de gevonden literatuur. Omdat de beschikbare tijd verdeeld moest worden tussen het verzamelen, lezen en verwerken van literatuur kan ik niet garanderen dat er geen publicaties over het hoofd zijn gezien. Voor zover een selectie noodzakelijk was, kregen overzichtsartikelen de voorkeur. De aandacht voor specifieke patiëntencategorieën is beperkt, alhoewel dat in de uitwerking van een behandeladvies voor deze vorm van co-morbiditeit natuurlijk wel essentieel is. Weliswaar worden op enkele plaatsen gegevens aangedragen over kinderen

en adolescenten, maar sekse- en genderverschillen en zeker etnische verschillen blijven goeddeels impliciet. Ten dele is dat een rechtstreeks gevolg van de literatuur, waarin deze verschillen buiten schot blijven¹, maar het is evengoed het gevolg van de door mij gevolgde werkwijze. Aandacht voor diversiteit is essentieel bij de uitwerking van concrete behandeladviezen. Dit is om de volgende redenen. Ten eerste om biologische redenen: medicijnen werken niet bij alle mensen op dezelfde manier. Dit is van belang voor de inschatting van de werkzaamheid, de juiste dosering én de inschatting van ongewenste effecten. Ten tweede om sociaal-culturele redenen: de perceptie van stoornissen of gebruik en misbruik van middelen is niet voor iedereen dezelfde. En ten derde om behandeltechnische redenen, zoals de communicatie met en de bejegening van de patiënt.

Alhoewel dat aan het aantal pagina's wellicht niet is af te lezen is de algemene indruk van de gevonden literatuur dat er met betrekking tot dit onderwerp een schreeuwend gebrek is aan voldoende goed uitgevoerde onderzoeken, in het bijzonder experimenten, op basis waarvan bijvoorbeeld meta-analyses kunnen worden uitgevoerd. Helaas is het nog steeds de gangbare praktijk dat effectstudies zich in de eerste plaats richten op enkelvoudige stoornissen, en daar ook bij laten. Het onbedoelde, maar ongewenste, gevolg hiervan is dat behandelrichtlijnen (ook die in Nederland voor de GGZ worden of reeds zijn samengesteld) de behandeling van co-morbiditeit zeer bescheiden of slechts in een terloopse opmerking bespreken. Een andere, algemene tekortkoming, is dat er onevenredig veel kennis beschikbaar is over farmacotherapie, en navenant onevenredig weinig kennis over psychosociale behandelstrategieën. Slechts de methode *Seeking Safety* die zich op posttraumatische stressstoornis richt, en expliciet aandacht geeft aan afhankelijkheid en misbruik van middelen, kan bogen op een stroom publicaties.

In de tijd die mij ter beschikking stond was het niet mogelijk alle beschikbare brokstukjes zorgvuldig tegen elkaar af te wegen en tot één samenhangend geheel bijeen te brengen - dat is het werk voor een eventuele richtlijn- of protocolcommissie. Een en ander betekent ook dat in het tweede deel, waarin het gaat over kennis over effectieve behandelingen en behandeladviezen, er sprake is van overlap. Deze overlap is uiteraard mede het gevolg van het feit dat vele auteurs gebruik maken van dezelfde (schaarse) bronnen.

Levert het materiaal argumenten om voor Nederland een behandeladvies samen te stellen over deze vorm van co-morbiditeit? Mijns inziens kan deze vraag bevestigend worden beantwoord. Uiteraard kunnen we de gebrekkige stand van het wetenschappelijk onderzoek met zo'n behandeladvies natuurlijk niet compenseren, maar er zijn voldoende gegevens om aan het handelen richting te geven en er zijn voldoende voorbeelden beschikbaar uit het buitenland die kunnen dienen als format.

Jaap van der Stel

Haarlem, juni 2006

¹ Ernstiger is dat ook de Richtlijn Angststoornissen 2003 de aandacht voor verschillen tussen mannen en vrouwen goeddeels aan zich voorbij laat gaan. De term 'gender' komt in de literatuurlijst slechts één keer voor; de termen etniciteit, etnisch of migrant ontbreken, terwijl de term vluchteling slechts één keer voorkomt in verband met de behandeling van posttraumatische stressstoornis.

DEEL I - ANGSTEN

MIDDELENGEBRUIK

Dit eerste deel van het rapport geeft achtergrondinformatie over angststoornissen en co-morbide gebruik van middelen. Het verwijst verder naar recente overzichten met epidemiologische gegevens, gaat in op de veel voorkomende combinatie van angststoornissen met andere psychische stoornissen (i.h.b. depressieve stoornissen) en vraagt aandacht voor de specifieke positie van kinderen en adolescenten.

Achtergronden

DeVane e.a. (2005) hebben een beknopt overzicht samengesteld van de epidemiologie en de behandeling van angststoornissen. Typen angststoornissen zijn, in volgorde van lifetimeprevalentie, de volgende: sociale angststoornis, posttraumatische stressstoornis (PTSS), gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis en obsessief compulsieve stoornis (DeVane e.a., 2005, gebaseerd op gegevens van de NIMH). In hun overzicht dragen ze gegevens aan over de hoge prevalentie van angststoornissen onder volwassenen en de veel voorkomende combinatie met depressie. Ze schatten dat 85% van de patiënten met depressie symptomen van angst hebben, en dat bij 58% van deze populatie gedurende hun leven sprake is van een angststoornis diagnose. Deze patiënten maken frequent gebruik van medische voorzieningen.

Klinisch-epidemiologische gegevens

De Nederlandse onderzoekers Schadé e.a. (2004) concludeerden op basis van klinisch-epidemiologisch onderzoek het volgende over de groep patiënten met angststoornissen en co-morbide afhankelijkheid en misbruik van middelen:

- co-morbide patiënten (alcohol plus fobische angst) hebben hoge scores voor depressie en algemene psychopathologie;
- de meerderheid heeft geen partner en is werkeloos;
- er is sprake van een hoge incidentie van gebruik andere middelen: benzodiazepine, cocaïne, cannabis;
- een aanzienlijk deel van de patiënten is emotioneel, fysiek of seksueel misbruikt;
- de karakteristieken van de alcoholafhankelijkheid of de angststoornis zijn gelijk aan patiëntengroepen waarbij geen sprake is van co-morbiditeit.

Alcohol, cannabis en nicotine

Het belangrijkste middel dat geassocieerd is met angststoornissen betreft alcohol. Maar ook nicotine en (in mindere mate) cannabis worden vaak gebruikt. Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- Veel mensen drinken *alcohol* om met hun angst (of depressieve gevoelens) om te gaan - alcohol is een copingmechanisme om verlegenheid weg te werken of om de vrees voor sociale situaties te temperen. Alcohol is in de context van zelfmedicatie echter een zeer moeilijk te 'doseren' stof. De zelfmedicatie kan zichzelf verder in stand houden doordat de alcohol leidt tot zo'n verandering in de neurochemische huishouding van de

hersenen dat de gevoelens van angst na de roes sterker terugkomen - het risico dat er steeds grotere hoeveelheden nodig zijn om de negatieve gevoelens te verminderen zijn aanzienlijk. Wanneer dat leidt tot excessief gebruik en verslaving neemt ook het risico op andere psychische stoornissen, sociale problemen, ongevallen en suïcides toe (Mental Health Foundation, 2006). Hintz & Mann (2005) hebben een literatuurstudie gedaan naar de mechanismen die betrokken zijn bij het verband tussen aan alcoholgebruik gerelateerde stoornissen en andere psychische stoornissen, waaronder angst. Zij hypothetiseren dat subklinische angsttoestanden een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van alcoholafhankelijkheid: Specifieke verwachtingen over de anxiolytische werking van alcohol en voorbeeldleren kunnen in zo'n initiële situatie bijdragen aan pogingen tot zelfmedicatie om zo met moeilijke situaties om te gaan. Vervolgens kan dergelijk misbruik van alcohol ertoe bijdragen dat de angststoornis verergert - eventueel met emotionele instabiliteit als contribuerende risicofactor.

- Het gebruik van *cannabis* leidt vaak tot ongewenste effecten zoals gevoelens van angst, paranoia, depressie, vermoeidheid en verminderde motivatie Raphael e.a. (2005). Er is een toenemend besef dat het gebruik van cannabis samengaat met geestelijke gezondheidsproblemen en gerelateerd is aan de aanvang van psychose, depressie en angst. Raphael e.a. stellen evenwel dat er in dit geval geen steun is voor een zelfmedicatie-hypothese: depressie en angst voorspellen niet het gebruik van cannabis. Buckner e.a. (2005) hebben onderzoek gedaan naar de mechanismen die bijdragen aan de hoge co-morbiditeit van sociale angst en problematisch gebruik van cannabis. Naar hun bevindingen spelen vooral copingprocessen daarbij een belangrijke rol.
- Zvolensky e.a. (2005) hebben een overzicht gemaakt van de literatuur over het verband tussen roken van *nicotine* en paniekstoornis en agorafobie. Uit het onderzoek kunnen de volgende conclusies worden getrokken: roken en paniekstoornissen gaan vaak samen maar de mate waarin dit overeenkomt met andere typen problemen als gevolg van het gebruik van middelen is onduidelijk; roken voorspelt of gaat vaak samen met kwetsbaarheid voor paniek; factoren die van invloed zijn op kwetsbaarheid voor paniek voorspellen of gaan vaak samen met roken. Brown e.a. (2005) stellen op basis van de onderzoeksliteratuur dat rokers die gevoeliger zijn voor angst vaker roken om hun negatieve affect te beheersen en minder goed in staat zijn om (vooral in de eerste stadia van een poging met roken te stoppen) beginnende onthoudingsverschijnselen te tolereren.

Kinderen en adolescenten

Angststoornissen komen bij kinderen en adolescenten relatief vaak voor. Wat is bekend over de samenhang met middelengebruik? Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- Het risico dat angststoornissen gelieerd raken aan het misbruik van middelen, in het bijzonder alcohol, treedt al op in de tienerjaren. De associatie treedt vooral op bij sociale angststoornis (Reinblatt e.a., 2005).
- Arcelus en Vostanis (2005) hebben epidemiologische studies over de psychiatrische co-morbiditeit bij kinderen en adolescenten samengevat. Co-Morbiditeit komt bij deze leeftijdsgroepen vaak voor, zoals wanneer er sprake is van misbruik van middelen. Co-Morbiditeit is van invloed op wijze waarop symptomen tot uiting komen, behandeluitkomsten en het gebruik van voorzieningen. Ook bij deze leeftijdsgroepen

komt de combinatie tussen angst en depressie heel vaak voor. De extra aanwezigheid van depressie voorspelt meer aan angst gerelateerde symptomen. Deze kinderen lopen ook groter risico voor pogingen tot suïcide, misbruik van middelen of het ontwikkelen van een gedragsstoornis.

Kosten van angst

Andlin-Sobocki en Wittchen (2005) hebben een overzicht gemaakt van de kosten van angststoornissen in Europa. Angststoornissen vormen de meest voorkomende psychische stoornissen onder de bevolking in Europa, met een jaarprevalentie van 12%.

Angststoornissen treden tussen 6 en 16 jaar sterk naar voren; op latere leeftijd is de incidentie van paniekstoornis, agorafobie en vooral GAS opmerkelijk. In het algemeen is de continuïteit tussen een angststoornis op jeugdige leeftijd en die gedurende de adolescentie en de volwassen leeftijd opmerkelijk. Hier komt bij dat angststoornissen een belangrijke risicofactor vormen voor het (later) optreden van een depressieve stoornis. Bij elkaar genomen brengen angststoornissen (al dan niet in combinatie met een andere stoornis) voor de betrokkenen ernstige - chronische - beperkingen en handicaps met zich mee. Angststoornissen blijven vaak onbehandeld; dit gegeven, gevoegd bij de hoge prevalentie, het veelal chronische karakter van de angststoornis en de aanzienlijke complicaties impliceert dat deze aandoeningen aanzienlijke directe en indirecte kosten met zich meebrengen.

Stoornisspecifieke achtergronden

Het is belangrijk de verschillen tussen de verschillende angststoornissen duidelijk voor ogen te houden.

PTSS²

Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- Reynolds e.a. (2004) stelden in een cross-sectionele studie in GB vast dat onder de klinische populaties van instellingen voor verslavingszorg bijna de helft van de opgenomen patiënten voldoet aan een of meer criteria voor PTSS. Dit betekent dat onderzoek naar trauma en PTSS onder deze populatie patiënten van groot belang is, zoals het ook relevant is het onderzoek naar het misbruik van middelen te onderzoeken bij personen die in andere settings zijn opgenomen vanwege PTSS.
- Mills e.a. (2005) concludeerden op basis van een cohortstudie in Australië dat PTSS zeer vaak voorkomt bij personen met afhankelijkheid van heroïne.
- Hien e.a. (2005) hebben een overzicht gemaakt van de literatuur met betrekking tot het (sterke) verband tussen de blootstelling aan interpersoonlijk trauma, PTSS én aan middelengebruik gerelateerde stoornissen, in het bijzonder bij vrouwen. Hun conclusie is dat het zelfmedicatiemodel het enige model is dat kan rekenen op empirische steun.

Gegeneraliseerde angststoornis

Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

² Zie Vieweg e.a. (2006) voor een beknopt overzicht van de klinische kenmerken van PTSS, de pathofysiologie en de mogelijkheden van behandeling.

- Lieb e.a. (2005) hebben een samenvatting gemaakt van de Europese epidemiologische literatuur over gegeneraliseerde angststoornis, een van de meest voorkomende psychische stoornissen waar één op de vijftig volwassenen mee te maken heeft. De stoornis heeft ernstige consequenties voor het (sociaal) functioneren; de betrokkenen doen een groot beroep op de gezondheidszorg. Co-Morbiditeit van aan middelengebruik gerelateerde stoornissen (alcohol, nicotine, drugs) komt veelvuldig voor, alsook een combinatie met (bipolaire) depressie of paniekstoornis. Verder is er een hoge mate van somatische co-morbiditeit.
- Flint (2005) heeft een goed overzichtsartikel samengesteld over de epidemiologie, diagnose en de behandelmogelijkheden van gegeneraliseerde angststoornis bij oudere patiënten. Ook deze auteur wijst op de veel voorkomende combinatie met andere psychische stoornissen, in het bijzonder depressie.

Paniek, agorafobie en sociale angst

Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- Goodwin e.a. (2005) hebben een samenvatting gemaakt van de Europese epidemiologische literatuur over *paniekstoornis* en *agorafobie*. Deze stoornissen komen twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen en ontstaan over het algemeen in de adolescentie of het begin van de volwassenheid. De stoornissen treden vaak op in combinatie met andere angststoornissen, somatoforme, affectieve en aan middelengebruik gerelateerde stoornissen. Volgens Goodwin e.a. komt een ‘zuivere’ paniekstoornis, zonder co-morbiditeit, zelden voor. Zelfs subklinische niveaus van paniekstoornis - aanvallen van paniek - kunnen al ernstige psychische gevolgen hebben en gerelateerd zijn aan co-morbiditeit. Er is sprake van een aanzienlijke onderdiagnose in weerwil van het feit dat de betrokkenen een hoge zorgconsumptie hebben en chronisch gehandicapt zijn.
- *Sociale angst* komt veelvuldig voor bij personen met een aan middelengebruik gerelateerde stoornis en omgekeerd. Book e.a. (2006) wijzen erop dat sociale angst³ veelal begint in midden van de tienerjaren wanneer interpersoonlijke relaties en attitudes gevormd worden - dezelfde periode waarin de eerste ervaringen worden opgedaan met het gebruik van middelen als alcohol, drugs en tabak. Neurobiologische bruggen tussen sociale angststoornis en afhankelijkheid van middelen worden gevormd door de neurotransmitters dopamine en in mindere mate GABA.
- Fehm e.a. (2005) hebben een samenvatting gemaakt van de Europese epidemiologische literatuur over *sociale angst* (sociale fobie). Uit de gegevens blijkt dat deze stoornis vooral bij jongeren optreedt, en vaker bij vrouwen dan bij mannen. De gegevens lieten verder zien dat de stoornis een duurzaam karakter heeft, opmerkelijk vaak gerelateerd is aan andere psychische stoornissen (waaronder misbruik van middelen) en ernstige beperkingen en handicaps tot gevolg heeft. Co-Morbiditeit is bij sociale angst eerder regel dan uitzondering, en er is het eerste bewijs dat de co-morbide stoornissen (zoals depressie) oorzakelijk gerelateerd zijn aan sociale angst. Een aanwijzing voor oorzakelijkheid is de dosis-respons-relatie tussen sociale fobie en daaropvolgende depressie.

³ Stein e.a. (2004) hebben een overzicht gemaakt literatuur over de onderscheidende dimensies van het sociale angstspectrum.

- Westenberg en Liebowitz (2004) hebben een overzicht gemaakt van kennis over de epidemiologie en de behandeling van *paniekstoornis* en *sociale angststoornis*. Epidemiologisch onderzoek laat zien dat co-morbiditeit met andere psychische stoornissen vaak optreedt. Misbruik van middelen komt bij 10% tot 20% van de personen met aan paniek gerelateerde angststoornissen voor. De auteurs wijzen er op dat de aanwezigheid van afhankelijkheid van alcohol of drugs de aanwezigheid van een sociale angst of paniekstoornis kan maskeren (alcohol kan gebruikt worden als vorm van zelfmedicatie om nervositeit voorafgaande aan sociale situaties te maskeren).
- Morris e.a. (2005) hebben een uitgebreide analyse gemaakt van de uitkomsten van epidemiologische gegevens met het oog op de vraag hoe *sociale angststoornis* en stoornissen gerelateerd aan alcoholgebruik aan elkaar gerelateerd zijn: is er sprake van causaliteit of directionaliteit in deze relatie? Zijn er modererende variabelen, zoals geslacht of verwachtingen ten aanzien van alcohol, in het spel? Verder stellen zij zich de vraag of de gangbare praktijk waarin de behandeling van de alcoholproblematiek aan de behandeling van de co-morbide angststoornis vooraf gaat effectiever is dan andere strategieën.

Co- en multimorbiditeit

Angst en depressie

Angststoornissen komen veelvuldig voor in combinatie met andere stoornissen - praktijkrichtlijnen die daar niet uitgebreid op in gaan (wat eerder regel dan uitzondering is) lopen daarmee het risico de plank mis te slaan. In het bijzonder angst en depressie vormen een veel voorkomende combinatie. Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- Belzer en Schneier (2004) hebben een overzicht gemaakt van de epidemiologie, diagnostiek en behandeling van de co-morbiditeit van angst- en depressieve stoornissen.⁴ In het geval beide stoornissen optreden is door de bank genomen de angststoornis primair, alhoewel dat niet noodzakelijk impliceert dat de angst de depressie heeft veroorzaakt. De bevinding dat ernstiger vormen van sociale angst en meer actieve, in tegenstelling tot sociale angst in remissie, beide vaker geassocieerd zijn aan de ontwikkeling van een depressie ondersteunt, aldus Belzer en Schneier, de hypothese van een causale relatie.
- Co-morbiditeit van angst en depressie komt het meest voor (60% tot 90%) bij patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis. De combinatie komt in het bijzonder voor bij ouderen, en gaat veelal samen met ernstige somatische klachten en slechter sociaal functioneren (DeVane e.a., 2005).
- Haynes e.a. (2005) zijn in een longitudinale follow-up studie nagegaan in hoeverre de consumptie van alcohol een risico vormt voor angst en depressie. Op basis van hun gegevens konden ze daarover geen conclusies trekken. Wel bleek dat abstinentie gerelateerd was aan een lager risico.

⁴ Ook Pollack (2005) heeft een overzicht gemaakt van de epidemiologie en de behandeling van de co-morbiditeit van angst en depressie.

- Pirkola e.a. (2006) leidden uit de gegevens van een Fins bevolkingsonderzoek af dat co-morbide sociale fobie en dysthemie hindernissen vormen voor herstel bij mensen die afhankelijk zijn van alcohol. De aanwezigheid van deze stoornissen verklaard met andere woorden waarom sommige personen met alcoholafhankelijkheid niet in staat zijn te herstellen.
- Sbrana e.a. (2005) bespreken het zelfmedicatiemodel dat stelt dat een psychische stoornis aan het optreden van middelengebruik of -misbruik vooraf is gegaan. Het model wordt gesteund door onderzoek dat aantoonde dat angststoornissen en depressie inderdaad bij een aanzienlijk aantal patiënten (als een risicofactor) aan middelengebruik gerelateerde stoornissen vooraf zijn gegaan. Het gebruik wordt gemotiveerd om negatieve affecten te verlichten, maar belangrijker is de vraag waarom zij daarmee doorgaan wanneer zij zich van de negatieve gevolgen ervan bewust worden. Suggesties hiervoor zijn de volgende: het gebruik is intrinsiek belonend en leidt daardoor tot verslaving; patiënten met psychische problemen leiden een ongunstig leven en gaan daarom door met het behandelen van hun symptomen met deze verslavende middelen; het gebruik verbetert de sociale banden wat vooral voordelen biedt aan mensen met een grote sociale angst en gebrekkige sociale vaardigheden (Sbrana e.a., 2005).

Multimorbiditeit

Helaas is de werkelijkheid nog complexer dan een 'eenvoudige' combinatie tussen twee stoornissen. Castel e.a. (2006) hebben een interessante analyse gemaakt van de veel voorkomende overlap van psychische symptomen. Naar hun mening is de aandacht voor de prevalentie en de gevolgen van het optreden van veelvoudige psychische stoornissen in combinatie met veelvoudige aan het gebruik van middelen gerelateerde stoornissen - multimorbiditeit - onder de maat. Dit heeft uiteraard negatieve consequenties voor de gekozen behandelstrategie, de prognose en het behandelresultaat. Onderzoek onder de bevolking als populaties van patiënten wijst uit dat multimorbiditeit veel voorkomt. Castel e.a. menen dat de literatuur de opvatting steunt dat multimorbiditeit kan dienen als een indicator voor de ernst van de stoornis en/of de cumulatieve last van de veelvoudige ziekte-ervaringen samenvat. De bestaande behandelaanbevelingen doen helaas zelden recht aan deze complexe situatie, ook niet als daarin sprake is van (dyadische) co-morbiditeit.

In hun onderzoek onder bijna 3000 patiënten in ambulante behandelprogramma's was in 68.6% van de gevallen sprake van een combinatie van psychische (depressie, gedragsstoornis, angststoornissen) en aan middelengebruik gerelateerde problematiek. Toch karakteriseerde de dyadische benadering de omstandigheden onvoldoende: combinaties van meerdere vormen van middelengebruik en/of combinaties van meerdere psychische stoornissen treden veelvuldig op. Combinaties van psychische stoornissen hebben vooral betrekking op angst en depressie. Multimorbiditeit bleek gerelateerd te zijn aan sociale variabelen, zoals sociale steun en werkloosheid. Opmerkelijk is overigens dat de onderzoekers vaststelden dat multimorbiditeit positief gerelateerd is aan behandeling: de betrokken patiënten hadden minder sociale contacten, maar onderhielden wel meer behandelcontacten en bleven vaker trouw aan de hulpverlening. De onderzoekers leidden hieruit af dat mensen met ernstiger problemen (i.h.b. Afhankelijkheid van alcohol of drugs én meerdere psychische stoornissen) meer gemotiveerd zijn voor behandeling (Castel e.a., 2006).

DEEL II - BEHANDELING VAN CO-MORBIDITEIT

In dit tweede deel van dit rapport staan gegevens over de behandeling van angststoornissen in combinatie met stoornissen die aan het gebruik van middelen gerelateerd zijn. In het algemeen geldt dat er weinig bekend is over bewezen effectieve interventies bij patiënten met angst en co-morbide verslaving.

Achtereenvolgens worden hieronder de volgende onderwerpen behandeld. Allereerst wordt ingegaan op de beschikbaarheid van assessmentmethoden voor (aspecten die gerelateerd zijn aan) angststoornissen. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van enkele recent gepubliceerde en gezaghebbende overzichten van *evidence-based* en *best practice* richtlijnen voor de behandeling van angststoornissen in combinatie met afhankelijkheid en misbruik van middelen. Daarna volgen paragrafen over farmacotherapie en specifieke thema's die de kennis in de eerder besproken behandeladviezen nader uitlichten en/of toelichten.

Assessment

Wat de behandeling van alcoholafhankelijkheid bij angststoornissen betreft geldt dat, omdat angst een kenmerk is van alcoholonthouding, een goede beoordeling van de angststoornis pas mogelijk is na de ontwenningperiode. Zijn er vervolgens voldoende instrumenten voor assessment beschikbaar?

Antony en Rowa (2005) hebben een buitengewoon interessant overzicht gegeven van (de achtergronden van) op evidentie gebaseerde assessmentmethoden van angststoornissen bij volwassenen. Ze raden aan om bij de selectie van een geschikte - evidence-based - behandeling niet te zeer op DSM-IV diagnoses te leunen. Patiënten met angststoornissen hebben veelal veelvoudige problemen, terwijl bewezen werkzame en effectieve behandelingen meestal slechts op één diagnostische categorie gericht zijn. Verder komt het vaak voor dat de kenmerken van patiënten vaak niet geheel beantwoorden aan de volledige symptoomcriteria van de DSM IV - in behandelrichtlijnen ontbreken veelal aanwijzingen wat in zo'n situatie het beste gedaan kan worden. Deze auteurs trekken dan ook het huidige - op stoornissen georiënteerde - behandelparadigma in twijfel. Het dwingt tot de ontwikkeling van veel omvattende behandelstrategieën opdat alle mogelijke aspecten van de stoornis behandeld kunnen worden (ook als ze niet relevant zijn voor een bepaalde patiënt). En tegelijkertijd kan het er toe leiden dat de toepassing van behandelstrategieën bij patiënten die daar baat bij zouden kunnen hebben wordt veronachtzaamd, omdat zij niet de stoornis hebben waarvoor de strategie is ontwikkeld. Wanneer de nadruk op diagnostische categorieën wordt gerelativeerd zou dat meer flexibiliteit geven om behandeltechnisch om te gaan met de grote heterogeniteit van de aan angst gerelateerde problemen van patiënten, waaronder ook de omvangrijke co-morbiditeit tussen bijvoorbeeld angststoornissen en depressie.

Antony en Rowa maken duidelijk dat terwijl het doel van behandeling weinig misverstanden oplevert (symptomen verlichten) het doel of functie van assessment veel complexer is. Als dit diffuus ligt, is het lastig, zo niet onmogelijk om tot wetenschappelijke uitspraken over evidentie te spreken. De beantwoording van de vraag naar de evidentie van een assessmentinstrument of -strategie kan met andere woorden

alleen in relatie tot een vooraf nader gespecificeerd doel. Naast het doel een patiënt na afloop te behandelen zijn er echter nog veel andere functies verbonden aan assessment.

Antony en Rowa noemen de volgende gebieden waarvoor assessment bij angststoornissen van belang is: diagnostische kenmerken, angstcues, vermijdingsgedrag, dwangmatig en overbeschermend gedrag, fysieke symptomen en responsen, vaardigheidstekorten, ernstige problemen en functionele beperkingen, de ontwikkeling en het beloop van de problematiek, hulpverleningsgeschiedenis, gezinsfactoren, medische en gezondheidszaken, bijkomende problemen en co-morbiditeit, en mate van inzicht. Nog lang niet op alle gebieden zijn er gestandaardiseerde metingen mogelijk - bij afwezigheid daarvan moeten klinici nog hun toevlucht zoeken bij ongestructureerde interviews of andere niet-gestandaardiseerde instrumenten.

Behandelaanbevelingen

Deze paragraaf geeft overzichten van de behandelaanwijzingen van de British Association of Pharmacology, het National Comorbidity Project (Australië) en van Health Canada. Voordat daarmee wordt begonnen volgen allereerst de uitkomsten van een recent gepubliceerde analyse van behandelrichtlijnen over de behandeling van angststoornissen in combinatie met een aan middelengebruik gerelateerde stoornissen.

Beperkingen van eerder gepubliceerde aanbevelingen

Watkins e.a. (2005) hebben een fraaie analyse gemaakt van tussen 1990 en 2002 gepubliceerde aanbevelingen voor patiënten met een affectieve of angststoornis gecombineerd met een aan middelenmisbruik gerelateerde stoornis. De auteurs hebben de volgende problemen gesignaleerd:

- De aanbevelingen ontberen specificiteit.
- De aanbevelingen lopen achter de bestaande praktijk aan.
- Sommige aanbevelingen reflecteren onenigheid over belangrijke details.
- Aanbevelingen in diagnosespecifieke richtlijnen zijn niet specifiek toepasbaar voor patiënten met co-morbide stoornissen.
- De empirische evidentie mist voor de meeste aanbevelingen.

In het algemeen kan het volgende worden gesteld: het enorme aantal van mogelijke combinaties van stoornissen brengt met zich mee dat het onwaarschijnlijk is dat er ooit voldoende gegevens over werkzaamheid van behandelingen beschikbaar zullen zijn voor de meeste combinaties van stoornissen.

De in de hierna volgende paragrafen samengevatte praktijkrichtlijnen maakten geen deel uit van de analyse van Watkins e.a.

Evidence-based aanbevelingen van de British Association for Pharmacology (BAP)

In de onderstaande box staan de aanbevelingen van de BAP (Lingford-Hughes e.a., 2004) over de behandeling van angst in combinatie met misbruik of afhankelijkheid van alcohol. De richtlijnen zijn ontwikkeld conform de regels van de evidence-based medicine, wat

inhoudt dat er strenge eisen zijn gesteld ten aanzien van het onderliggende materiaal - hoe strenger deze eisen, hoe minder krachtig uiteraard de daarop gebaseerde aanbevelingen kunnen worden gedaan. In de onderstaande aanbevelingen wordt alleen ingegaan op de combinatie met alcohol.

Aanbevelingen BAP
<p>Angst met alcoholmisbruik en afhankelijkheid</p> <ul style="list-style-type: none">• Patiënten moeten eerst een alcohol detoxificatie ondergaan (S)• Buspiron heeft geen verbetering laten zien in angst of alcohol uitkomsten en wordt niet aanbevolen (B)• Bij patiënten die angstig zijn en misbruik maken van alcohol wordt een SSRI antidepressivum als eerste keus farmacotherapie aanbevolen; een beoordeling door een gespecialiseerde verslavingsinstelling wordt aanbevolen voorafgaande aan een benzodiazepine om de angst te behandelen (B) <p>B = Direct gebaseerd op categorie II evidentie of een geëxtrapoleerde aanbeveling op basis van categorie I evidentie</p> <p>S = Standaardzorg.</p>

In de onderstaande box staat een overzicht van de uitkomsten en de evidentieniveaus waarop de BAP deze aanbevelingen heeft gebaseerd.

	Farmacologische behandeling	Psychosociale behandeling	Eviden- -tie
			Far Psy
Alcohol	<p>Buspiron: - matige en wisselende uitkomsten t.a.v. drinken en/of angst (gegeneraliseerde angst / geen panische angst of hoge angstniveaus (Malcolm e.a., 1992; Tollefson e.a., 1992; Kranzler e.a., 1994; Fawcett e.a., 2000); - geen verbetering in drinkpatroon bij niet-angstige personen (Malec e.a., 1996)</p> <p>Paroxetine: superieur voor behandeling sociale fobie bij patiënten met alcoholisme; weinig consistente effecten op drinkgedrag (Randall e.a., 2001a)</p> <p>Benzodiazepinen: mogelijk effectief bij minder ernstige alcoholafhankelijkheid (Ciraulo e.a., 1988; Ciraulo & Nace, 2000; Posternak & Mueller, 2001)</p>	<p>CGT: CGT specifiek gericht op alcoholafhankelijkheid is superieur t.o.v. CGT voor drinken + angst (Randall e.a., 2001b)</p> <p>CGT is voor vrouwen met sociale angst superieur t.o.v. 12-stappenprogramma in bereiken abstinentie (Randall e.a., 2000)</p> <p>12-stappenprogramma is voor mannen met sociale angst superieur t.o.v. CGT in bereiken abstinentie (Randall e.a., 2000)</p>	<p>Ib</p> <p>Ia</p> <p>Ib</p> <p>III</p> <p>Ib</p> <p>Ib</p> <p>Ib</p>

Best practice volgens het National Comorbidity Project (Australië)

In de onderstaande boxen staan best practice aanbevelingen voor de behandeling van angststoornissen in combinatie met misbruik of afhankelijkheid van middelen van het Australische National Comorbidity Project (Holmwood, 2003).

Angststoornissen en misbruik of afhankelijkheid van cannabis / hallucinogenen

- Vanwege het angstveroorzakende effect van cannabis bij sommige patiënten moet hun worden geadviseerd het gebruik te stoppen of te minderen zodat hun angstsymptomen beter kunnen worden onderzocht. Vaak resulteert dit in een algehele reductie van de angstsymptomen.
- Wanneer de angstsymptomen pas optraden na de start met cannabis of een andere hallucinogeen is de angst waarschijnlijk een secundair verschijnsel en is stoppen geïndiceerd.
- Wanneer de patiënt cannabis of een ander hallucinogeen heeft gebruikt om zichzelf te behandelen is een geschikte angstspecifieke CGT of farmacologische behandeling duidelijk geïndiceerd.
- Hoewel ongewenste effecten zijn gerapporteerd wanneer een SSRI tezamen met cannabis wordt gebruikt, is het risico waarschijnlijk klein. Patiënten moeten hierover worden voorgelicht.
- Patiënten moeten voorgelicht worden over de voortekenen van het serotoninesyndroom wanneer SSRI's worden gebruikt terwijl de patiënt tevens cannabis gebruikt.

Angststoornissen en misbruik of afhankelijkheid van alcohol

- Ongeacht de etiologie en de vraag wat er eerst was is de combinatie van een angststoornis en alcoholafhankelijkheid problematisch omdat ze elkaar verergeren.
- Vroegtijdige diagnose en gedragsmatige behandeling van de angststoornis is geïndiceerd. Het onderzoek naar het alcoholgebruik moet tegelijkertijd plaatsvinden en zo nodig vindt detoxificatie plaats.
- De farmacologische behandeling van de angststoornis met een SSRI, nefazodon of venlafaxine is geïndiceerd wanneer een op het gedrag gerichte therapie niet mogelijk of succesvol is.
- Specifieke anti-craving therapieën zoals naltrexon of acamprosaat kunnen mogelijk bruikbaar zijn bij deze patiëntengroep.

N.B.: de verkoop van nefazodon is in Nederland gestaakt.

Angststoornissen en misbruik of afhankelijkheid van opiaten

- De snel fluctuerende bloedspiegels van heroïne kunnen angststoornissen verergeren als gevolg van onthoudingsverschijnselen bij lage spiegels. Daarom moeten patiënten aangemoedigd worden hun gebruik te verminderen en zo mogelijk te stoppen.
- Een methadon- of buprenorfine-onderhoudsprogramma verbetert de gezondheid en moet aangemoedigd / aangeboden worden.
- Als medicatie voor de behandeling van de angststoornis geïndiceerd is heeft een niet-sederende medicatie (SSRI's, venlafaxine) de voorkeur.
- Wanneer langdurend gebruik van een benzodiazepine is geïndiceerd moet dit plaatsvinden op basis van een behandelcontract (afhankelijk van de geldende regels vindt registratie plaats en is bepaald dat slechts één arts het middel voorschrijft).
- Overwogen moet worden om benzodiazepinen tezamen met methadon of buprenorfine dagelijks te verstrekken.

Angststoornissen en misbruik of afhankelijkheid van stimulantia

- Het verminderen van of het stoppen met gebruik van stimulantia is de eerste stap in de behandeling. Het draagt er toe bij dat beter kan worden beoordeeld wat de relatieve effecten zijn van de stimulant op het optreden van angstsymptomen ten opzichte van de effecten van de angststoornis zelf.
- Benzodiazepinen kunnen behulpzaam zijn bij de behandeling van acute onthouding of acuut opkomende symptomen, maar de doseringen moeten snel teruggebracht worden.
- Wanneer het gebruik van benzodiazepinen is geminimaliseerd of gestopt kan een op het gedrag gerichte behandeling effectief zijn.
- Met cognitieve therapie kan al eerder een begin worden gemaakt mits de patiënt niet acuut onder invloed is van stimulantia of benzodiazepinen.
- Als stimulantia worden gebruikt als zelfmedicatie voor sociale fobie kan een lage dosis van een benzodiazepine gebruikt worden om deelname aan een groepstherapie te ondersteunen.
- SSRI's (in geval de theoretische risico's voor het serotoninesyndroom in combinatie met stimulantia geaccepteerd worden) kunnen zeer effectief zijn voor diverse angststoornissen in geval CGT niet succesvol of geschikt is.
- Citalopram en sertraline hebben de minste cytochroom P₄₅₀ gemedieerde farmacologische interacties, maar alle SSRI's zijn potentiële uitlokkers van het serotoninesyndroom bij patiënten die cocaïne en MDMA gebruiken.

Angststoornissen en misbruik of afhankelijkheid van benzodiazepinen

- Het gebruik van benzodiazepinen moet worden teruggebracht of gestopt. Dit kan in enkele weken of maanden geleidelijk en veilig plaatsvinden. Er moet een behandelprogramma zijn gemaakt waar de patiënt mee heeft ingestemd.
- Afhankelijk van de geldende regelgeving kan de patiënt een formulier ondertekenen waarmee toestemming wordt gegeven voor registratie en informatieoverdracht aan de hoofdbehandelaar.
- De hulp van de apotheek of een familielid kan van grote waarde zijn om te verzekeren dat het medicijn dagelijks wordt verstrekt.
- Wanneer de dosering van de benzodiazepine is geminimaliseerd kan de patiënt deelnemen aan CGT. Gedragsgerichte therapie met desensitisatie is alleen effectief als de patiënt zich angstig voelt gedurende de blootstelling. Daarom moet de benzodiazepine dosering geminimaliseerd worden. In het algemeen moeten kortwerkende benzodiazepinen vervangen worden door benzodiazepinen met een langere halfwaardetijd en moeten de doses in enkele weken of maanden geleidelijk teruggebracht worden.
- Met specifieke anxiolytische medicatie zoals SSRI's kan worden begonnen wanneer de patiënt nog benzodiazepinen gebruikt.
- Citalopram en sertraline zijn de SSRI's met de minste kans op cytochroom P450 gemedieerde farmacologische interacties.

Best practice volgens Health Canada

Ook Health Canada (2002) heeft best practice aanbevelingen gedaan voor de behandeling van deze vorm van co-morbiditeit, zie de onderstaande box.

Angststoornissen en misbruik of afhankelijkheid van middelen

- Een geïntegreerde behandeling / begeleiding wordt aanbevolen.
- In dat kader – en met uitzondering van posttraumatische stressstoornis – is het aanbevolen dat de planning en uitvoering van interventies gericht op het gebruik van middelen en de angststoornis na elkaar verlopen (te beginnen met het middelenmisbruik). Continue beoordeling is vereist, en aanpassing van het behandelplan is nodig als blijkt dat er geen verbetering in de angstklachten optreden nadat een verbetering in de verslavingsstoornis is opgetreden.
- Voor posttraumatische stressstoornis is een geïntegreerde benadering aanbevolen die tegelijkertijd aandacht geeft aan de posttraumatische stoornis als aan het middelenmisbruik.
- De meeste steun voor de behandeling van co-morbiditeit, inclusief posttraumatische stoornis, is er voor cognitieve gedragstherapie.

Farmacotherapie

Farmacologische behandeling van angststoornissen

Historisch gezien zijn de benzodiazepinen de belangrijkste middelen voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis; tegenwoordig worden deze middelen terughoudend gebruikt vanwege de kans op tolerantie en de ontwikkeling van angst als gevolg van de onthouding van het middel. Tegenwoordig zijn SSRI's (serotonine-inhibitor) en SNRI's (serotonine- en noradrenaline-inhibitor) de meest aangewezen middelen. Ook buspiron (serotonine-1A-agonist) is effectief voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. Voor de behandeling van obsessief-compulsieve stoornis, sociale fobie, paniek stoornis en PTSS zijn de SSRI's ook eerste keus - vroeger waren dat de TCA's en de MAO-remmers). Benzodiazepines worden slechts geadviseerd voor de eerste fase van de behandeling omdat de werking van de SSRI's vertraagd is (Hesler e.a., 2006).

In de onderstaande tabel van Belzer en Schneier (2004) staat een overzicht van de werking van antidepressiva bij angststoornissen.⁵

⁵ Ballenger en Tylee (2003, p. 92-105) hebben een handzaam overzicht gemaakt van de medicijnen die worden gebruikt voor de behandeling van angststoornissen. Het overzicht geeft per middel aan: stofnaam, merknaam, verkrijgbaarheid (tablet, capsule, e.d.), beschikbare sterktes, bijzonderheden (indicaties, contra-indicaties e.d.) en bijeffecten.

	Panic Disorder	Social Anxiety Disorder	OCD	Generalized Anxiety Disorder	PTSD
SSRI/SNRIs					
Citalopram	++	+	++	++	+
Escitalopram	++	++	-	+++	-
Fluoxetine	+++	--	+++	-	++
Fluvoxamine	++	++	+++	-	+
Paroxetine	+++	+++	+++	+++	+++
Sertraline	+++	+++	+++	++	+++
Venlafaxine	++	+++	-	+++	+
Selected Other Antidepressants					
Bupropion	--	+	-	-	--
Clomipramine	++	+	+++	-	-
Imipramine (TCA)	++	--	--	++	++
Mirtazapine	+	+	-	+	++
Nefazodone	+	+	-	-	+
Phenelzine (MAOI)	++	++	--	-	++
+++ FDA-approved					
++ Positive placebo-controlled trial(s)					
+ Positive open trial(s) only					
- No data or mixed findings					
-- Negative open or placebo-controlled trial(s)					

Benzodiazepinen

Benzodiazepinen worden gebruikt voor de behandeling van angststoornissen, alhoewel niet geheel onomstreden. Benzodiazepinen worden zeker bij patiënten met angst, die ernstig afhankelijk zijn van alcohol, met antisociale persoonlijkheidsstoornis en/of misbruik maken van andere psychoactieve stoffen, afgeraden vanwege risico op misbruik en verslaving (Ciraulo e.a., 1997). DeVane e.a. (2005) wijzen op de risico's van de benzodiazepinen vanwege de bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, sedatie overdag en het risico van afhankelijkheid en het onthoudingsyndroom. Deze risico's treden volgens hen vooral op bij ouderen vanwege een vertraagd medicijnmetabolisme. Benzodiazepinen worden dan ook slechts geadviseerd te gebruiken gedurende de acute fase van de angst, om na twee tot vier weken over te gaan op een ander medicijn (zoals een antidepressivum).

O'Brien (2005) heeft een overzicht samengesteld over het gebruik, misbruik en het risico van afhankelijkheid van benzodiazepinen. Daarbij is het belangrijk fysieke afhankelijkheid duidelijk te onderscheiden van verslaving. O'Brien wijst er op dat mensen die verslaafd zijn aan benzodiazepinen, en deze middelen als 'drug' gebruiken, veelal ook (of in eerste instantie) aan andere middelen verslaafd zijn. Verslaving die ontstaat als gevolg van legitiem gebruik van benzodiazepinen als geneesmiddel komt weinig voor. Dit neemt niet weg dat een kenmerk van benzodiazepinen is dat het gebruik leidt tot fysieke aanpassing en daardoor tot onthoudingsverschijnselen wanneer de toediening abrupt wordt gestopt. Omdat angststoornissen een chronisch beloop hebben, en voor sommige patiënten benzodiazepinen soms onmisbaar zijn voor de behandeling, moet, aldus O'Brien een lage onderhoudsdosis niet worden verward met misbruik of verslaving.

Praktijkrichtlijnen van Minkoff

Minkoff (2005, zie ook 2001) heeft praktijkrichtlijnen opgesteld voor de behandeling van patiënten met een psychische stoornis plus afhankelijkheid of misbruik van middelen. Voor de behandeling van angststoornissen adviseert hij de volgende middelen: SSRIs, venlafaxine, buspirone, clonidine en eventueel stemmingsstabilisatoren zoals valproaat, carbamazepine, oxycarbamazepine, gabapentin en topiramaat; ook kunnen typische antipsychotica worden overwogen. Topiramaat is effectief voor de behandeling van nachtmerries en flashbacks bij PTSS. Afgeraden worden continu gebruik van benzodiazepinen, verslavende pijnstillers of aspecifieke sedativa of hypnotica. Overigens kunnen middelen met een verslavende potentie wel worden voorgeschreven bij patiënten bij wie gunstige werkingen niet gepaard gaan met ongewenste effecten. Voor de behandeling van bijkomende slaapproblemen worden niet-verslavende middelen, zoals trazodon, geadviseerd.

Overzicht farmacotherapie van Brady en Verduin⁶

Brady en Verduin (2005) hebben een zeer gedegen overzicht gemaakt van de literatuur over de farmacologische behandeling van patiënten die aan een stemmings- of angststoornis lijden en afhankelijk zijn of misbruik maken van middelen. Hieronder volgt een uitgebreide samenvatting van de gegevens over de farmacologische behandeling van angststoornissen.

Paniekstoornis

Co-morbide aan middelengebruik gerelateerde stoornissen (in het bijzonder alcohol) komen bijna 2,5 keer vaker voor bij patiënten met een paniekstoornis in vergelijking tot de algemene bevolking. Uit klinische studies blijkt evenwel een omvangrijke diagnostische variabiliteit - het heeft ermee te maken dat symptomen van paniek vaak optreden tijdens ontwenning en acute intoxicatie - het moment waarop de diagnose wordt gesteld maakt dus veel uit.

De paniekstoornis wordt behandeld met SSRI's, TCA's, MAO-remmers en benzodiazepinen:

- Antidepressiva (TCA's en SSRI's) moeten behoedzaam (beginnen met een lage dosis) worden gebruikt omdat deze middelen een initiële activering kunnen veroorzaken. Dit kan de symptomen van paniek verergeren en daardoor het risico van terugval in gebruik vergroten. Een ander probleem is dat deze middelen pas na 2 tot 6 weken hun maximale werking hebben bereikt - een risico voor terugval in de tussenliggende periode. Deze middelen zijn helaas niet systematisch onderzocht bij patiënten met aan middelengebruik gerelateerde stoornissen, dit neemt niet weg dat er aanwijzingen zijn dat SSRI's bij subgroepen een bescheiden effect hebben op de hoogte van de alcoholconsumptie. Omdat SSRI's veilig zijn en goed worden getolereerd zijn ze eerste keus in de behandeling van paniekstoornissen in combinatie met misbruik en afhankelijkheid van middelen.
- Benzodiazepinen zijn effectief om direct verlichting te geven bij symptomen van paniek en angst - het risico op misbruik beperkt helaas het gebruik bij mensen met aan middelen gerelateerde stoornissen, in ieder geval zolang nog geen stadium van onthouding is bereikt.

⁶ Voor de bronnen waarop Brady en Verduin zich baseren wordt verwezen naar het artikel.

- Stemningsstabilisatoren (valproaat en carbamazepine) zijn effectief voor de behandeling van paniekstoornis, vooral wanneer er sprake is van co-morbide gebruik van psychostimulantia.

Gegeneraliseerde angststoornis

De angstsymptomen van een gegeneraliseerde angststoornis komen overeen met de symptomen van een roes door het gebruik van stimulantia of symptomen die kenmerkend zijn voor de onthouding van alcohol, sedativa of hypnotica en opiaten. Dit bemoeilijkt uiteraard de mogelijkheid een goede diagnose te stellen, met als gevolg dat de schattingen van de prevalentie van gegeneraliseerde angststoornis onder klinische populaties sterk uiteenlopen.

De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis kan in het algemeen door SSRI's, TCA's, venlafaxine en stemmingsstabilisatoren. Het gebruik van benzodiazepinen is effectief maar de toepassing bij patiënten met co-morbide gebruik van middelen is omstreden.

Buspiron, een nonbenzodiazepin anxiolyticum en daardoor geen risico op misbruik, is effectief voor zowel de behandeling van angst en draagt (zij het niet eenduidig) bij aan de vermindering van het gebruik van middelen zoals alcohol. Brady en Verduin achten daarom buspiron een goede keus voor de behandeling van deze categorie co-morbide patiënten. Dat geldt ook voor venlafaxine of SSRI's, die bovendien als voordeel hebben dat ze bijdragen aan de vermindering van de alcoholconsumptie.

Sociale angststoornis⁷

Zoals bekend gaan sociale angst en alcoholmisbruik en -afhankelijkheid hand in hand. Bij het gebruik of misbruik van drugs is dit verband minder goed onderzocht, maar mogelijk ook duidelijk aanwezig. Vroege opsporing is belangrijk om de kans op herstel te vergroten - de sociale angst kan een drempel vormen om een verbintenis aan te gaan met een hulpverlener. De diagnose van sociale angst wordt vaak over het hoofd gezien. Brady en Verduin geven overigens aan dat de abstinentieperiode alvorens een diagnose kan worden gesteld niet lang hoeft te duren. De reden daarvoor is dat de vrees voor sociale situaties geen kenmerk is van het middelengebruik of de onthouding daarvan.

In het algemeen worden (ir)reversibele MAO-remmers, SSRI's en benzodiazepinen toegepast. Er is nog weinig bekend over de behandeling van sociale angststoornis in combinatie met aan middelengebruik gerelateerde stoornissen.

Paroxetine (SSRI) is werkzaam voor de behandeling van ' ongecompliceerde' sociale angststoornis, maar er zijn aanwijzingen dat het ook gunstige effecten laat zien op het

⁷ Ook Muller e.a. (2005) hebben een overzicht gemaakt van actuele behandeladviezen met betrekking tot sociale angststoornis. Benzodiazepinen raden zij af in het geval er tegelijkertijd sprake is van alcoholmisbruik. MAO-remmers worden in zo'n geval eveneens afgeraden vanwege het potentiële gevaar op ongewenste interacties tussen de alcohol en het medicijn.

alcoholgebruik.⁸ De SSRI's gabapentin en venlafaxine zijn volgens Brady en Verduin eerste keus. De werkzaamheid van venlafaxine (eveneens een SSRI), bupropion, ondansetron en buspiron is minder goed onderzocht.

Wanneer benzodiazepinen worden gebruikt is een zorgvuldige monitoring vereist, en dient het slechts toegediend te worden bij de verlichting van symptomen of ter overbrugging van een aanstaande behandeling met een SSRI.

Obsessief-compulsieve stoornis

De obsessief-compulsieve stoornis komt in combinatie met andere psychische stoornissen voor, maar treedt minder vaak samen met aan middelen gerelateerde stoornissen op, wanneer we dat vergelijken met de andere angststoornissen.

Obsessief-compulsieve stoornis wordt behandeld met serotonerge medicatie (zoals het TCA clomipramine of SSRI's) maar hoe het effect daarvan is wanneer er ook sprake is van afhankelijkheid of misbruik van middelen is niet bekend. Vanwege ongunstige effecten van clomipramine in het geval een patiënt zich in een ontwenningfase van alcohol of benzodiazepinen bevindt, of door mogelijk toxische interacties met alcohol, stimulantia en stoffen die remmend werken op het centraal zenuwstelsel, hebben SSRI's de eerste voorkeur.

Posttraumatische stressstoornis (PTSS)

PTSS is van de stoornissen die het meest samen met aan middelen gerelateerde stoornissen optreden. TCA's en MAO-remmers zijn werkzaam gebleken in het beheersen van de opdringerige en depressieve symptomen die gelieerd zijn aan deze stoornis. De SSRI's (sertraline, fluoxetine, en paroxetine) zijn effectief voor de behandeling van PTSS. De stemmingsstabilisator lamotrigine is verder werkzaam gebleken voor de behandeling van 'ongecompliceerde' PTSS. Tot slot zijn er aanwijzingen dat carbamazepine, bètablokkers, clonidine, benzodiazepinen en ook lithium toegepast kunnen worden voor de behandeling van PTSS.

Helaas geldt ook hier dat onderzoek naar de behandeling van PTSS in combinatie met aan middelengebruik gerelateerde stoornissen nog niet is verricht. Sertraline heeft mogelijk enig effect op het alcoholgebruik (Brady e.a., 2003).

Specifieke thema's

In deze laatste paragraaf wordt ingegaan op een aantal aanvullingen op de voorgaande teksten. De vorige paragraaf over de farmacotherapeutische behandeling laat zien dat er ondanks de vele tekortkomingen die er aan kleven er toch onderzoek wordt gedaan dat het vermelden waard is. Helaas is de onderzoeksliteratuur naar de psychosociale

⁸ Brady en Verduin verwijzen hier naar een klein RCT van Randall e.a. (2001b) waarin het effect van paroxetine bij patiënten met alcoholproblemen en sociale angst werd getest. Het SSRI bleek bruikbaar om zowel de alcoholconsumptie te verlagen alsook verbetering aan te brengen in de sociale angststoornis (gemeten met de Liebowitz Social Anxiety Scale). Dit RCT is reeds vermeld in de tabel met studie waarop de BAP haar aanbevelingen heeft gebaseerd.

behandeling⁹ van angststoornissen in combinatie met aan middelengebruik gerelateerde stoornissen nóg schaarser. Uitzonderingen, waaronder studies in Nederland uitgevoerd en die onder leiding van de Amerikaanse onderzoekster Najavits zijn uitgevoerd verdienen het (mede) daarom vermeld te worden.

Angst en alcohol

De Nederlandse onderzoekster Schadé (2003a) heeft, in samenwerking met collega's, een promotieonderzoek verricht naar de behandeling van mensen met alcoholverslaving met een co-morbide fobische stoornis. De centrale onderzoeksvraag was of de behandeling van fobische stoornissen bij verslaafden aan alcohol tot minder terugval in het alcoholgebruik zou leiden. Enkele uitkomsten van deze onderzoeksgroep zijn de volgende:

- Schadé e.a. (2004) konden in een klinisch-epidemiologisch onderzoek geen bewijs vinden dat alcoholverslaafden met fobische stoornissen een behandeling voor hun angstklachten nodig hebben om terugval in alcoholmisbruik te voorkomen; dit laat volgens de onderzoekers onverlet dat medicatie en mogelijk CGT bij deze patiënten de angstsymptomen kunnen reduceren.
- Marquenie e.a. (2006) deden een klinisch-epidemiologische studie die erop gericht was vast te stellen of uitkomsten met betrekking tot alcoholgebruik ongunstiger zouden zijn wanneer er sprake was van een co-morbide fobische stoornis. De onderzoekers concludeerden dat de gedachte, dat alcoholafhankelijke patiënten met een co-morbide angststoornis een grotere kans hebben om terug te vallen in het gebruik, ongegrond is.
- Schadé e.a. (2005) testten in een RCT bij patiënten met alcoholafhankelijkheid en co-morbide angststoornis of de toevoeging van een behandeling voor de angststoornis effect had op de mate waarin - na de behandeling van het alcoholprobleem - terugval in alcoholgebruik plaatsvond. De onderzoekers concludeerden dat de toegevoegde behandeling voor angst (CGT plus eventueel een SSRI) significant had bijgedragen aan de verbetering van de angstsymptomen. Op de terugval in alcoholgebruik had de extra interventie geen significant gunstig effect. Niettemin hadden de patiënten die voor beide stoornissen behandeld waren significant minder zware drinkdagen en was er bovendien een 'trend' naar meer abstinentie bij follow-up.
- In een RCT gingen Schadé e.a (2003b) bij alcoholafhankelijke mannelijke patiënten met co-morbide angst na wat voorspellers zijn voor een gunstig behandelresultaat. De onderzoekers stelden vast dat deze patiënten het meest profiteerden van CGT wanneer hun afhankelijkheid van alcohol na hun 25^e startte, ze werk hadden én hun algemene psychopathologie minder ernstig was. Een en ander liet onverlet dat óók patiënten met

9 In dit verband is het zinvol er op te wijzen dat de kennis over psychosociale behandelingen van angststoornissen mogelijk kan bijdragen aan de behandelingsstrategie van aan misbruik en afhankelijkheid van middelen gerelateerde stoornissen. Otto e.a. (2005) hebben voorgesteld om in de behandeling van verslavingsstoornissen gebruik te maken van behandelstrategieën die ontwikkeld zijn voor mensen met een paniekstoornis. Daarmee is het volgens hen wellicht mogelijk het verband tussen relevante cues en het aan middelengebruik gerelateerde gedrag te verzwakken. Dat bevordert de respons op de behandeling en vermindert de werking van cues die terugval in de hand werken. Technieken die hierbij belangrijk kunnen zijn betreffen: emotionele blootstelling om emotionele acceptatie te bevorderen en de selectie van meer adaptieve responsen ten opzichte van interne cues met betrekking tot het gebruik van middelen.

zeer ernstige alcoholverslaving van deze psychosociale behandeling voor hun angststoornis konden profiteren.

PTSS

Er is relatief veel kennis beschikbaar over de behandeling van de psychosociale behandeling (al of niet in combinatie met medicatie) van PTSS en afhankelijkheid en misbruik van middelen. Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- Sher (2006) benadrukt in zijn overzicht van de literatuur over alcoholisme en suïcidaal gedrag de noodzaak van het behandelen van zowel alcoholisme als PTSS in het geval deze stoornissen bij patiënten tegelijkertijd optreden. Wanneer de PTSS-symptomen onbehandeld blijven kunnen tijdens of na detoxificatie en ontwenning belastende PTSS-symptomen opnieuw optreden of zelfs een ernstiger vorm aannemen, wat terugkeer tot het alcoholgebruik voorspelt. Naast SSRI's wordt cognitieve gedragstherapie vaak aanbevolen voor de behandeling van deze patiënten; als herinneringen aan het trauma cues vormen voor hernieuwd alcoholgebruik is het zinvol de betrokkenen copingvaardigheden te leren in reactie op deze cues.
- Najavits (z.j.) heeft de veelbelovende cognitief gedragstherapeutische behandelstrategie *Seeking Safety* (2002 en 2003; zie ook www.seekingsafety.org) ontwikkeld voor personen (i.h.b. vrouwen) die naast een posttraumatische stressstoornis misbruik maken van alcohol of drugs. De methode is goed empirisch getest in een individuele en groepsmodaliteit¹⁰ en bij verschillende doelgroepen. De gunstige behandelresultaten hadden zowel op de psychiatrische symptomen betrekking alsook op het middelenmisbruik; de therapietrouw was eveneens als de patiënttevredenheid gunstig. De BAP (Lingford-Hughes e.a., 2004) heeft geen aandacht besteed aan Seeking Safety. Het protocol wordt nog volop getest. Inmiddels zijn verschillende (R)CT's gehouden. Deze resulteerden in steun voor deze methode: minder misbruik van middelen en daaraan gerelateerde problemen én verbeteringen op verschillende psychiatrische uitkomstmaten. De volgende studies geven steun aan Seeking Safety: Vrouwen in ambulante setting (Najavits e.a., 1998), vrouwen in de gevangenis (Zlotnick e.a., 2003), vrouwen woonachtig in steden met lage inkomens (Hien e.a., 2004), oudere, thuisloze vrouwen (Desai e.a., under review), adolescente meisjes (Najavits e.a., in press), vrouwen met co-morbide stoornissen (Morrissey e.a., 2005), vrouwen in een ambulante GGZ-instelling (Holdcraft & Comtois, 2002), bejaarde mannen en vrouwen (Cook e.a., in press), mannen in een ambulante behandelsetting (Najavits e.a., 1995) en vrouwen in een ambulante behandelsetting (Mcnelis-Domingos, 2004).

Angst en depressie

Zoals al eerder is aangegeven gaan angst en depressie vaak samen. Heeft dat invloed op de behandeling van co-morbide gebruik van middelen? Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- Burns e.a. (2005) zijn in een prospectief onderzoek nagegaan hoe angst en depressie van invloed zijn op de behandelresultaten van patiënten met alcoholproblemen. De onderzoekers stelden vast dat de aanwezigheid van co-morbiditeit voorspelt dat

10 Weiss e.a. (2004) hebben een overzicht gemaakt van de literatuur over de groepsbehandeling van aan middelen gerelateerde stoornissen. In het algemeen zijn er geen of nauwelijks verschillen in de werkzaamheid tussen individuele en groepsbehandelingen gevonden.

patiënten ernstiger problemen hebben en zwaarder drinken. Na drie maanden waren alle patiënten significant vooruitgegaan (minder problemen, minder drinken), maar de co-morbide groep scoorde nog steeds ongunstiger ten opzichte van de groep met alleen een alcoholprobleem.

- Charney e.a. (2005) stelden in een prospectieve studie vast, dat co-morbide depressie of angst symptomen van angst bij de intake een klein maar significant voorspellend effect hebben op de behandeling van verslaving (naast en bovenop factoren als duur van de behandeling en de ernst van de verslaving bij aanmelding). Het is zeker zo dat na een periode van onthouding de overige psychische problemen afnemen in ernst, maar ze blijven wel bestaan. De aan de psychische stoornissen gerelateerde symptomen belemmeren de behandelrelatie en verhinderen duurzame onthouding van middelengebruik. Richtlijnen adviseren met de diagnose en de daarop volgende behandeling van angst of depressie te beginnen als de patiënt vier weken abtinent is, maar in een ambulante conditie duurt het lang voordat zo'n periode zich heeft voorgedaan.

Kinderen en adolescenten

Het is ook belangrijk om na te gaan in hoeverre angst bij kinderen en adolescenten, voor zover deze samengaat met misbruik van middelen, het beste kan worden behandeld. Enkele uitkomsten van recent onderzoek zijn de volgende:

- De toestand van de patiënt, in het bijzonder de aanwezigheid van co-morbiditeit en/of problemen in verband met het gebruik van middelen, kan in ongunstige zin sterk van invloed zijn op de trouw aan de behandelingsvoorschriften (Herbeck e.a., 2005). Wanneer bij adolescenten een psychische stoornis samen oploopt met misbruik van middelen vormt dat een hoog risico dat de problemen op latere leeftijd voortduren en zelfs verergeren, zodat een behandelstrategie die de therapietrouw verhoogt zeer kosteneffectief is (Montoya, 2006).
- Scott e.a. (2005) hebben recent een overzicht gemaakt van het beperkte aantal gecontroleerde onderzoeken met betrekking tot de (farmacologische en/of psychosociale) behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten.
- Reinblatt e.a. (2005) hebben een uitgebreid overzicht gemaakt van de kennis over farmacologische behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten. In dat verband raden ze het gebruik van benzodiazepinen af vanwege het risico dat afhankelijkheid kan optreden en omdat er betere alternatieven voorhanden zijn.
- Cornelius e.a. (2005) hebben een overzicht gemaakt van de behandeling van co-morbiditeit (druggebruik; psychische stoornissen) van adolescenten met aan alcoholgebruik gerelateerde stoornissen. In het algemeen zijn er voor deze categorie co-morbide patiënten geen bewezen effectieve behandelstrategieën beschikbaar. Ook al komen angststoornissen bij kinderen en adolescenten veelvuldig voor - goed uitgevoerde studies die gericht zijn op de behandeling van angststoornissen bij deze leeftijdsgroep zijn zeer schaars, en in het geheel niet uitgevoerd waar het de behandeling van de combinatie van alcoholproblematiek in combinatie met angststoornissen betreft. Dit geldt zowel voor farmacotherapie als psychosociale behandeling (psychotherapie).

Literatuur

- Andlin-Sobocki, P. & Wittchen, H.U. (2005). Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 12, Suppl 1, 39-44.
- Antony, M.M. & Rowa, K. (2005). Evidence-based assessment of anxiety disorders in adults. *Psychol Assess*, 17, 256-266.
- Arcelus, J. & Vostanis, P. (2005). Psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry*, 18, 429-434.
- Ballenger, J.C. & Tylee, A. (2003). *Rapid reference to anxiety*. Londen: Mosby.
- Belzer, K. & Schneier, F.R. (2004). Comorbidity of anxiety and depressive disorders: issues in conceptualization, assessment, and treatment. *J Psychiatr Pract*, 10, 296-306.
- Book, S.W. & Myrick, H. The diagnosis and treatment of substance abuse/ dependence and co-Occurring social anxiety disorder. *Psychiatric Times*, 25, 1, via website.
- Brady, K.T. & Verduin, M.L. (2005). Pharmacotherapy of comorbid mood, anxiety, and substance use disorders. *Subst Use Misuse*, 40, 2021-2041.
- Brady, K.T., Sonne, S., Killeen, T., Simpson, K.N., Randall, C., Back, S.E. & Anton, R.F. (2003). Sertraline in comorbid PTSD/alcohol dependence. Poster Abstracts of Papers, 26th Annual Scientific meeting of the Research Society on Alcoholism, Ft. Lauderdale, FL, June 21-25, 2003; Diamond, I. Ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 845: 146A.
- Brown, R.A., Lejuez, C.W., Kahler, C.W., Strong, D.R. & Zvolensky, M.J. (2005). Distress tolerance and early smoking lapse. *Clin Psychol Rev*, 25, 713-733.
- Buckner, J.D., Schmidt, N.B., Bobadilla, L. & Taylor, J. (2005). Social anxiety and problematic cannabis use: Evaluating the moderating role of stress reactivity and perceived coping. *Behaviour Research and Therapy*, In Press, Corrected Proof, Available online 5 October 2005.
- Burns, L., Teesson, M. O'Neill, K. (2005). The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. *Addiction*, 100, 787-796.
- Castel, S., Rush, B., Urbanoski, K. & Toneatto, T. (2006). Overlap of clusters of psychiatric symptoms among clients of a comprehensive addiction treatment service. *Psychol Addict Behav*, 20, 28-35.
- Charney, D.A., Palacios-Boix, J., Negrete, J.C., Dobkin, P.L. & Gill, K.J. (2005). Association between concurrent depression and anxiety and six-month outcome of addiction treatment. *Psychiatr Serv*, 56, 927-933.
- Ciraulo, D., Sands, B. & Shader, R. (1988). Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry*, 145, 1501-1506.
- Ciraulo, D.A. & Nace, E.P. (2000). Benzodiazepine treatment of anxiety or insomnia in

substance abuse patients. *Am J Addict*, 9, 276-279.

Ciraulo, D.A., Barnhill, J.G., Ciraulo, A.M., Sarid-Segal, O., Knapp, C., Greenblatt, D.J. & Shader, R.I. (1997). Alterations in pharmacodynamics of anxiolytics in abstinent alcoholic men: subjective responses, abuse liability, and electroencephalographic effects of alprazolam, diazepam, and buspirone. *J Clin Pharmacol*, 37, 64-73.

Cook, J.M., Walser, R.D., Kane, V., Ruzek, J. I. & Woody, G. (in press). Dissemination and feasibility of a cognitive-behavioral treatment for substance use disorders and posttraumatic stress disorder in the Veterans Administration. *Journal of Psychoactive Drugs*.

Cornelius, J.R., Clark, D.B., Bukstein, O.G. & Salloum, I.M. (2005). Treatment of co-occurring alcohol, drug, and psychiatric disorders. *Recent Dev Alcohol*, 17, 349-365.

Desai, R.A. & Rosenheck, R.A. (under review). Effectiveness of treatment for homeless female veterans with psychiatric and/or substance abuse disorders: Impact of "Seeking Safety" and residential treatment On one-year clinical outcomes.

Devane, C.L., Chiao, E., Franklin, M. & Kruep, E.J. (2005). Anxiety disorders in the 21st century: status, challenges, opportunities, and comorbidity with depression. *Am J Manag Care*, 11, S344-353.

Fawcett, J., Kravitz, H., McGuire, M., Easton, M., Ross, J., Pisani, V., Fogg, L., Clark, D., Whitney, M., Kravitz, G., Javaid, J. & Teas, G. (2000). Pharmacological treatment for alcoholism, revisiting lithium and considering buspirone. *Alcohol Clin Exp Res*, 24, 666-674.

Fehm, L., Pelissolo, A., Furmark, T. & Wittchen, H.U. (2005). Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15, 453-462.

Flint, A.J. (2005). Generalised anxiety disorder in elderly patients : epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging*, 22, 101-114.

Goodwin, R.D., Faravelli, C., Rosi, S., Cosci, F., Truglia, E., de Graaf, R. & Wittchen, H.U. (2005). The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15, 435-443.

Haynes, J.C., Farrell, M., Singleton, N., Meltzer, H., Araya, R., Lewis, G. & Wiles, N.J. (2005). Alcohol consumption as a risk factor for anxiety and depression: results from the longitudinal follow-up of the National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry*, 187, 544-551.

Health Canada (2002). *Best practices. Concurrent mental health and substance use disorders*. Ottawa: Health Canada.

Hensler, J.G. (2006). Serotonergic modulation of the limbic system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30 203-214

Herbeck, D.M., Fitek, D.J., Svikis, D.S., Montoya, I.D., Marcus, S.C. & West, J.C. (2005). Treatment compliance in patients with comorbid psychiatric and substance use disorders.

Am J Addict, 14, 195-207.

Hien, D., Cohen, L. & Campbell, A. (2005). Is traumatic stress a vulnerability factor for women with substance use disorders? *Clin Psychol Rev*, 25, 813-823.

Hien, D.A., Cohen, L.R., Litt, L.C., Miele, G.M. & Capstick, C. (2004). Promising empirically supported treatments for women with comorbid PTSD and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1426-1432.

Hintz, T. & Mann, K. (2005). Comorbidity in alcohol use disorders: focus on mood, anxiety and personality. In R. Stohler & W. Rössler (eds) *Dual diagnosis. The evolving conceptual framework*, 65-91. Bazel: Karger.

Holdcraft, L.C. & Comtois, K.A. (2002). Description of and preliminary data from a women's dual diagnosis Community mental health program. *Canadian Journal of Community Mental Health*, 21, 91-109.

Holmwood, C. (2003). *Comorbidity of mental disorders and substance use - A brief guide for the primary care clinician* (2003). Canberra: Commonwealth Department of Health and Ageing.

Kranzler, H., Burleson, J., Del Boca, F., Babor, T., Korner, P., Brown, J. & Bohn M (1994). Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 720-731.

Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (2003). *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen 2003. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen cliënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.

Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (2005). *Multidisciplinaire richtlijn Depressie 2005. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie*. Utrecht: Trimbos-instituut.

Lieb, R., Becker, E. & Altamura, C. (2005). The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15, 445-452.

Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Nutt, D.J.; British Association for Psychopharmacology (2004). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 18, 293-335.

Malcolm, R., Anton, R., Randall, C., Johnston, A., Brady, K. & Thevos, A. (1992). A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 16, 1007-1013.

Malec, E., Malec, T., Gagne, M. & Dongier, M. (1996). Buspirone in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 20, 307-312.

Marquenie, L.A., Schadé, A., Balkom, A.J. van, Koeter, M., Frenken, S., Brink, W. van den, Dyck, R. (2006). Comorbid phobic disorders do not influence outcome of alcohol dependence treatment. Results of a naturalistic follow-up study. *Alcohol Alcohol*, 41,

168-173.

Mcnelis-Domingos, A. (2004). *Cognitive behavioral skills training for persons with co-occurring posttraumatic stress disorder and substance abuse*. Thesis submitted for the degree of Master of Social Work, Southern Connecticut State University, New Haven, Connecticut, May, 2004.

Mental Health Foundation (2006). *Cheers? Understanding the relationship between alcohol and mental health*. London: The Mental Health Foundation.

Mills, K.L., Lynskey, M., Teesson, M., Ross, J. & Darke, S. (2005). Post-traumatic stress disorder among people with heroin dependence in the Australian treatment outcome study (ATOS): prevalence and correlates. *Drug Alcohol Depend*, 77, 243-249.

Minkoff, K. (2001). *Behavioral health recovery management service planning guidelines co-occurring psychiatric and substance disorders*. Fayette Companies, Peoria, IL; Chestnut Health Systems, Bloomington, IL; University of Chicago Center for Psychiatric Rehabilitation.

Minkoff, K. (2005). *Comprehensive Continuous Integrated System of Care (CCISC) - Psychopharmacology practice guidelines for individuals with co-occurring psychiatric and substance use disorders (COD)*. Acton.

Montoya, I.D. (2006). Treatment compliance in patients with co-occurring mental illness and substance abuse. *Psychiatric Times*, 25, 1, via website

Morris, E.P., Stewart, S.H. & Ham, L.S. (2005). The relationship between social anxiety disorder and alcohol use disorders: a critical review. *Clin Psychol Rev*, 25, 734-760.

Morrissey, J.P., Jackson, E.W., Ellis, A.R., Amaro, H., Brown, V.B. & Najavits, L.M. (2005). Twelve-month outcomes of trauma-informed interventions for women with co-occurring disorders. *Psychiatric Services*, 56, 1213-1222.

Muller, J.E., Koen, L., Seedat, S. & Stein, D.J. (2005). Social anxiety disorder: current treatment recommendations. *CNS Drugs*, 19, 377-391.

Najavits, L.M. (2002). *Seeking safety: a treatment manual for PTSD and substance abuse*. New York: Guilford Press.

Najavits, L.M. (2003). How to design an effective treatment outcome study. *J Gambl Stud*, 9, 317-337.

Najavits, L.M. (z.j.). *Implementing Seeking Safety therapy for PTSD and substance abuse: Clinical Guidelines*. Harvard Medical School / McLean Hospital.

Najavits, L.M., Gallop, R.J. & Weiss, R.D. (under review). Seeking Safety therapy for adolescents with PTSD and substance abuse: A randomized controlled trial.

Najavits, L.M., Schmitz, S., Gotthardt, S. & Weiss, R.D. (1995). Seeking Safety plus Exposure Therapy for Dual Diagnosis Men. *Journal of Psychoactive Drugs*, in press.

Najavits, L.M., Weiss, R.D., Shaw, S.R. & Muenz, L. (1998). "Seeking Safety": Outcome of a new cognitive-behavioral psychotherapy for women with posttraumatic stress disorder and substance dependence. *Journal of Traumatic Stress*, 11, 437-456.

O'Brien, C.P. (2005). Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*, 66, Suppl 2, 28-33.

Otto, M.W., Powers, M.B. & Fischmann, D. (2005). Emotional exposure in the treatment of substance use disorders: conceptual model, evidence, and future directions. *Clin Psychol Rev*, 25, 824-839.

Pirkola, S.P., Poikolainen, K. & Lonnqvist, J.K. (2006). Currently active and remitted alcohol dependence in a nationwide adult general population--results from the Finnish health 2000 study. *Alcohol Alcohol*, 41, 315-320.

Pollack, M.H. (2005). Comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*, 66, Suppl 8, 22-29.

Posternak, M.A. & Mueller, T.I. (2001). Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. *Am J Addict*, 10, 48-68.

Randall, C.L., Johnson, M.R., Thevos, A.K., Sonne, S.C., Thomas, S.E., Willard, S.L., Brady, K.T. & Davidson, J.R. (2001b). Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety*, 14, 255-262.

Randall, C.L., Thomas, S. & Thevos, A.K. (2001a). Concurrent alcoholism and social anxiety disorder: a first step toward developing effective treatments. *Alcohol Clin Exp Res*, 25, 210-220.

Randall, C.L., Thomas, S.E. & Thevos, A.K. (2000). Gender comparison in alcoholics with concurrent social phobia: implications for alcoholism treatment. *Am J Addict*, 9, 202-215.

Raphael, B., Wooding, S., Stevens, G. & Connor, J. (2005). Comorbidity: cannabis and complexity. *J Psychiatr Pract*, 11, 161-176.

Reinblatt, S.P. & Walkup, J.T. (2005). Psychopharmacologic treatment of pediatric anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 14, 877-908.

Reynolds, M., Mezey, G., Chapman, M., Wheeler, M., Drummond, C. & Baldacchino, A. (2005). Co-morbid post-traumatic stress disorder in a substance misusing clinical population. *Drug Alcohol Depend*, 77, 251-258.

Sbrana, A., Bizzarri, J.V., Rucci, P., Gonnelli, C., Doria, M.R., Spagnoli, S., Ravani, L., Raimondi, F., Dell'Osso, L. & Cassano, G.B. (2005). The spectrum of substance use in mood and anxiety disorders. *Compr Psychiatry*, 46, 6-13.

Schadé, A. (2003a). *The treatment of alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder*. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam.

Schadé, A., Marquenie, L.A., Balkom, A.J. van, Koeter, M.W., Beurs, E. de, Dyck, R. van & Brink, W. van den (2003b). Anxiety disorders: treatable regardless of the severity of comorbid alcohol dependence. In A. Schadé. *The treatment of alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder* (107-119). Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam.

Schadé, A., Marquenie, L.A., Balkom, A.J. van, Koeter, M.W., Beurs, E. de, Brink, W. van den & Dyck, R. van (2005). The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder: a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 29, 794-800.

Schadé, A., Marquenie, L.A., Balkom, A.J. van, Koeter, M.W., Beurs, E. de, Brink, W. van den & Dyck, R. van (2004). Alcohol-dependent patients with comorbid phobic disorders: a comparison between comorbid patients, pure alcohol-dependent and pure phobic patients. *Alcohol Alcohol*, 39, 241-246.

Scott, R.W., Mughelli, K. & Deas, D. (2005). An overview of controlled studies of anxiety disorders treatment in children and adolescents. *J Natl Med Assoc*, 97, 13-24.

Sher, L. (2006). Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand*, 113, 13-22.

Stein, D.J., Ono, Y., Tajima, O. & Muller, J.E. (2004). The social anxiety disorder spectrum. *J Clin Psychiatry*, 65, Suppl 14, 27-33.

Stel, J.C. van der (2006). *Evidence-based en best practice behandeling van co-morbiditeit: verslaving plus een psychische stoornis*. Den Haag: ZonMw.

Tollefson, G., Montague-Clouse, J. & Tollefson, S. (1992). Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone). *J Clin Psychopharmacol*, 12, 19-26.

Vieweg, W.V., Julius, D.A., Fernandez, A., Beatty-Brooks, M., Hettema, J.M. & Pandurangi, A.K. (2006). Posttraumatic stress disorder: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Am J Med*, 119, 383-390.

Watkins, K.E., Hunter, S.B., Burnam, M.A., Pincus, H.A. & Nicholson, G. (2005). Review of treatment recommendations for persons with a co-occurring affective or anxiety and substance use disorder. *Psychiatr Serv*, 56, 913-926.

Weiss, R.D., Jaffee, W.B., de Menil, V.P. & Cogley, C.B. (2004). Group therapy for substance use disorders: what do we know? *Harv Rev Psychiatry*, 12, 339-350.

Westenberg, H.G. & Liebowitz, M.R. (2004). Overview of panic and social anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*, 65, Suppl 14, 22-26.

Zlotnick, C., Najavits, L.M. & Rohsenow, D.J. (2003) A cognitive-behavioral treatment for incarcerated women with substance use disorder and posttraumatic stress disorder: Findings from a pilot study. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 25, 99-105.

Zvolensky, M.J., Feldner, M.T., Leen-Feldner, E.W. & McLeish, A.C. (2005). Smoking and panic attacks, panic disorder, and agoraphobia: a review of the empirical literature. *Clin.*

Psychol Rev, 25, 761-789.