

Effectiviteit van een toegevoegde behandeling voor angstklachten bij alcoholafhankelijke patiënten met een fobische stoornis¹

A. SCHADÉ, L.A. MARQUENIE, A.J.L.M. VAN BALKOM, M.W.J. KOETER, W. VAN DEN BRINK, R. VAN DYCK

ACHTERGROND Er zijn aanwijzingen dat terugval in alcoholgebruik na behandeling van alcoholisten met een comorbide angststoornis groter is dan bij die zonder comorbide angststoornis.

DOEL Nagaan of de kans op terugval bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide angststoornis verminderd kan worden door een aanvullende behandeling van de comorbide angststoornis.

METHODE Gedurende 32 weken werd een gerandomiseerde gecontroleerde trial uitgevoerd bij 96 abstinente patiënten met als primaire diagnose alcoholafhankelijkheid en een comorbide fobische stoornis: 49 patiënten kregen een behandeling voor hun alcoholafhankelijkheid in combinatie met cognitieve gedragstherapie voor de angststoornis, soms aangevuld met medicatie (SSRI) en 47 patiënten kregen alleen een behandeling voor hun alcoholprobleem. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met binnen 32 weken een terugval in alcoholgebruik. De secundaire uitkomstmaten waren: totale abstinentie, vermindering van het aantal dagen excessief drinken en vermindering van de angstklachten.

RESULTATEN Hoewel de angstklachten in de groep met cognitieve gedragstherapie significant sterker verminderden dan in de groep zonder, was de kans op terugval in de eerste groep niet significant kleiner.

CONCLUSIE Behandeling van angst bij alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide fobische stoornis vermindert de angstklachten, maar heeft geen invloed op de kans op terugval in het gebruik van alcohol.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)3, 137-148]

TREFWOORDEN fobische stoornis, alcoholafhankelijkheid, cognitieve gedragstherapie, alcoholbehandeling

Van behandelde alcoholisten heeft slechts een beperkt deel langdurig baat bij de gevolgde alcoholbehandeling. Uit onderzoek blijkt dat na 6-12 maanden nog maar 45-55% van de patiënten abstinente is (Bowen e.a. 2000; Nathan 1997). Deze teleurstellende resultaten worden mogelijk veroorzaakt

door de frequente aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeit (Kushner e.a. 2000; Rounsaville e.a. 1987). Zo blijkt dat alcoholisten met een comorbide angststoornis vaker terugvallen in alcoholgebruik dan alcoholisten zonder een dergelijke stoornis (Driessen e.a. 2001; LaBounty e.a. 1992).

Klinische en epidemiologische studies laten een sterke samenhang zien tussen angststoornissen en alcoholafhankelijkheid (Kessler e.a. 1997; Marquenie e.a. 2007; Regier e.a. 1990; Schneider e.a. 2001).

Een mogelijke verklaring voor deze hoge comorbiditeit is de 'zelfmedicatiehypothese' (o.a. Kushner e.a. 2000), maar deze is nog niet empirisch gevalideerd. Agorafobische en sociaal fobische klachten gaan namelijk meestal vooraf aan het ontstaan van alcoholafhankelijkheid en de laatste wordt in deze gevallen veelal gezien als een uit de hand gelopen vorm van zelfmedicatie tegen de angstklachten (Brady & Lydiard 1993; Kushner e.a. 1990). Een interessante vraag is daarom of de kans op terugval in alcoholgebruik bij deze patiëntengroep omlaag gebracht kan worden als tegelijkertijd met de alcoholafhankelijkheid de angststoornis wordt behandeld.

In drie eerdere gerandomiseerde studies werd onderzocht of cognitieve gedragstherapie voor de behandeling van angststoornissen bij alcoholisten met een comorbide obsessieve-compulsieve stoornis, een paniekstoornis of een sociale fobie tot een kleinere kans op terugval in het gebruik van alcohol zou leiden (Bowen e.a. 2000; Fals-Stewart & Schafer 1992; Randall e.a. 2001). De resultaten van deze studies zijn niet consistent en leveren geen overtuigend bewijs voor de hypothese dat cognitieve gedragstherapie het terugvalpercentage in alcoholgebruik kan verlagen bij een patiëntengroep met een comorbide angststoornis. Alleen in de studie bij patiënten met een comorbide obsessieve-compulsieve stoornis bleek dat cognitieve gedragstherapie een gunstig effect had op terugval (Fals-Stewart & Schafer 1992). Het is echter onbekend of deze resultaten ook van toepassing zijn op alcoholisten met comorbiditeit, daar slechts 28% van de patiëntengroep een alcoholprobleem als primaire diagnose had; bij het merendeel was een drugsprobleem gediagnosticeerd. De studie van patiënten met een paniekstoornis liet geen duidelijke verschillen zien tussen de alcoholisten behandeld voor de paniekstoornis en alcoholafhankelijkheid en de groep die alleen voor hun alcohol-

afhankelijkheid behandeld was (Bowen e.a. 2000). In de studie bij alcoholisten met een comorbide sociale fobie ten slotte bleek het percentage abstinentie in de groep die voor zowel hun sociale fobie als hun alcoholstoornis behandeld werd zelfs lager dan in de groep die alleen behandeld werd voor hun alcoholafhankelijkheid (Randall e.a. 2001).

Gegeven de hoge comorbiditeit van alcoholafhankelijkheid en fobische stoornissen en het hoge terugvalpercentage na behandeling van patiënten met dergelijke comorbiditeit, is het belangrijk dat er behandelprogramma's ontwikkeld worden speciaal voor deze groep.

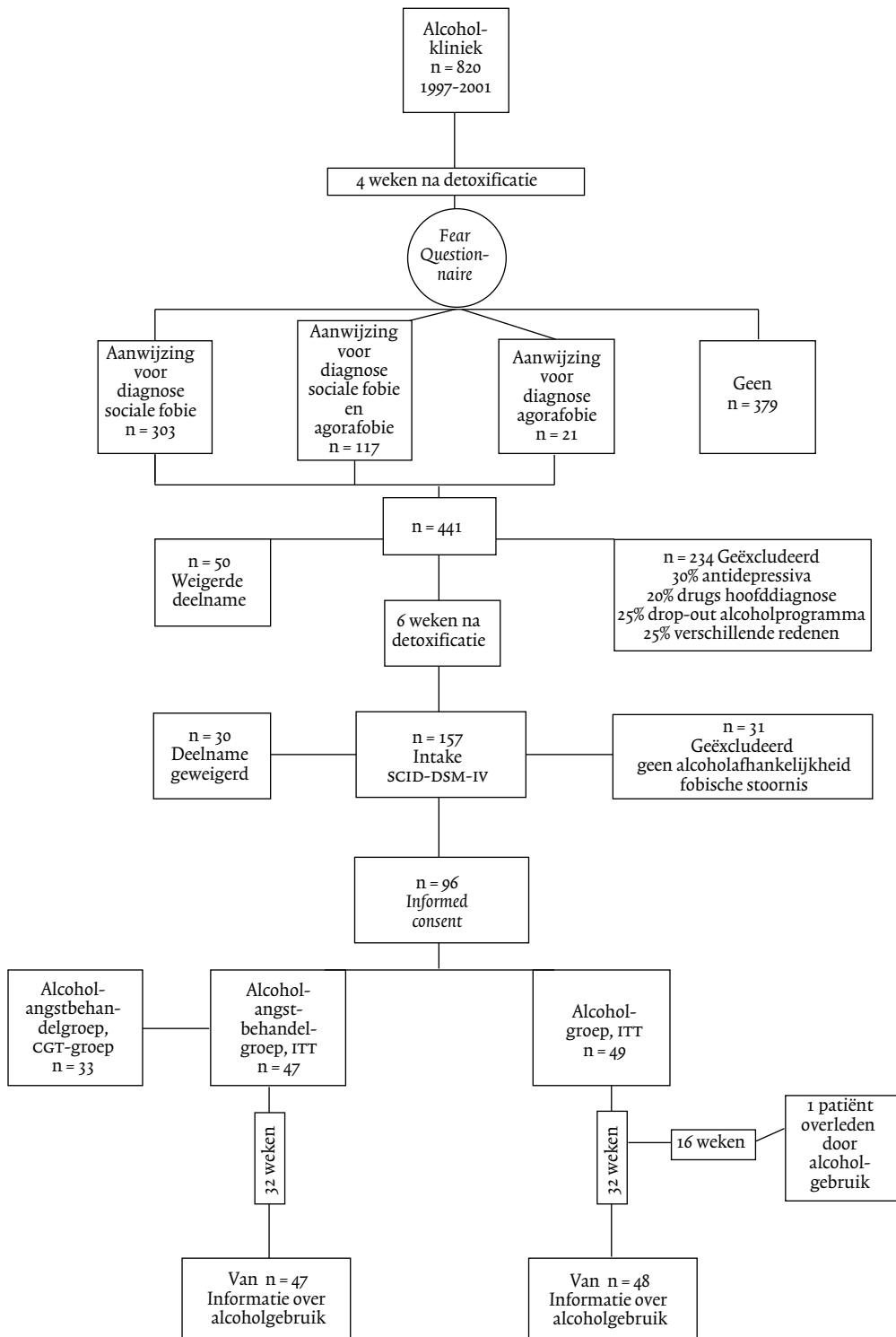
Het doel van onze studie is om te onderzoeken of bij een groep gedetoxificeerde alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide agorafobische of sociaal fobische stoornis, een aanvullende behandeling van de angststoornis de kans op terugval in alcoholgebruik kan verkleinen.

METHODE

Populatie

Voorwaarde voor deelname was een primaire DSM-IV-diagnose alcoholafhankelijkheid en een comorbide fobische stoornis: paniekstoornis met agorafobie, agorafobie zonder paniekaanvallen in de voorgeschiedenis of sociale fobie. Geïnccludeerd werden ook patiënten met de volgende secundaire comorbide diagnoses: afhankelijkheid van drugs, pathologisch gokken, benzodiazepineafhankelijkheid, depressieve stoornis en andere angststoornissen dan eerder genoemde. Geëxcludeerd werden patiënten met psychotische en bipolaire stoornissen, somatisatie en ernstige suïcidaliteit, patiënten die antidepressiva gebruikten of benzodiazepinen met een equivalente dosis van meer dan 20 mg diazepam per dag en patiënten die acamprosaat, buspiron, lithium of antipsychotica gebruikten. Ook patiënten die een psychiatrische behandeling of psychotherapie kregen wegens een psychische aandoening anders dan misbruik of afhankelijkheid van middelen werden geëxcludeerd.

FIGUUR 1 Stroomdiagram van het beschreven onderzoek (CGT-groep: deelnemers die de cognitieve gedragstherapie voltooiden; ITT = intention-to-treatanalyse)



Patiëntenwerving

Patiënten werden gedetoxificeerd in een van de deelnemende verslavingscentra: Jellinek kliniek en polikliniek in Amsterdam en de kliniek van Brijderstichting in Alkmaar. Bij de intake werd bij de patiënten de Europese versie van de *Addiction Severity Index* (ASI; Kokkevi & Hartgers 1995) afgenomen. Ook werd bij iedere patiënt voor de detoxificatie een lichamelijk onderzoek verricht. Na detoxificatie werd wekelijks gecontroleerd of patiënten abstinente waren gebleven door middel van een 'blaastest'. Vier weken na detoxificatie werd door alle abstinente patiënten ($n = 820$) de *Fear Questionnaire* (Marks & Mathews 1979) ingevuld, een instrument om te screenen op de mogelijke aanwezigheid van angststoornissen. Patiënten die meer dan 15 punten scoorden op de vragen over agorafobie ($n = 21$) of meer dan 12 punten op de vragen over sociale fobie ($n = 303$) en patiënten die boven beide afkappunten scoorden ($n = 117$), werden geselecteerd voor de studie (zie figuur 1). Van deze 441 patiënten werden er 234 geëxcludeerd op basis van de genoemde criteria. Door 50 patiënten werd deelname geweigerd. De resterende 157 patiënten kregen een intake door speciaal hiervoor getrainde arts-assistenten psychiatrie en een psychiatrisch onderzoek door een psychiater, ten minste 6 weken na detoxificatie. In een tweede gesprek (dezelfde week) werden de patiënten gediagnosticeerd met een gestructureerd klinisch interview op basis van DSM-IV-criteria, de SCID (First e.a. 1996). Vervolgens vond er een laboratoriumonderzoek plaats. Aan het eind van deze procedure vielen nog eens 31 patiënten af omdat zij niet voldeden aan de DSM-IV-criteria voor een van de fobische stoornissen of alcoholafhankelijkheid. De studieprocedure werd uitgelegd aan de overblijvende 126 patiënten. Omdat 30 patiënten geen toestemming gaven, namen er uiteindelijk 96 patiënten deel aan de studie en zij gaven schriftelijk *informed consent*.

Een onafhankelijk statisticus verdeelde de patiënten in twee behandelgroepen d.m.v. een randomisatie waarbij rekening werd gehouden

met een gelijke verdeling over de behandelgroepen van geslacht, setting (klinisch/poliklinisch), type comorbiditeit (agorafobie/sociale fobie) en wel of geen benzodiazepinegebruik.

Interventie

Alcoholgroep De behandeling van de alcoholverslaving was een standaard alcoholbehandeling, zoals die in de deelnemende centra routinematig toegepast wordt. Het doel van de behandeling was langdurige abstinente. De klinische groepsbehandeling duurde 12-16 weken en bestond uit psycho-educatie, zelfbeheersingstraining, sociale vaardigheidstraining, anti-cravingstraining en soms behandeling met disulfiram. Indien noodzakelijk kregen patiënten ondersteuning bij het vinden van werk, financiën, huisvesting en eventueel relatie- of gezins therapie. Na ontslag uit de kliniek werd hun een wekelijks poliklinisch follow-upcontact aangeboden, bestaande uit een wekelijkse individuele therapie of groepstherapie gedurende 10 weken, soms gevolgd door nazorgsessies.

Alcohol-angstbehandelgroep Behalve uit het alcoholbehandelprogramma bestond de behandeling van de alcohol-angstbehandelgroep uit cognitieve gedragstherapie (CGT) voor de fobische stoornis. Fluvoxamine werd aangeboden in een streefdosis van 150 mg per dag. Omdat de cognitieve gedragstherapie als de belangrijkste behandeling gezien werd, werden patiënten die de fluvoxamine weigerden niet beschouwd als drop-outs. Indien bij patiënten twee fobische stoornissen werden gediagnosticeerd, werd de behandeling toegespitst op de diagnose waar zij naar eigen zeggen het meeste last van hadden.

De cognitieve gedragstherapie (CGT) in deze studie was gebaseerd op de theorie van Beck en Emery (1985). De twaalf wekelijkse individuele geprotocolleerde sessies van 60 minuten werden gegeven door ervaren psychotherapeuten van de Amsterdamse angstpolikliniek. Alle therapeuten hadden eenmaal per week intervisie en alle thera-

peutische sessies werden op cassettes opgenomen. Patiënten die 8 of meer CGT-sessies hadden gevolgd, werden in de analyse beschouwd als hadden zij deze therapie voltooid (CGT-groep).

Het belangrijkste onderdeel van de behandeling was cognitieve herstructurering. Stressvolle situaties en gedachten geassocieerd met alcoholgebruik vormden een centraal thema in de cognitieve therapie. In de eerste sessie werd het cognitieve model voor paniekaanvallen, agorafobie of sociale fobie aan de patiënten uitgelegd. Daarna leerden zij door middel van het bijhouden van een dagboek hun niet-functionele automatische gedachten te herkennen. Door middel van de socratische dialoog werden deze automatische gedachten omgezet in niet-beangstigende gedachten. Patiënten werden gevraagd hun automatische gedachten gedurende 30-60 minuten per dag bij te houden in een dagboek. In latere sessies werden er gedragsexperimenten opgezet om de empirische basis van niet-functionele gedachten te toetsen. De cognitieve therapie werd deels gedurende de (poli)klinische behandeling van de alcoholafhankelijkheid en deels gedurende de nazorgsessies gegeven.

Metingen

Bij de start werden patiënten gemeten en ook in de 16de, 24ste en 32ste week na intake (follow-up). De aanvangsmeting en de metingen in de 16de en 24ste week werden door een getrainde assistent-psychiater verricht. Een onafhankelijke beoordelaar verrichtte de follow-upmeting in de 32ste week. Tijdens deze laatste meting werden gegevens verzameld over het alcoholgebruik van alle aan de studie deelnemende patiënten. De onafhankelijke beoordelaar belde of bezocht enkele patiënten die weigerden of niet naar onze kliniek konden komen.

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een terugval in alcoholgebruik, gedefinieerd als 3 of meer dagen met excessief drinken (5 of meer glazen alcohol per dag) in de 30 dagen voor de meting in de 16de, 24ste en 32ste

week. De secundaire uitkomstmaten waren: (a) volledige abstinentie gedurende 30 dagen voor de meting in de 16de, 24ste en 32ste week; (b) vermindering van het aantal dagen van excessief drinken in de 30 dagen voor de meting in de 32ste week vergeleken met de 30 dagen voor de detoxificatie; en (c) vermindering van angstklachten in de follow-up vergeleken met de meting bij aanvang van de studie.

Voor het vaststellen van de zelfgerapporteerde alcoholconsumptie werd de Europese versie van de ASI gebruikt. In dit interview wordt zowel gevraagd naar het aantal consumpties in de laatste 30 dagen voor de meting, als naar het aantal keren in de laatste 30 dagen dat op één dag 5 of meer standaardglazen alcohol werden gebruikt.

De aanwezigheid en de ernst van de angstsymptomen werden gemeten met de *Fear Questionnaire* (FQ), de *Symptom Checklist* (SCL-90; Derogatis 1997) en de *Anxiety Discomfort Scale* (ADS; Watson & Marks 1971).

Om de zelfrapportage over het alcoholgebruik te verifiëren werd de concentratie koolhydraatdeficiënt transferrine (CDT) in het bloed bepaald. Verhoogde CDT-waarden zijn een belangrijke aanwijzing voor excessief alcoholgebruik (Reynaud e.a. 2000). Om biologische verschillen tussen patiënten uit te sluiten en om de validiteit te vergroten werd ook bij het begin van de studie, toen alle patiënten nog abtinent waren, de CDT-waarde bepaald. Een verschil van 30% tussen de CDT-waarde bij de aanvang en bij follow-up is een belangrijke aanwijzing voor excessief gebruik van alcohol (Borg e.a. 1995). Bij slechts 45 van de 96 patiënten werd zowel bij de aanvang van de studie als bij follow-up bloed afgenomen (22 in de alcohol-angstbehandelgroep en 23 in de alcoholbehandelgroep). De CDT-waarden van 9 van deze 45 patiënten (20%) waren indicatief voor excessief alcoholgebruik, terwijl deze patiënten beweerden geen of weinig alcohol te hebben gebruikt; 6 van hen kwamen uit de alcohol-angstbehandelgroep (27%) en 3 uit de alcoholgroep (13%). Alle statistische analyses werden twee keer gedaan, een keer met en een keer zonder deze 9 patiënten; daarbij

werden geen verschillen in uitkomst gevonden.

Statistische analyse

Wij verwachtten een terugval van 50% binnen 6 maanden in de alcoholgroep, vergeleken met een terugval van 30% in de alcohol-angstbehandelgroep. Om dit verschil van 20% vast te kunnen stellen, waren 50 patiënten in elke behandelgroep nodig (α tweezijdig = 0,05; β = 0,20; Cohen 1988). De afhankelijke variabelen waren de primaire en secundaire uitkomstmaten, de onafhankelijke variabelen de twee behandelgroepen.

Om eventuele verschillen tussen beide groepen bij aanvang van de studie vast te stellen, werd gekeken naar significante verschillen op demografische variabelen, gebruikskennmerken en psychiatrische klachten (t- en χ^2 -toets).

Follow-updata over het gebruik van alcohol waren beschikbaar voor alle patiënten en het verschil in de kans op terugval tussen de groepen werd geanalyseerd met logistische regressie. Het verschil tussen beide groepen in het aantal dagen met excessief drinken werd geanalyseerd met variantieanalyse (ANOVA). Niet voor alle patiënten waren follow-upgegevens over de angstklachten beschikbaar en daarom werd een gegeneraliseerd lineair gemengd model (GLMM), volgens het statistisch softwarepakket SAS (6.08 proc mixed), gebruikt voor het onderzoek naar het effect van de aanvullende angstbehandeling op de angstklachten.

Bij aanvang vonden wij een significant verschil in het aantal dagen met excessief drinken (meer dan 5 glazen alcohol per dag) tussen de twee groepen; daarom gebruikten wij de variabele 'aantal dagen excessief drinken' als covariaat in alle analyses.

De meeste analyses werden uitgevoerd op basis van intention-to-treat (ITT). De ITT-populatie bestond uit 47 patiënten uit de alcohol-angstbehandelgroep en 49 uit de alcoholgroep. Voor de primaire uitkomstmaat (percentage van terugval) gingen wij ervan uit dat patiënten van wie wij geen informatie over hun alcoholgebruik konden

krijgen een terugval hadden in de 16de en 24ste week. In aanvulling op de ITT-analyses vergeleken wij de alcoholgroep (n = 47) met patiënten uit de alcohol-angstbehandelgroep die de angsttherapie hadden afgerond (CGT-groep; n = 33).

RESULTATEN

Kenmerken van de onderzoeksgroep

Aan de studie namen in totaal 96 patiënten deel: 65 klinische en 31 poliklinische. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen deze beide groepen patiënten. Tijdens de alcoholbehandeling gebruikten 7 patiënten uit de alcohol-angstbehandelgroep (van wie 3 poliklinische patiënten) en 8 patiënten uit de alcoholgroep (van wie 4 poliklinische patiënten) disulfiram. Van de 96 patiënten werd bij 64 een sociale fobie gediagnosticeerd, bij 7 een agorafobie met of zonder een paniekstoornis en bij 25 zowel een agorafobie als een sociale fobie. Een sociale fobie was bij 87 patiënten (91%) de belangrijkste angststoornis.

De patiënten werden gerandomiseerd ingedeeld in de alcohol-angstbehandelgroep (n = 47) of de alcoholgroep (n = 49). Tabel 1 toont de demografische gegevens en de klinische kenmerken van beide groepen. Tussen de twee behandelgroepen werden geen significante verschillen gevonden, behalve voor het aantal dagen excessief drinken in de laatste maand voor de start van de behandeling: 19,5 (SD: 8,6) dagen in de alcohol-angstbehandelgroep versus 14,8 (SD 11,1) dagen in de alcoholgroep.

Uitval en therapietrouw

Gegevens over het gebruik van alcohol Bij de aanvangsmeting waren alle patiënten abstinent.

In de 16de week verzamelden wij van 40 patiënten uit de alcohol-angstbehandelgroep (85%) en van 44 uit de alcoholgroep (90%) informatie over hun alcoholgebruik (er was geen significant verschil tussen de beide groepen; $p = 0,7$). In de 24ste week verzamelden wij alcoholgegevens van

TABEL 1 Demografische en klinische kenmerken van de twee behandelgroepen (intention-to-treatanalyse) met in totaal 96 alcoholafhankelijke patiënten*

	Alcohol-angstbehandelgroep (n = 47)	Alcoholgroep (n = 49)
Mannen	31 (66)	34 (69)
Getrouwd of partner	17 (36)	16 (33)
Werkzaam	23 (49)	29 (59)
Opgenomen patiënten	33 (70)	32 (65)
Sociale fobie, hoofddiagnose	43 (91)	44 (90)
Agorafobie, hoofddiagnose	4 (9)	5 (10)
Drugs**	14 (30)	12 (25)
Pathologisch gokken	0 (0)	1 (2)
Gem. leeftijd in jaren (SD)	42,0 (8,6)	42,2 (8,2)
Gem. aantal dagen > 5 alcoholconsumpties (SD)***	19,5 (9,8)	14,8 (11,1)
Gem. ASI-alcoholernstscore (SD)	6,0 (0,9)	5,8 (0,8)
Gem. leeftijd van ontstaan van alcoholafhankelijkheid in jaren (SD)	24,3 (8,6)	25,1 (9,9)

*Tenzij anders vermeld: n (%).

**Afhankelijkheid/misbruik van (een of meer) van de middelen amfetamine, cannabis, cocaïne, opiaten, fencyclidine of benzodiazepinen.

***Dagen > 5 alcoholconsumpties (standaardglazen): verschil tussen uitgangssituatie bij alcoholgroep en alcohol-angstbehandelgroep; $p = 0,03$.Overige items: met t- en χ^2 -toets bleken geen statistisch significante verschillen tussen de groepen (alle p-waarden > 0,05).

ASI = Addiction Severity Index.

respectievelijk 39 (83%) en 35 patiënten (71%) uit de twee groepen ($p = 0,5$). Bij de follow-upmeting in de 32ste week, verkregen wij gegevens van alle patiënten over hun alcoholgebruik, behalve van één patiënt die na 12 weken aan een alcoholintoxicatie was overleden (uit de alcoholgroep).

Gegevens van angstklachten en alcoholgebruik over alle metingen

Verzameld werd complete informatie betreffende alle metingen (16de, 24ste en 32ste week) van 26 patiënten uit de alcohol-angstbehandelgroep (55%) en van 25 uit de alcoholgroep (51%); er was geen significant verschil tussen beide groepen ($p = 0,6$). In de 32ste week vulden 30 patiënten (63%) uit de alcohol-angstbehandelgroep en 34 patiënten uit de alcoholgroep (69%) de zelfrapportagevragenlijsten in ($p = 0,5$).

In totaal kregen 90 patiënten (94%) ten minste 12 weken lang een behandeling voor hun alcoholverslaving (complete behandeling). De resterende

6 patiënten kregen tussen de 6 en 12 weken een behandeling voor hun alcoholverslaving.

Van de 47 patiënten van de alcohol-angstbehandelgroep volgden er 33 (70%) 8 of meer CGT-sessies (CGT-groep) en 20 (43%) volgden alle 12 sessies. Het gemiddelde aantal bijgewoonde sessies was 9 (75%). Van de 47 patiënten startten er 22 met fluvoxamine. Van hen stopten er 10 voortijdig in verband met bijwerkingen.

Het effect van de aanvullende angstbehandeling op het gebruik van alcohol

Tabel 2 vergelijkt de verschillende alcoholuitkomstmaten van de twee ITT-groepen. Er bleek geen significant verschil te zijn bij de primaire uitkomstmaat in terugval in alcoholgebruik tussen beide groepen. Ook vonden wij geen significant verschil in abstinentie en in het aantal dagen excessief drinken in de maand voorafgaand aan de meting in de 32ste week. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de klinische

TABEL 2 Verschil in terugval in drankgebruik, abstinentie en dagen > 5 alcoholconsumpties, bij behandeling van alcoholproblemen met of zonder aanvullende angstbehandeling

	Alcoholgroep (n = 49)		Alcohol- angstbehandelgroep (n = 47)		p	χ^2
Aantal met terugval (%)*	27 (55)	24 (51)	0,7 (0,30-1,65)	ns		0,6
Abstinentie**	13 (27)	18 (38)	1,9 (0,75-4,59)	ns		1,8
Gem. aantal dagen > 5 alcoholconsumpties (SD)***						
Bij aanvang	14,8 (11,1)	19,5 (9,8)				
Bij follow-up (32 weken)	7,7 (11,1)	5,9 (10,1)		ns		

Dagen > 5 alcoholconsumpties in alle analyses gebruikt als een covariaat.
 * Terugval was gedefinieerd als 3 of meer dagen van excessief drinken (5 of meer glazen alcohol per dag) in de 30 dagen voor de meting in de 16de, 24ste en 32ste week.
 ** Abstinentie gedurende 32 weken, 30 dagen voor de meting in week 16, 24 en 32.
 ***Dagen > 5 alcoholconsumpties: verschil tussen uitgangssituatie bij alcoholgroep en alcohol-angstbehandelgroep: p = 0,03.
 ns = niet significant.

groep en poliklinische groep en tussen de alcoholgroep en de CGT-groep van de angst-alcoholbehandelgroep.

Het effect van aanvullende angsttherapie op de angstklachten

Een vergelijking tussen aanvang- en follow-upmeting in de 32ste week liet een significante vermindering van de angstklachten zien in beide groepen (tabel 3). Er was echter een significant verschil in verbetering bij zowel de ITT-groep als de CGT-groep in de alcohol-angstbehandelgroep ten opzichte van de alcoholgroep, gemeten met de FQ, ADS, agorafobiesubschaal van de SCL-90 en de

SCL-90-totaalscore. Er waren geen verschillen tussen klinische en poliklinische patiënten.

DISCUSSIE

Een belangrijke conclusie is dat aanvullende CGT voor comorbide fobische stoornissen bij alcoholafhankelijke patiënten een gunstig effect heeft op de ernst van angstklachten en op vermijdingsgedrag. De omvang van dit effect is vergelijkbaar met die in wetenschappelijk onderzoek waarin patiënten met een 'pure' sociale fobie met CGT worden behandeld (Oosterbaan e.a. 2001). Hoewel de CGT in ons onderzoek duidelijk een gunstig effect had op het beloop van de angststoornis, werd

TABEL 3 Gemiddelde scores op angstklachten bij aanvang en follow-up na 32 weken bij 96 alcoholafhankelijke patiënten met comorbide angststoornissen*

Schaal	Alcoholgroep (n = 49)		Alcohol-angstbehandelgroep (n = 47)		p
	Aanvang	Follow-up	Aanvang	Follow-up	
	FQ, totaalscore	40,1	32,7	44,1	
FQ, agorafobie	14,3	11,6	16,7	6,8	0,002
FQ, sociale fobie	25,4	20,9	27,3	14,9	< 0,0001
ADS, vermijding	28,4	21,6	29,6	13,1	< 0,0001
ADS, angst	22,2	16,5	23,9	11,0	0,001
SCL-90, agorafobie	13,5	12,0	14,1	10,2	0,005
SCL-90 totaal	199	167,3	206	157,8	0,040

*Intention-to-treatanalyses volgens een gegeneraliseerd lineair gemengd model; daar dit alleen geschatte waarden op groepsniveau levert en niet op individueel niveau, kon er geen standaarddeviatie berekend worden.

FQ = Fear Questionnaire; ADS = Anxiety Discomfort Scale; SCL-90 = Symptom Checklist.

het terugvalpercentage in alcoholgebruik niet wezenlijk beïnvloed. Derhalve moeten wij concluderen dat behandeling van comorbide angststoornissen bij patiënten met alcoholafhankelijkheid geen invloed heeft op het alcoholgebruik in klinisch relevante zin.

Tot nu toe zijn er drie gerandomiseerde studies gepubliceerd naar het effect van behandeling van een comorbide obsessieve-compulsieve stoornis, een paniekstoornis en een sociale fobie op terugval in alcoholgebruik bij alcoholafhankelijke patiënten. De studies van Bowen e.a. (2000) en Randall e.a. (2001) zijn methodologisch minder sterk omdat de diagnose comorbide angststoornis tijdens de ontwenning in de eerste weken van de alcoholbehandeling werd gesteld. Daardoor kan niet worden uitgesloten dat het in deze studies niet om comorbide angststoornissen ging, maar om ontwenning- of intoxicatieverschijnselen. Het is noodzakelijk dat er voldoende tijd zit tussen het stellen van de diagnose comorbide angststoornis en detoxificatie (Driessen e.a. 2001). Een abstinentieperiode van 4 tot 8 weken is essentieel om een betrouwbare diagnose van een comorbide ASI-stoornis te stellen (Schuckit & Monteiro 1988). In onze studie werden alle patiënten ten minste 6 weken na de detoxificatie gediagnosticeerd en getest en wij kunnen er daarom vrijwel zeker van zijn dat het hier om de aanwezigheid van echte comorbide angststoornissen ging.

De aangeboden behandeling voor sociale fobie en agorafobie werd uitgevoerd aan de hand van het onderzoeksprotocol. Alle patiënten kregen CGT aangeboden voor de fobische stoornis waar zij de meeste last van ondervonden. Centraal in de CGT stonden de situaties waarin een hoog risico bestond voor terugval. Volgens de zelfmedicatiehypothese (Kushner e.a. 2000) lopen fobische patiënten een groter risico op de ontwikkeling van een ernstig alcoholprobleem. Het blijkt echter niet zo te zijn dat een succesvolle behandeling van de angststoornis de kans op terugval in alcoholgebruik verkleint.

De gelijktijdig aangeboden behandeling met het antidepressivum fluvoxamine werd door een

meerderheid van de patiënten geweigerd. Er kan van worden uitgegaan dat fluvoxamine geen invloed heeft gehad op de alcoholbehandeling, aangezien de invloed van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) op de uitkomst van alcoholafhankelijkheid te verwaarlozen is (Kranzler e.a. 1995). Het gebruik van fluvoxamine was geen predictor voor alcoholgebruik of angstklachten. De therapietrouw wat betreft de CGT voor de fobische stoornissen was goed: 70% van de patiënten voltooiden 8 of meer van de 12 sessies. De uitval was beperkt ondanks de moeilijke patiëntenpopulatie.

Een beperking van deze studie is dat wij voornamelijk gebruikmaakten van zelfrapportages om het alcoholgebruik vast te stellen. De CDT-waarden in het bloed stelden ons echter wel in staat de validiteit van deze zelfrapportages vast te stellen. Analyses toonden een aantal fout-negatieve zelfrapportages aan: zes patiënten uit de alcohol-angstbehandelgroep rapporteerden ten onrechte geen alcohol te gebruiken, terwijl dit er in de alcoholgroep slechts drie waren. Analyses van de uitkomsten betreffende het alcoholgebruik zonder deze negen patiënten leidden echter niet tot andere conclusies. Dit bevestigt onze conclusie dat behandeling van comorbide fobische stoornissen bij patiënten met een dubbele diagnose geen klinisch relevante invloed heeft op het alcoholgebruik.

Een andere beperking van onze studie was de exclusie van patiënten die bij aanvang ervan een SSRI gebruikten. Ongeveer een derde van de populatie werd om deze reden geëxcludeerd. Voorafgaand aan de behandeling van hun alcoholverslaving was aan deze patiënten een SSRI voorgeschreven wegens angstklachten en/of depressie. Mogelijk hebben wij patiënten geselecteerd die terughoudend waren in het gebruik van deze medicatie. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het feit dat de meerderheid van de patiënten in de alcohol-angstbehandelgroep weigerde de aangeboden SSRI (fluvoxamine) te gebruiken.

Een laatste beperking is dat niet kan worden uitgesloten dat het alcoholbehandelprogramma

dat standaard wordt aangeboden in de twee verslavingsinstellingen die betrokken waren bij onze studie, niet representatief is voor behandelprogramma's in andere verslavingsinstellingen.

CONCLUSIE

Gelijktijdige behandeling van alcoholafhankelijkheid en comorbide angststoornissen is niet uitvoerig onderzocht. Het merendeel van de gepubliceerde studies, en ook ons onderzoek, toont aan dat behandeling van een comorbide fobie nauwelijks invloed heeft op terugval in alcoholgebruik. Wat onze studie echter ook aantoonst, is dat individuele cognitieve gedragstherapie voor de comorbide fobische stoornis een aanzienlijk effect sorteert op de aanwezige angstklachten. Gegeven het succes van de behandeling van comorbide fobische stoornissen, is het belangrijk dat angststoornissen goed in kaart worden gebracht en behandeld.

Zowel verslavingsklinieken als psychiatrische instellingen moeten therapeutische mogelijkheden creëren om angstklachten bij alcoholafhankelijke patiënten goed te behandelen.

NOOT

1 Dit artikel is een aangepaste versie van het artikel 'The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder: a randomized controlled trial', dat verscheen in het meinummer 2005 van *Alcoholism: clinical and experimental research*, 29, 794-800.

LITERATUUR

Beck, A.T., & Emery, G. (1985). *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective*. New York: Basic Books.

Borg, S., Helander, A., Voltaire Carlsson, A., e.a. (1995). Detection of relapses in alcohol-dependent patients using carbohydrate-deficient transferrin: improvement with individualized reference levels during long-term monitoring. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 19, 961-964.

Bowen, R.C., D'Arcy, C., Keegan, D., e.a. (2000). A controlled trial of cognitive behavioral treatment of panic in alcoholic in patients with comorbid panic disorder. *Addictive Behaviors*, 25, 593-597.

Brady, K.T., & Lydiard, R.B. (1993). The association of alcoholism and anxiety. *The Psychiatric quarterly*, 64, 135-149.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2de druk). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.

Derogatis, I.R. (1997). *SCL-90: Administration, scoring and procedures manual-I for the R(vised) version*. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine.

Driessen, M., Meier, S., Hill, A., e.a. (2001). The course of anxiety, depression and drinking behavioral after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 249-255.

Fals-Stewart, W., & Schafer, J. (1992). The treatment of substance abusers diagnosed with obsessive-compulsive disorder: an outcome study. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9, 365-370.

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., e.a. (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV axis disorders SCID-1/P (version 2.0)*. New York: Biometrics Research Department.

Kessler, R.C., Crum, R.M., Warner, L.A., e.a. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 54, 313-321.

Kokkevi, A., & Hartgers, C. (1995). Europe ASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *European Addiction Research*, 1, 208-210.

Kranzler, H.R., Burleson, J.A., Korner, P., e.a. (1995). Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *The American Journal of Psychiatry*, 3, 391-397.

Kushner, M.G., Abrams, K., & Borchardt, C. (2000). The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings. *Clinical Psychology Review*, 22, 149-171.

Kushner, M.G., Sher, K.J., & Beitman, B.D. (1990). The relation between alcohol problems and the anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 147, 685-695.

LaBounty, L.P., Hatsukami, D., Morgan, S.F. e.a. (1992). Relapse among alcoholics with phobic and panic symptoms. *Addiction Behaviors*, 17, 9-15.

Marks, I.M., & Mathews, A.M. (1979). Brief standard self-rating for phobic patients. *Behavior Research and Therapy*, 17, 263-267.

Marquenie, L.A., Schadé, A., van Balkom, A.J.L.M., e.a. (2007). Origin of the comorbidity of anxiety disorders and alcohol dependence: findings of a general population study. *European Journal of Addiction Research*, 13, 39-49.

Nathan, P.E. (1997). Outcomes of treatment for alcoholism: Current data. *Annals of behavioral medicine*, 8, 40-46.

- Oosterbaan, D.B., van Balkom, A.J.L.M., Spinhoven, P., e.a. (2001). Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Journal of Clinical Psychology and Psychotherapy*, 8, 263-273.
- Randall, C.L., Thomas, S., & Thevos, A.K. (2001). Current alcoholism and social anxiety disorder: a first step toward developing effective treatments. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 25, 210-220.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., e.a. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511-2518.
- Reynaud, M., Schellenberg, F., & Loiseux-Meunier, M.N. (2000). Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydraat-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcoholism: clinical and experimental research*, 24, 1414-1419.
- Rounsaville, B.J., Dolinsky, Z.S., Babor, T.F., e.a. (1987). Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 44, 505-514.
- Schadé, A., Marquenie, L.A., van Balkom, A.J.L.M., e.a. (2003). Do comorbid anxiety disorders in alcohol-dependent patients need specific treatment to prevent relapse? *Alcohol and Alcoholism*, 3, 255-262.
- Schadé, A., Marquenie, L.A., van Balkom, A.J.L.M., e.a. (2005). The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder: a randomized controlled trial. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 29, 794-800.
- Schneider, U., Altman, A., & Baumann, M. (2001). Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: the first Multicentre Study in Germany. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 219-223.
- Schuckit, M.A., & Monteiro, M.G. (1988). Alcoholism, anxiety and depression. *British journal of addiction*, 83, 1373-1380.
- Watson, J.P., & Marks, I.M. (1971). Relevant and irrelevant fear in flooding: a crossover study of phobic patients. *Behavior Therapy*, 2, 275-293.

AUTEURS

A. SCHADÉ is psychiater en programmaleider Hiv/Aids behandelteam en kenniscentrum GGZ Buitenamstel en VUmc en Psychiatrisch Consultatieve Dienst VUmc, Amsterdam.

L.A. MARQUENIE is psycholoog-psychotherapeut en werkzaam bij polikliniek Mentrum, Amsterdam.

A.J.L.M. VAN BALKOM is psychiater en hoogleraar psychiatrie VUmc en GGZ Buitenamstel, Amsterdam.

M.W.J. KOETER is psycholoog-epidemioloog en universitair hoofddocent, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam.

W. VAN DEN BRINK is arts-epidemioloog en hoogleraar Verslavingszorg Academisch Medisch Centrum Amsterdam en directeur Amsterdam Institute for Addiction Research.

R. VAN DYCK is psychiater en hoogleraar ambulante psychiatrie VUmc en GGZ Buitenamstel Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. A. Schadé, GGZ Buitenamstel, A.J. Ernststraat 887, 1081 HL Amsterdam.

E-mail: a.schade@ggzba.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-8-2007.

SUMMARY

The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder: a randomised controlled trial - A. Schadé, L.A. Marquenie, A.J.L.M. van Balkom, M.W.J. Koeter, W. van den Brink, R. van Dyck -

BACKGROUND There is evidence that the post-treatment relapse rate for alcohol-dependent patients with a comorbid anxiety disorder is higher than for alcohol-dependent patients without this disorder.

AIM To discover whether the post-treatment relapse rate in alcohol-dependent patients who suffer from both alcohol-dependence and a comorbid anxiety disorder can be lowered by giving them additional treatment specifically for the comorbid anxiety disorder.

METHOD A 32-week randomised controlled trial among 96 abstinent patients with a primary diagnosis of alcohol dependence and a comorbid anxiety disorder involving agoraphobia or social phobia. The patients were randomly assigned either to an intensive psychosocial relapse-prevention programme only ($n = 49$) or to a combined programme in which the aforementioned programme was supplemented by an anxiety treatment programme comprising cognitive behavioural therapy and optional pharmacotherapy in the form of an SSRI ($n = 47$). The primary outcome measure was the percentage of patients who suffered an alcohol relapse during a 32-week period. The secondary outcome measures were: total abstinence, a reduction in the number of days of heavy drinking and a reduction in anxiety symptoms.

RESULTS Although the anxiety symptoms in the group receiving cognitive behavioural therapy diminished more than in the group not receiving this therapy, the alcohol relapse rates in the former group were not significantly lower than in the latter group.

CONCLUSION Anxiety treatment for alcohol-dependent patients with a comorbid anxiety disorder can alleviate anxiety symptoms but has no significant effect on the outcome of alcohol treatment programmes.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)3, 137-148]

KEY WORDS comorbidity, sobriety, detoxification, antidepressants, treatment