

# De medicamenteuze behandeling van PTSS en een comorbide stoornis in alcoholgebruik: een systematische literatuurstudie

A. NEVEN, J. DE JONG, B.H. PIETERSE

**ACHTERGROND** Vaak komen een posttraumatische stressstoornis (PTSS) en een stoornis in alcoholgebruik gezamenlijk voor. Individuen bij wie deze combinatie van comorbiditeit voorkomt laten een gecompliceerder beloop zien en hebben een slechtere behandeluitkomst dan individuen die slechts een van de stoornissen hebben. Daarom is het van belang dat bekend is welke behandelingen effectief zijn bij patiënten met de combinatie PTSS en een stoornis in alcoholgebruik.

**DOEL** Nagaan wat de evidentie is van de medicamenteuze behandeling van PTSS en een stoornis in het gebruik van alcohol.

**METHODE** Een systematische literatuurstudie conform de PRISMA-richtlijn.

**RESULTATEN** Er werden 10 studies (9 gerandomiseerde gecontroleerde trials, RCT's) geïnccludeerd. Meerdere medicijnen zijn in slechts één of enkele RCT's onderzocht. Het meeste effect werd gezien van sertraline, naltrexon en disulfiram, alhoewel de resultaten beperkt en deels tegenstrijdig waren.

**CONCLUSIE** Vooralsnog is er weinig evidentie voor een duidelijke medicamenteuze voorkeur in de behandeling van PTSS en de stoornis in het gebruik van alcohol. Op basis van de huidige onderzoeken bestaat er, hoewel beperkt, de meeste evidentie voor de combinatie van naltrexon en sertraline of monotherapie met disulfiram. Verder onderzoek is noodzakelijk om deze dubbele diagnose adequaat te behandelen.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 692-701

**TREFWOORDEN** alcoholafhankelijkheid, alcoholverslaving, dubbele diagnose, medicatie, PTSS, trauma



ARTIKEL



Posttraumatische stressstoornis (PTSS) en een stoornis in alcoholgebruik komen vaak gezamenlijk voor. In de Nederlandse studie van Langeland e.a. (2002) komt naar voren dat een groot gedeelte van alcoholafhankelijke patiënten traumatische ervaringen heeft doorgemaakt. Bij bijna 20% blijkt sprake van PTSS volgens de DSM-III-R (APA 1980). Ralevski e.a. (2014) noemen in hun review een percentage van 30-59%. Daarnaast is bekend dat bij patiënten met PTSS vaak sprake is van een stoornis in het alcoholgebruik: dit percentage varieert van 28% bij vrouwen tot 52% bij mannen (Ralevski e.a. 2014). Er bestaan verschil-

lende theorieën over de hoge comorbiditeit tussen beide stoornissen. Eén ervan is de zelfmedicatie-theorie waarbij mensen drugs of alcohol gebruiken om PTSS-symptomen te onderdrukken (Hruska & Delahanty 2014). Een andere theorie is dat risicovol gedrag vanuit de verslaving het risico op het doormaken van een traumatische ervaring verhoogt (Resnick e.a. 2013). Uit onderzoek blijkt verder dat PTSS vaker voorafgaat aan een stoornis in het gebruik van middelen dan omgekeerd, dat PTSS en een stoornis in het gebruik van middelen beide vaak worden voorafgegaan door traumatische gebeurtenissen in de kindertijd en

dat er een genetische overlap is tussen beide stoornissen (Kessler e.a. 1995; Sartor e.a. 2011). Individuen bij wie deze combinatie van comorbiditeit voorkomt, laten een gecompliceerder beloop zien en hebben een slechtere behandeluitkomst dan individuen die slechts een van de stoornissen hebben (Flanagan e.a. 2016). Het is daarom van belang dat bekend is welke behandelingen effectief zijn bij patiënten met de combinatie PTSS en een stoornis in alcoholgebruik. Hoewel er verschillende *evidence-based* medicamenteuze behandelingen zijn gericht op één van beide stoornissen, is er nog beperkt onderzoek beschikbaar bij patiënten met beide stoornissen.

In dit overzichtsartikel gaan we na wat de evidentie is van de medicamenteuze behandeling van PTSS en een stoornis in het gebruik van alcohol. Daarnaast keken we of medicatie gericht op een van beide stoornissen effectief is en veilig kan worden voorgeschreven. Onderzoek naar de effectiviteit van psychotherapeutische behandelingen zonder toevoeging van medicatie valt buiten het bestek van dit artikel.

## METHODE

In augustus 2017 verrichtten wij een systematische literatuurstudie (conform de PRISMA-richtlijn) naar de effectiviteit van medicatie bij patiënten met PTSS en alcoholafhankelijkheid of-misbruik (DSM-IV), dan wel een stoornis in het gebruik van alcohol (DSM-5). Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en PsycINFO met de zoektermen ‘*alcohol-related disorders*’, ‘*alcoholic intoxication*’, ‘*alcoholism*’, ‘*binge drinking*’ en ‘*stress disorders, post-traumatic*’.

Twee auteurs (AN en JJ) bestudeerden onafhankelijk van elkaar titels en abstracts. Artikelen werden geëxcludeerd indien ze niet voldeden aan de vereiste doelgroep: patiënten met een combinatie van PTSS en een stoornis in het gebruik van alcohol. Verder werden alleen oorspronkelijke artikelen geïncludeerd waarin een medicamenteuze interventie werd onderzocht. Artikelen waarin zowel het effect van medicatie als van psychotherapie werd onderzocht, werden wel geïncludeerd; artikelen waarin alleen het effect van psychotherapie werd onderzocht, werden geëxcludeerd. In de referenties van reviews en geïncludeerde artikelen werden geen andere artikelen gevonden die aan de inclusiecriteria van dit onderzoek voldeden.

Dit leverde 28 artikelen op die full-text werden gelezen door alle auteurs, waarna er 18 afvielen (zie **FIGUUR 1**). In oktober 2018 werd de zoekstrategie herhaald, maar dit leverde geen nieuwe artikelen op. Artikelen waarvan alleen de samenvatting beschikbaar was, werden niet geïncludeerd, omdat de kwaliteit van de studies niet goed beoordeeld kon worden.

## AUTEURS

**ARJEN NEVEN**, psychiater, Centrum Dubbele Problematiek, Fivoor, opleider forensische stage, Fivoor, en lid van het Landelijke Expertise- en innovatiecentrum Dubbele Diagnose (LEDD).

**JOOP DE JONG**, psychiater, afd. Psychotrauma Haaglanden, PsyQ, en specialisme-leider Trauma en Dissociatie, ParnassiaGroep.

**BOUWE PIETERSE**, psychiater, Intensieve Behandeling Thuis en Centrum Autisme Haaglanden, ParnassiaGroep.

## CORRESPONDENTIEADRES

Arjen Neven, Mangostraat 5, 2552 KS Den Haag  
E-mail: a.neven@fivoor.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-4-2019.

## RESULTATEN

Er werden in totaal 10 studies geïncludeerd. In 3 studies was de medicatie gericht op zowel PTSS als op het alcoholgebruik, in 5 studies werd medicatie onderzocht primair gericht op PTSS en in 2 studies was de medicatie primair gericht op de stoornis in het alcoholgebruik (zie **TABEL 1**).

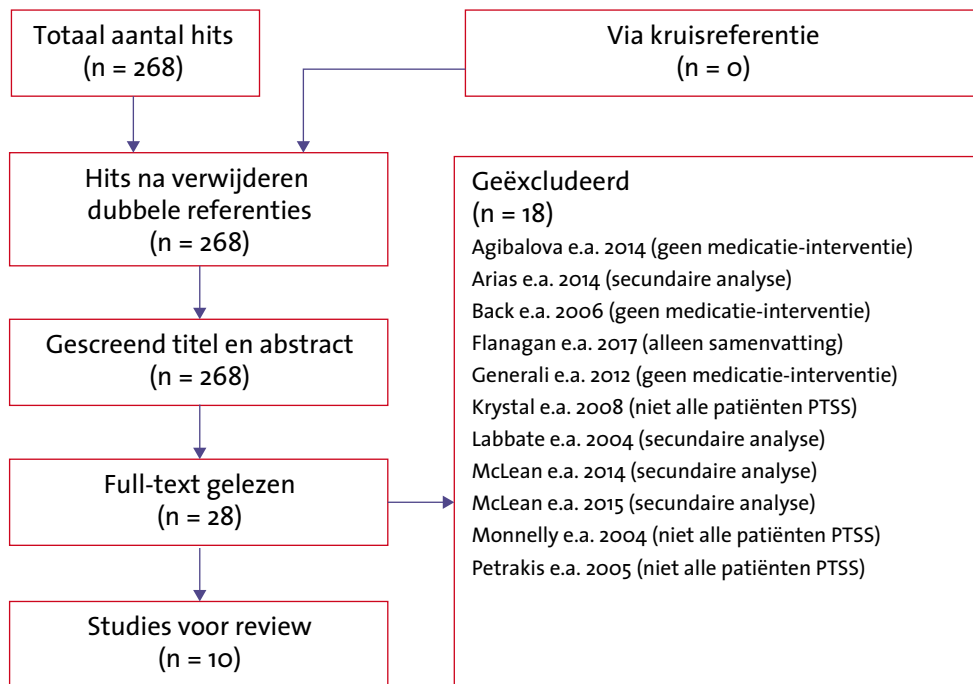
### Medicatie gericht op beide stoornissen

In drie studies werd medicatie onderzocht die gericht was op beide stoornissen.

Petrakis e.a. (2012) onderzochten 88 mannelijke veteranen, die dubbelblind werden gerandomiseerd in 4 groepen: 1. paroxetine en naltrexon; 2. paroxetine en placebo; 3. desipramine en naltrexon; 4. desipramine en placebo.

Er was een afname van de PTSS-symptomen gemeten met de *Clinician Administered PTSD Scale* (CAPS), maar deze afname was niet significant verschillend tussen de groepen. Desipramine gaf ten opzichte van paroxetine een significante afname van het aantal zware drinkdagen en de hoeveelheid alcoholgebruik. Naltrexon gaf alleen significant minder craving, gemeten met de *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS), desipramine of paroxetine maakte hierin geen verschil. Desipramine zorgde voor een significante afname van het gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GT). Patiënten in de desipraminegroep hadden vaker maag-darmproblemen dan patiënten in de paroxetinegroep. In een secundaire analyse bleek dat in de groep patiënten met een comorbide depressie (naast PTSS en een stoornis in alcoholgebruik) desipramine effectief was in het terugdringen van het alcoholgebruik, in tegenstelling

FIGUUR 1 PRISMA-stroomschema zoekstrategie



tot de groep zonder depressieve stoornis (Petrakis e.a. 2013).

Batki e.a. (2014) onderzochten gedurende 12 weken 30 veteranen. Patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor een flexibele dosis topiramaat tot 300 mg per dag (gemiddeld 286 mg) versus placebo. Het percentage drinkdagen en de *craving* (gemeten met de OCDS) namen beide significant af in de interventiegroep, in tegenstelling tot het aantal zware drinkdagen en de hoeveelheid alcoholgebruik per dag. De PTSS-symptomen in de topiramaatgroep (gemeten met de *PTSD Checklist; PCL*) namen af, echter niet significant ( $p = 0,100$ ). Er waren geen significante verschillen in de hoeveelheid bijwerkingen tussen beide groepen. Kwako e.a. (2015) onderzochten de neurokininereceptorantagonist aprepitant, een middel dat zowel op stress als op alcoholgerelateerd gedrag effect zou kunnen hebben. 53 patiënten met PTSS en alcoholafhankelijkheid werden dubbelblind gerandomiseerd voor aprepitant 125 mg versus placebo. De studie duurde 4 weken en werd uitgevoerd in een kliniek. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen.

### Medicatie gericht op PTSS

In drie studies werd het effect van sertraline onderzocht (Brady e.a. 1995; 2005; Hien e.a. 2015).

Brady e.a. (1995) onderzochten 9 patiënten die allen met sertraline (gemiddelde dosering 110,4 mg per dag) werden behandeld gedurende 12 weken. PTSS-symptomen gemeten

met de *Modified PTSD Symptom Scale (MPSS)* verminderden significant, evenals de hoeveelheid alcohol en het aantal dagen abstinentie. Bijwerkingen werden niet beschreven. In 2005 onderzochten Brady e.a. bij 94 patiënten het effect van sertraline. De patiënten, die zich konden aanmelden via de polikliniek of krantenadvertenties, werden dubbelblind gerandomiseerd voor sertraline 150 mg per dag of placebo en 12 weken gevolgd. Verschillende uitkomstmaten betreffende het alcoholgebruik en de CAPS waren niet significant verschillend. Uit een clusteranalyse blijkt dat patiënten met op vroegere leeftijd ontstane PTSS (gemiddeld 17,07 of 20,46 jaar in twee clusters vergeleken met het derde cluster 26,59 jaar) en weinig ernstige alcoholafhankelijkheid significant minder alcohol dronken na het gebruik van sertraline. Patiënten met ernstige alcoholafhankelijkheid en laat ontstane PTSS reageerden juist significant beter op placebo dan op sertraline. In de studie werd genoemd dat de medicatie goed werd getolereerd. Uit de secundaire analyse van deze studie door Back e.a. (2006) bleek dat de kans op respons van alcoholgebruik groter was als er respons was op de PTSS (vooral hyperarousal). Uit de secundaire analyse van Labbate e.a. (2004) bleek dat de respons niet afhankelijk was van angst- of depressieve klachten.

Hien e.a. (2015) onderzochten het effect van 12 sessies 'seeking safety' (een gedragstherapie gericht op PTSS en alcoholverslaving) en sertraline bij een groep van 69 patiënten, die zich via de polikliniek of krantenadvertenties

hadden aangemeld. Alle patiënten kregen ‘seeking safety’ en werden gerandomiseerd voor sertraline 200 mg per dag of placebo. De interventie duurde 12 weken en de follow-upduur was 12 maanden. Na 12 weken werd de medicatie afgebouwd, echter, degenen met respons kregen de mogelijkheid de medicatie voort te zetten. Onduidelijk was welk percentage hiervan gebruikmaakte.

De CAPS was significant meer (16,15 punten) afgenomen in de sertralinegroep. Ook na 6 en 12 maanden was er nog een significant verschil tussen beide groepen. Gedurende de gehele studie waren er geen significante verschillen in alcoholgebruik tussen beide groepen. Er was geen verschil in effect van sertraline tussen vroeg en laat ontstaan van het alcoholgebruik. Er werden geen mededelingen gedaan over bijwerkingen.

In twee studies werd het effect van prazosine bestudeerd (Simpson e.a. 2015; Petrakis e.a. 2016).

In het onderzoek van Simpson e.a. (2015) werden 30 poliklinische patiënten met PTSS en alcoholafhankelijkheid gerandomiseerd voor prazosine (totaal 16 mg per dag in 3 doses) of placebo en werden 6 weken gevolgd. Zowel het percentage drinkdagen, het percentage zware drinkdagen als de alcoholconsumptie per week namen significant af in de prazosinegroep. Daarentegen waren er geen verschillen tussen beide groepen in PTSS-symptomen. Moeheid kwam als bijwerking vaker voor in de prazosinegroep.

Petrakis e.a. (2016) onderzochten 69 veteranen die poliklinisch werden behandeld. Ze werden gerandomiseerd voor 16 mg prazosine of placebo en 13 weken gevolgd. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen in PTSS-symptomen en alcoholgebruik. In de prazosinegroep waren drie patiënten met bijwerkingen: één patiënt collabeerde en er waren twee valincidenten.

### Medicatie gericht op de stoornis in het alcoholgebruik

In de studies van Petrakis e.a. (2006) en Foa e.a. (2013) werd naltrexon onderzocht. In de studie van Petrakis e.a. (2006) werd bij veteranen het effect van naltrexon vergeleken met dat van disulfiram. In deze studie werden 93 patiënten gerandomiseerd voor disulfiram of geen medicatie, en voor naltrexon of placebo, hetgeen niet geblindeerd werd uitgevoerd. Na randomisatie ontstonden vier groepen: 1. disulfiram en naltrexon; 2. disulfiram en placebo; 3. monotherapie naltrexon; 4. enkel placebo. De combinatie van naltrexon met disulfiram was niet significant effectiever op alcoholgebruik dan naltrexon of disulfiram alleen. Voor de PTSS-symptomen gold dat disulfiram een significante afname van de totaalscore en de *hyperarousalscore* op de CAPS had vergeleken met naltrexon. Patiënten die disulfiram of naltrexon kregen hadden minder herbelevingen ten opzichte van de combinatiegroep. Patiënten die de

combinatiebehandeling kregen, hadden meer cardiale en seksuele bijwerkingen ten opzichte van disulfiram of naltrexon alleen.

Foa e.a. (2013) includeerden 165 veteranen, die werden gerandomiseerd in de volgende 4 groepen: 1. exposure en naltrexon 100 mg dagelijks; 2. exposure en placebo; 3. ondersteunende gesprekken en naltrexon 100 mg dagelijks; 4. ondersteunende gesprekken en placebo.

De exposurebehandeling werd 18 weken gegeven. De studie duurde 24 weken met daarna 28 weken follow-up. De groepen die 24 weken naltrexon kregen, hadden een lager percentage drinkdagen en minder craving (gemeten met de *Penn Alcohol Craving Scale (PACS)*) dan placebo. Er was geen verschil in PTSS-symptomen gemeten met het *PTSS Symptom Scale-Interview (PSS-I)*. Aan het einde van de follow-up had alleen de groep naltrexon met exposure minder alcohol gedronken ten opzichte van de andere groepen.

Er werden twee relevante secundaire analyses van deze studie verricht. McLean e.a. (2015) concludeerden dat verbeteringen betreffende PTSS-symptomen secundair waren aan een vermindering van alcoholgebruik bij patiënten in de exposure-naltrexongroep. In de studie van Zandberg e.a. (2016b) werd geconcludeerd dat de patiënten met een langere duur van het alcoholgebruik beter reageerden op naltrexon.

### DISCUSSIE

In ons onderzoek includeerden wij 10 studies (9 RCT's) waarbij het effect van medicatie is geanalyseerd bij patiënten met zowel PTSS als een stoornis in het gebruik van alcohol. Veelal werd het onderzoek bij (mannelijke) oorlogsveteranen uitgevoerd; genderverschillen in effectiviteit werden in geen van de studies onderzocht. Direct valt op dat een veelheid aan medicijnen is onderzocht. In 3 studies werd sertraline geanalyseerd, in 3 studies naltrexon, in 2 studies prazosine, in één studie desipramine, in één studie paroxetine, in één studie disulfiram en in één studie topiramaat. In totaal werden 727 patiënten onderzocht (uitersten 9-165), maar per middel levert dit een beperkte hoeveelheid onderzochte patiënten op.

Op basis van de geïncludeerde studies zouden we kunnen concluderen dat sertraline effectief is in combinatie met ‘seeking safety’ bij patiënten met primair ontstane PTSS en later ontstane alcoholafhankelijkheid (Brady e.a. 2005; Hien e.a. 2015) en mogelijk ook als monotherapie. In één studie kwam naar voren dat sertraline effectief is bij patiënten met op vroegere leeftijd ontstane PTSS en weinig ernstige alcoholafhankelijkheid (Brady e.a. 2005). Bij ernstige of vroegontstane alcoholafhankelijkheid was placebo juist effectiever. Dit sluit aan bij eerder onderzoek waarbij het effect van SSRI's op depressie bij vroeg ontstane alcoholafhankelijkheid zelfs een verslechtering in het alcohol-

**TABEL 1** Beschrijving van de geïncludeerde studies

1ste auteur jaar	Opzet	Niveau evidence	N	Populatie	Interventie	Duur
Brady 1995	Open label	C	9	– PTSS – Alcoholafhankelijkheid	– Sertraline 50-200 mg	12 w
Brady 2005	RCT	A2	94	– Alcoholafhankelijkheid – PTSS – via kranten en polikliniek voor verslaving	– Sertraline 150 mg – Placebo	12 w
Petrakis 2006	RCT	A2	93	– Alcoholafhankelijkheid – PTSS – Poliklinische centra voor veteranen	– Naltrexon (50 mg) – Placebo – Disulfiram (250 mg) en naltrexon (50 mg) – Disulfiram (250 mg) en placebo	12 w
Petrakis 2012	RCT	A2	88	– Alcoholafhankelijkheid – PTSS – Veteranen	– Paroxetine 40 mg + naltrexon 50 mg – Paroxetine 40 mg + placebo – Desipramine 200 mg + naltrexon 50 mg – Desipramine 200 mg + placebo	12 w
Foa 2013	RCT, eenzijdig geblindeerd	B	165	– PTSS – Alcoholafhankelijkheid	– Verlengde exposure + naltrexon (100 mg/dag) – Verlengde exposure + placebo – Steunende gesprekken + naltrexon (100 mg/ dag) – Steunende gesprekken + placebo	24 w + 28 w follow-up
Batki 2014	RCT	B	30	– PTSS – Alcoholafhankelijkheid – Veteranen	– Topiramaat flexibele dosis tot 300 mg – Placebo	12 w
Kwako 2015	RCT	B	53	– PTSS – Alcoholafhankelijkheid	– Aprepitant 125 mg – Placebo	4 w
Hien 2015	RCT	B	69	– PTSS – Alcoholafhankelijkheid of -misbruik; – advertenties en polikliniek	– Sertraline 200 mg – Placebo	12 w + 1 j follow-up
Simpson 2015	RCT	B	30	– PTSS – Alcoholafhankelijkheid	– Prazosine 2 dd 4 mg en 1 dd 8 mg – Placebo	6 w
Petrakis 2016	RCT	A2	96	Veteranen met alcohol-afhankelijkheid en PTSS	– Prazosine 16 mg – Placebo	13 w

AUQ: Alcohol Usage Questionnaire; CAPS: Clinician-Administered PTSD Scale; GGT: Gamma-glutamyltransferase; MPSS: Modified PTSD Symptom Scale; OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale; PACS: Penn Alcohol Craving Scale; PCL: PTSD Checklist; PSS-I: PTSD Symptom Scale – Interview; PSQ-I: Pittsburgh Sleep Quality Index; TLFB: time line follow back.

Primaire uitkomst

Meet-  
instrumenten

Uitkomsten

<ul style="list-style-type: none"> <li>- PTSS-symptomen</li> <li>- alcoholgebruik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MPSS</li> <li>- TLFB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 44,2 → 16,7; p &lt; 0,001</li> <li>- eenheden per maand: 117,0 → 18,4; p &lt; 0,0005</li> <li>- dagen abstinente: 11,3 → 24,0; p &lt; 0,01</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholgebruik</li> <li>- PTSS-symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TLFB</li> <li>- CAPS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage drinkdagen: 23,0% vs. 20,4% NS</li> <li>Gemiddeld drankgebruik: 2,0 vs. 1,4 NS</li> <li>Zware drinkdagen: 10,4 vs. 8,9 NS</li> <li>F = 2,68 sertraline = placebo (p = 0,08)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholgebruik</li> <li>- Craving</li> <li>- PTSS-symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TLFB</li> <li>- GGT</li> <li>- OCDS</li> <li>- CAPS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dagen abstinente: disulfiram of naltrexon &gt; placebo F = 6,10 (p = 0,01)</li> <li>- Zware drinkdagen: disulfiram of naltrexon &gt; placebo F = 3,92 (p = 0,05)</li> <li>- NS</li> <li>- Craving: disulfiram &gt; naltrexon &gt; placebo z = 2,38 (p = 0,02)</li> <li>- Totaal: disulfiram &gt; naltrexon z = -1,99 (p = 0,05)</li> <li>- Hyperarousal: disulfiram &gt; naltrexon z = -2,02 (p = 0,04)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholgebruik</li> <li>- PTSS-symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CAPS</li> <li>- TLFB</li> <li>- OCDS</li> <li>- GGT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NS</li> <li>- Zware drinkdagen: desipramine &gt; paroxetine F = 7,22 (p = 0,009); naltrexon = placebo</li> <li>- Alcoholgebruik per dag: desipramine &gt; paroxetine F = 5,04 (p = 0,027); naltrexon = placebo</li> <li>- Craving: naltrexon &gt; placebo F = 6,87 (p = 0,0001); desipramine = paroxetine</li> <li>- Desipramine &gt; paroxetine F = 5,08 (p = 0,02); naltrexon = placebo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholconsumptie</li> <li>- PTSS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TLFB</li> <li>- PACS</li> <li>- PSS-I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Percentage drinkdagen: naltrexon &gt; placebo, gem. verschil 7,93% (p = 0,008)</li> <li>- naltrexon &gt; placebo, gem. verschil 3,14 (p = 0,008)</li> <li>- Naltrexon = placebo (p = 0,70)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholgebruik</li> <li>- PTSS-symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TLFB</li> <li>- PCL</li> <li>- OCDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Drinkdagen: 19,5% vs. 39,7% (p = 0,036)</li> <li>- Zware drinkdagen: 11,1% vs. 16,8% (p = 0,342)</li> <li>- Alcoholgebruik per dag: 1,9 vs. 4,8 (p = 0,057)</li> <li>- 42,3 vs. 49,0 (p = 0,100)</li> <li>- Craving: 5,53 vs. 11,08 (p = 0,025)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholgebruik</li> <li>- PTSS-symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CAPS</li> <li>- AUQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aprepitant = placebo</li> <li>- Craving: aprepitant = placebo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholgebruik</li> <li>- PTSS-symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CAPS</li> <li>- TLFB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschil -16,15 (p = 0,04)</li> <li>- Zware drinkdagen: 3,13 → 1,05 vs. 2,89 → 0,48 NS</li> <li>- Drankgebruik 7,03 → 2,45 vs. 6,89 → 1,40 NS</li> <li>- Abstinente: 9,40 → 45,50 vs. 10,80 → 60,00 NS</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholgebruik</li> <li>- PTSS-symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geen</li> <li>- PSS-I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Percentage drinkdagen: 73,4 → 18,1 vs. 59,7 → 49,3 (p &lt; 0,05)</li> <li>- Percentage zware drinkdagen: 67,6 → 3,7 vs. 50,6 → 27,4 (p &lt; 0,05)</li> <li>- Drankgebruik per week: 80,3 → 7,9 vs. 50,0 → 27,0 (p &lt; 0,05)</li> <li>- 2,7 → 2,5 vs. 3,7 → 3,1 (NS)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- PTSS-symptomen</li> <li>- Slaapstoornissen</li> <li>- Alcoholgebruik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CAPS</li> <li>- PSQI</li> <li>- TLFB</li> <li>- OCDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- F = 1,72 (p = 0,16)</li> <li>- F = 0,62 (p = 0,60)</li> <li>- Drinkdagen: F = 0,29 (p = 0,59)</li> <li>- Zware drinkdagen: F = 0,20 (p = 0,65)</li> <li>- Drankgebruik per dag: F = 1,36 (p = 0,25)</li> <li>- Craving: F = 1,89 (p = 0,05)</li> </ul>

gebruik laat zien (Dundon e.a. 2004). De vraag is of dit ook geldt voor PTSS. Verder gaf de andere onderzochte SSRI, paroxetine, geen verbetering ten opzichte van desipramine op PTSS-symptomen.

Voor zowel naltrexon als disulfiram geldt dat er aanwijzingen zijn voor effect op alcoholgebruik en voor disulfiram ook op PTSS-symptomen, maar de evidentie is zeer beperkt. Voor prazosine en topiramaat gold dat er in één studie effect werd gevonden op alcoholgebruik (Batki e.a. 2014; Simpson e.a. 2015).

### Beperkingen

De grootste beperking van ons literatuuroverzicht is dat er veel heterogeniteit is tussen de verschillende onderzoeken. Er werden verschillende interventies onderzocht bij relatief weinig patiënten (veelal mannelijke veteranen), waardoor we geen verregaande conclusies per middel konden trekken. Ook werden verschillende meetinstrumenten gebruikt. Daarnaast waren er verschillende inclusiecriteria. In totaal zijn 8 medicijnen onderzocht in slechts 10 onderzoeken. De heterogeniteit van alle studies bemoeilijkt het maken van een goede vergelijking en het toetsen van de onderzoekshypothese.

### Betekenis voor de praktijk

Uit dit overzichtsartikel blijkt dat er zeer weinig literatuur is over welk medicijn effectief is bij de dubbele diagnose PTSS en een stoornis in het gebruik van alcohol. Het meeste effect op een afname van PTSS-symptomen werd gezien van sertraline gecombineerd met 'seeking safety' en van naltrexon op alcoholgebruik, alhoewel de resultaten beperkt en deels tegenstrijdig waren. Ook van disulfiram werd in één studie een positief effect gezien op een afname van alcoholgebruik en PTSS-symptomen. In elk geval vonden we geen bewijs van het effect van topiramaat en prazosine op PTSS-symptomen. Wel is het effect van desipramine hoopgevend: in één studie was dit middel effectiever dan paroxetine voor alcoholgebruik.

Verder is van belang dat patiënten met een primaire stoornis in het gebruik van alcohol en later ontstane PTSS aveerrecht kunnen reageren op sertraline. Tevens zijn er aan-

wijzingen dat medicatie het best gecombineerd kan worden met psychotherapie, hetgeen uit slechts één studie duidelijk werd (Hien e.a. 2015).

Wat in de praktijk vooral relevant is, is dat de medicamenteuze behandeling van PTSS en alcoholafhankelijk niet goed is onderzocht en dat er vanuit de literatuur geen eenduidige adviezen zijn te geven over de beste medicamenteuze behandeling (Petraakis & Simpson 2017). Daarom adviseren wij om patiënten met comorbide PTSS en een stoornis in het gebruik van alcohol te behandelen volgens de beide richtlijnen, waarbij er beperkte evidentie is voor sertraline, naltrexon en disulfiram. Uit de geïncludeerde onderzoeken komen geen ernstige bijwerkingen van deze middelen naar voren (Brady e.a. 2005). Ook komt niet naar voren dat medicatie gericht op alcoholgebruik nadelige gevolgen heeft voor PTSS-symptomen. Patiënten met een lange duur van alcoholgebruik lijken beter te reageren op naltrexon (Zandberg e.a. 2016b).

Wij adviseren voorzichtigheid te betrachten met SSRI's bij patiënten met primair ontstaan alcoholgebruik. Verder onderzoek zou moeten plaatsvinden, waarbij we vooral aanbevelen de verschillende middelen naast elkaar te onderzoeken in gerandomiseerde studies.

### CONCLUSIE

Wij concluderen dat medicatie gericht op een van beide stoornissen veilig voorgeschreven kan worden en dat er beperkt bewijs is voor de medicamenteuze behandeling van PTSS gecombineerd met een stoornis in het gebruik van alcohol.

Op basis van de huidige onderzoeken bestaat er, hoewel beperkt, het meest evidentie voor de combinatie van naltrexon en sertraline of disulfiram. Daarbij dient men voorzichtig te zijn met het voorschrijven van SSRI's bij patiënten met primair ontstaan alcoholgebruik, omdat dit averechts kan werken. Bij gebrek aan bewijs voor verdere medicamenteuze behandeling bij het falen van naltrexon, sertraline en/of disulfiram adviseren wij beide afzonderlijke richtlijnen te volgen.

 Franka Steenhuis assisteerde ons bij de zoekstrategie.



## LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-TR). Washington: APA; 1980.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). Washington: APA; 2000.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington: APA; 2013.
- Agibalova TV, Petrosyan TR, Kuznetsov AG, Gurevich GL, Shuvalov SA. Features of the formation, course, and treatment of alcohol dependence in patients with post-traumatic stress disorder. *Neurosci Behav Physiology* 2014; 44: 33-38.
- Arias AJ, Gelernter J, Gueorguieva R, Ralevski E, Petrakis IL. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans. *Am J Addictions* 2014; 23: 288-93.
- Back SE, Brady KT, Sonne SC, Verduin ML. Symptom improvement in co-occurring PTSD and alcohol dependence. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194: 690-6.
- Batki SL, Pennington DL, Lasher B, Neylan TC, Metzler T, Waldorp A, e.a. Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2169-77.
- Brady KT, Sonne SC, Roberts JM. Sertraline treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 502-5.
- Brady KT, Sonne S, Anton RF, Randall CL, Back SE, Simpson K. Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 395-401.
- Brink W van den. Substance use disorders, trauma, and PTSD. *Europ J Psychotraumatology* 2015; 6: 1-2.
- Dundon W, Lynch KG, Pettinati HM, Lipkin C. Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1065-73.
- Flanagan JC, Calhoun CD, Badour CL, Allen NP, Moran-Santa MM, Brady KT, e.a. Effects of oxytocin on stress-induced alcohol craving neurobiological reactivity among veterans with co-occurring alcohol use disorder and PTSD. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Conference: 40th Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism. United States. 41 (pp 145A), 2017.*
- Foa EB, Yusco DA, McLean CP, Suvak MK, Bux DA, Oslin D, e.a. Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 488-95.
- Generali JA, Cada DJ. Off-label drug uses. *Naltrexone: posttraumatic stress disorder. Hosp Pharm* 2012; 47: 441-2.
- Hien D, Levin FR, Ruglass L, Lopez-Castro T, Papini S, Hu MC, e.a. Combining seeking safety with sertraline for PTSD and alcohol use disorders: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2015; 83: 359-69.
- Hruska B, Delahanty DL. PTSD-SUD biological mechanisms: Self-medication and beyond. In: Ouimette P, Read JP, red. *Trauma and substance abuse: Causes, consequences, and treatment of comorbid disorders (pp. 35-52). Washington: American Psychological Association; 2014.* <http://dx.doi.org/10.1037/14273-003>.
- Krystal JH, Gueorguieva R, Cramer J, Collins J, Rosenheck R. Naltrexone is associated with reduced drinking by alcohol dependent patients receiving antidepressants for mood and anxiety symptoms: results from VA cooperative study no. 425, 'naltrexone in the treatment of alcoholism'. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 85-91.
- Kwako LE, George DT, Schwandt ML, Spagnolo PA, Momenan R, Hommer DW, e.a. The neurokinin-1 receptor antagonist Aprepitant in co-morbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder: a human experimental study. *Psychopharmacology* 2015; 232: 295-304.
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, & Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048-60.
- Labbate LA, Sonne SC, Randal CL, Anton RF, Brady KT. Does comorbid anxiety or depression affect clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders? *Compr Psychiatry* 2004; 45: 304-10.
- Langeland W, Draijer N, Van den Brink W. Trauma and dissociation in treatment-seeking alcoholics: Towards a resolution of inconsistent findings. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 195-203.
- McLean C, Su YJ, Foa EB. Posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: does order of onset make a difference? *J Anxiety Dis* 2014; 28: 894-901.
- McLean C, Su YJ, Foa EB. Mechanisms of symptom reduction in a combined treatment for comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *J Consulting Clin Psychology* 2015; 83: 655-61.
- Monelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 532-5.
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B, e.a. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1128-37.
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Ralevski E, Rounsaville B. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 777-83.



- Petrakis IL, Ralevski E, Desai N, Trevisan L, Gueorguiva R, Rounsaville B, e.a. Noradrenergic vs serotonergic antidepressants with or without naltrexone for veterans with PTSD and comorbid alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 996-1004.
- Petrakis IL, Jane JS, O'Brien E, Keegan K, Ralevski E, Desai N. Effect of depression on outcomes in a clinical trial evaluating antidepressants +/- naltrexone of treatment of alcohol dependence and PTSD. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Conference: 36th Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism, RSA 2013. Orlando, FL United States. Conference Publication (pp 19A), 2013.
- Petrakis IL, Desai N, Gueorguieva R, Arias A, O'Brien E, Serrita J, e.a. Prazosin for veterans with posttraumatic stress disorder and comorbid alcohol dependence: a clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40: 178-86.
- Petrakis IL, Simpson TL. Posttraumatic stress disorder and alcohol use disorder: a critical review of pharmacologic treatments. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 1-12.
- Ralevski E, Petrakis IL. Prazosin effects on attenuating stress and relapse using a laboratory paradigm. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Conference: 35th Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism, RSA 2012. San Francisco, CA United States. 36 (pp 318A), 2012.
- Ralevski E, Olivera-Figueroa LA, Petrakis I. PTSD and comorbid AUD: a review of pharmacological and alternative treatment options. *Subst Abuse Rehabil* 2014; 5: 25-36.
- Resnick HS, Walsh K, Schumacher JA, Kilpatrick DG, Acierno R. Prior substance abuse and related treatment history reported by recent victims of sexual assault. *Addict Behav* 2013; 38: 2074-9.
- Roache JD, Raj JJ, Blount T, Hale W, Mintz J, Murff WR, e.a. SSRI treatment of dual diagnosis PTSD and alcohol dependence in veterans: opposite effects of sertraline in EOA and LOA subtypes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Conference: 40th Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism. United States. 41 (pp 359A), 2017.
- Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer N E, Nelson EC, Grant JD, Duncan AE, e.a. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychol Med* 201; 41: 1497-505.
- Simpson TL, Malte CA, Dietel B, Tell D, Pockock I, Lyons R, e.a. A pilot trial of prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, for comorbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39: 808-17.
- Zandberg LJ, Rosenfield D, Alpert E, McLean CP, Foa EB. Predictors of dropout in concurrent treatment of posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: rate of improvement matters. *Behav Res Therapy* 2016a; 80: 1-9.
- Zandberg LJ, Rosenfield D, McLean CP, Powers MB, Asnaani A, Foa EB. Concurrent treatment of posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: predictors and moderators of outcome. *J Consulting Clin Psychology* 2016b; 84: 43-56.
- Zang Y, Yu J, Chazin D, Asnaani A, Zandberg LJ, Foa EB. Changes in coping behaviour in a randomized controlled trial concurrent treatment for PTSD and alcohol dependence. *Behav Res Therapy* 2017; 90: 9-15.

## SUMMARY

# The pharmacological treatment of PTSD and alcohol use disorder: a systematic literature review

A. NEVEN, J. DE JONG, B.H. PIETERSE

**BACKGROUND** The co-occurrence of PTSD and alcohol use disorder (AUD) is common. Therefore, it is important to know which treatments are effective for the group of patients suffering from both disorders.

**AIM** To explore the evidence of medical treatment options for PTSD and AUD.

**METHOD** We systematically searched the literature using MEDLINE, Embase and psycINFO (PRISMA guideline).

**RESULTS** Ten studies were included of which 9 were randomised controlled trials (RCT). Only one or a few RCTs examined several drugs. The combination of sertraline, naltrexone and disulfiram showed the biggest effect, although the results were limited and partly contradictory.

**CONCLUSION** At the moment, there is little evidence for a clear pharmacological preference for the treatment of both PTSD and AUD. Based on the current studies there is, although limited, most evidence for the combination of naltrexone and sertraline or monotherapy with disulfiram. Further research is necessary in order to adequately treat this double diagnosis.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 692-701

**KEY WORDS** alcohol use disorder, double diagnosis, medication, PTSD, trauma