

## 1.1 Samenvatting literatuur H5

### 1.1.1 Kortdurende interventies in de eerstelijnszorg

Kortdurende interventies gericht op het verminderen van riskant of schadelijk alcoholgebruik betreffen meestal één tot drie sessies van maximaal een half uur, die vooral in de eerstelijnsgezondheidszorg, bijvoorbeeld in de huisartspraktijk of op spoedeisende hulpafdelingen, worden aangeboden aan personen die niet primair voor hun alcoholconsumptie hulp vragen. Vanwege het laatste wordt vaak gesproken van 'opportunistische' screening en interventie. In veel kortdurende interventies wordt gebruikgemaakt van de SBIRT benadering (*Screening, Brief Intervention, Referral, and Treatment*), die naast de korte interventie volgend op een positieve screen ook aanleiding kan geven tot verwijzing naar intensievere behandeling. Meest voorkomende componenten van de korte interventie zijn motiverende gespreksvoering en het geven van gepersonaliseerde, normatieve feedback en advies over het alcoholgebruik van de betrokkene in vergelijking met dat van anderen of ten opzichte van richtlijnen over gematigd alcoholgebruik.

#### **Meta-analyses**

In een systematische review en meta-analyse van 68 gerandomiseerde studies naar kortdurende interventies bij meer dan 36.000 patiënten in de eerstelijnsgezondheidszorg of daarmee vergelijkbare populaties door het Amerikaanse Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; O'Connor et al., 2018; US Preventive Services Task Force, 2018) was screening op 'unhealthy' alcoholgebruik – variërend van riskant ('hazardous') of schadelijk ('harmful') gebruik tot een stoornis in het gebruik van alcohol – gevolgd door een kortdurende gedragsinterventie bij geïdentificeerde cases geassocieerd met een significante en klinisch relevante afname van het alcoholgebruik. De meta-analyse had betrekking op drie uitkomstmaten.

Over alle leeftijdsgroepen gezamenlijk was de gemiddelde reductie in aantal standaardglazen per week op 6-12 maanden follow-up ten opzichte van baseline (primaire uitkomstmaat) in de interventiegroepen 1,6 standaardglazen (gewogen gemiddelde verschil WMD=-1.59; 95%-CI: -2.15– -1.03; 37 studies; 15.974 deelnemers) ten opzichte van de controlegroepen, met substantiële heterogeniteit ( $I^2=63%$ ). Deze (significante) afname van 1,6 glazen per week moet, gezien de gemiddelde alcoholconsumptie van 20 glazen per week voorafgaand aan de interventie, beschouwd worden als een klein effect (O'Connor et al., 2018). Bij volwassenen werd een groter effect gevonden (WMD=-2.51; 95%-CI: -3.18– -1.21; 15 studies; 7.662 patiënten) dan bij adolescenten (WMD=-1.83; 95%-CI: -1.83– 2.78 [niet significant]; 1 studie; 477 patiënten).

Ook op de twee secundaire uitkomstmaten werden significante effecten gevonden: gemiddeld 40% afname van de kans ('odds') dat de persoon de in richtlijnen aanbevolen maximum alcoholconsumptie op 6-12 maanden follow-up overschreed (OR=0.60; 95%-CI: 0.53–0.67; 16 studies; 9.760 deelnemers;  $I^2=24%$ ) en 33% afname van de kans ('odds') op een episode van zwaar alcoholgebruik op follow-up (OR=0.67; 95%-CI: 0.58–0.77; 14 studies; 8.108 deelnemers;  $I^2=24%$ ). Bij zwangere vrouwen verdubbelde de interventie de kans ('odds') op abstinentie gedurende de zwangerschap (OR=2.26; 95%-CI: 1.43–3.56; 5 studies; 796 deelnemers).

De gevonden effecten verschilden niet tussen mannen en vrouwen. De evidentie bij adolescenten was zeer beperkt, met twee studies met inconsistente resultaten. De methodologische kwaliteit werd van 10/68 studies als goed beoordeeld en van de overige studies als redelijk.

In de Cochrane meta-analyse naar de effectiviteit van kortdurende alcoholinterventies in de eerstelijnszorg van Kaner et al. (2018) werden 69 trials geïnccludeerd, waarvan 16 trials die ook onderwerp waren van de meta-analyse van O'Connor et al. (2018). Belangrijkste verschil tussen beide reviews was dat in de Cochrane meta-analyse ook 27 gerandomiseerde trials naar korte interventies in de spoedeisende hulp setting waren opgenomen.

Op de primaire uitkomstmaat (idem als hierboven: afname aantal standaardglazen/week op 6-12 maanden follow-up ten opzichte van baseline) vonden de onderzoekers medium-kwaliteit evidentie dat

de korte interventie geassocieerd was met een (significante) afname van het alcoholgebruik (gemiddelde verschil MD=-2.1; 95%-CI: -2.8– -1.2; 34 studies; 15.197 deelnemers;  $I^2=73%$ ) ten opzichte van de controlegroepen. Gezien de gemiddelde baseline consumptie van 24,4 glazen/week is dit een klein effect. Uit de drie trials (552 deelnemers) waarin kortdurende interventies werden vergeleken met uitgebreidere behandelingen, kwam geen meerwaarde van langere behandeling naar voren.

### **Specifieke groepen**

Uit subgroepanalyses bleek dat de afname in alcoholconsumptie even groot was voor mannen als vrouwen. Wél verschilde de afname tussen volwassenen en jongeren (bij jongeren geen significante afname; 2 studies); tussen de huisarts- en spoedeisende hulpsetting (significant kleiner effect in spoedeisende hulp); en tussen interventies gebaseerd op advies of counseling (in counseling interventies geen significante afname; 12 studies) (Kaner et al., 2018).

### **Meta-analyse adolescenten**

In 2020 verscheen nog een meta-analyse naar de effectiviteit van kortdurende interventies afzonderlijk bij adolescenten (Steele et al., 2020a). Hierbij werd specifiek gekeken naar kortdurende – 1 a 2 sessies – motiverende gespreksvoering (MGV). Ten opzichte van de voorgaande meta-analyses werden hierin vier recente nieuwe gerandomiseerde trials geïncludeerd (Arnaud et al., 2017; Colby et al., 2018; D'Amico et al., 2018; McCarty et al., 2019).

Vergeleken met de controlegroepen – wachttijdcontroles of voorlichting/pamfletten gericht op andere aspecten dan middelengebruik – was MGV geassocieerd met een gemiddelde afname van 0,7 'heavy drinking' dagen per maand bij 3-maanden follow-up (95%-Crl: -1.6–0.0; 5 studies; 1.248 deelnemers; lage bewijskracht – 'strength of evidence') en afname van 1,1 dag alcoholgebruik per maand (95%-Crl: -2.2– -0.3; 10 studies; 2.153 deelnemers; medium bewijskracht).

#### **1.1.2 Motiverende gespreksvoering**

Motiverende gespreksvoering (MGV) is een veelgebruikte gespreksstijl en behandelmethodes gericht op het versterken en bevorderen van de bereidheid en motivatie tot gedragsverandering (Miller & Rollnick, 2014). Het basisidee voor MGV is ontstaan uit Miller's ervaringen met het behandelen van patiënten met alcoholisme (Miller, 1983). Aanvankelijk ontwikkelden Miller en collega's een laagdrempelige kortdurende interventie voor probleemdrinkers, de Drinker's Check-up (Miller et al., 1988) waarvan de principes de basis vormen voor het merendeel van de kortdurende interventies gericht op preventie van problematisch alcoholgebruik (zie paragraaf 5.1). Voor het grootschalige onderzoek Project MATCH werd de Drinker's Check-up vervolgens aangepast tot een behandelinterventie van vier sessies onder de naam Motivational Enhancement Therapy (MET, Miller, Zweben et al., 1992). In de klinische praktijk wordt MET als stand-alone behandeling en als aanvulling of onderdeel van een andere behandeling aangeboden. De combinatie met CGT (MET-CGT) is hiervan de bekendste vorm. In de afgelopen 35 jaar is MGV ontwikkeld tot een goed onderbouwde behandelmethodes die breed in verschillende sectoren en voor verschillende problemen en gedragingen wordt toegepast (Frost et al., 2018). Voor behandelaren in de verslavingszorg behoort MGV tot de basisvaardigheden en zij worden hierin veelvuldig getraind. Het is dan ook waarschijnlijk dat behandelaren in de verslavingszorg MGV niet alleen binnen het format van MET of MET-CGT toepassen maar deze gespreksstijl ook bij andere behandelingen gebruiken.

### **Meta-analyses**

Voor de evidentie van MGV als behandeling voor stoornissen in alcoholgebruik is uitgegaan van de meta-analyse van Lundahl et al. (2010). Deze is het meest recent en omvangrijk en bevat 119 studies waarvan 68 betrekking hebben op alcoholproblematiek. Vergeleken met andere meta-analyses over MGV (Hettinga et al., 2005; Vasilaki et al. 2006) bevat Lundahl et al. (2010) meer studies over patiënten met een stoornis in alcoholgebruik, namelijk 20 van de 68 alcoholstudies; de andere gaan over groepen met een hoog risico op (comorbide) alcoholproblemen. Voor het berekenen van de

algehele effectiviteit van MGV als stand-alone of als aanvulling op een andere behandeling op alcoholgebruik maakten Lundahl et al. (2010) gebruik van een geaggregeerde uitkomstmaat gebaseerd op diverse type uitkomstmaten, waaronder abstinentie- en terugvalpercentages, aantal drinkdagen, aantal *heavy drinking days*, aantal glazen etc. Op basis van de 68 alcoholstudies bleek MGV een klein significant positief effect te hebben op het stoppen of verminderen van alcoholgebruik ( $g = 0.15$ , 95%-CI: 0.9 - 0.21). Dit effect was iets sterker voor studies waarin MGV vergeleken werd met een inactieve of niet-geprotocolleerde behandeling, zoals een wachtlijst controlegroep, een standaardbehandeling zonder specifiek protocol/programma of een groep die cursus/foldermateriaal ontving (47 studies,  $g=0.20$ , 95%-CI: 0.12 - 0.27). In vergelijking met een geprotocolleerde behandeling, zoals 12-stappen of cognitieve gedragstherapie, bleek het overall effect echter niet significant (21 studies  $g=0.03$ , 95%-CI: -0.08 - 0.13). Dit impliceert dat de effectiviteit van MGV waarschijnlijk niet verschilt van die van andere geprotocolleerde behandelingen. In hun berekeningen van de algehele effectiviteit van MGV voor het stoppen of reduceren van alcoholgebruik maken Lundahl et al. (2010) geen onderscheid tussen MGV als stand-alone of als aanvulling op een bestaande behandeling. Bovendien baseren zij hun berekeningen op de 68 studies naar alcoholgebruik en geven geen aparte uitkomsten voor het effect van MGV bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. Van de 20 studies uit Lundahl et al. (2010) die betrekking hadden op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik, had de helft ( $n= 10$ ) betrekking op MGV als aanvulling op een andere behandeling en de andere helft op MGV als stand-alone behandeling. Naar verhouding werden studies met MGV als aanvulling op de behandeling vaker vergeleken met een niet-actieve controleconditie (MGV als aanvulling:  $n = 7$  vs. MGV stand-alone:  $n = 4$ ) maar dit bleek niet gerelateerd aan de gevonden effectgrootte voor MGV. De effectiviteit van MGV lijkt – ook als alleen gekeken wordt naar de uitkomsten bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik – vooral te worden bepaald door de vergelijkingsconditie (actieve versus inactieve controleconditie) ongeacht of het gaat om MGV als stand-alone of als aanvulling op een andere behandeling.

## **Specifieke groepen**

### *Adolescenten*

De evidentie voor de effectiviteit van MGV als kortdurende interventie bij adolescenten met riskant of schadelijk alcoholgebruik is al beschreven in paragraaf 5.1. Voor de behandeling van stoornissen in alcoholgebruik bij adolescenten wordt MGV vaak als aanvulling op CGT gegeven. Zie paragraaf 5.3 voor een verdere beschrijving van de evidentie voor deze toepassing van MGV bij jongeren met een alcoholstoornis.

## **1.1.3 Cognitieve gedragstherapie**

In cognitieve gedragstherapie staat versterking van zelfcontrole over het gedrag door middel van zelfobservatie, zelfinstructie en zelfinzicht centraal (Schippers et al., 2014). Training in sociale vaardigheden, training in zelfcontrole en terugvalpreventie maken vaak deel uit van cognitieve gedragstherapie.

### **1.1.3.1 Cognitieve gedragstherapie als op zichzelf staande behandeling**

#### **Meta-analyse**

In 2009 verrichtten Magill & Ray een meta-analyse van gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie (CGT) bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol of drugs. Gemiddeld over alle 53 op alcohol- en drugsafhankelijkheid gerichte studies vonden zij een klein, significant effect van CGT op middelengebruik ( $g=0.15$ ;  $p<0.005$ ). Voor de 23 trials die specifiek betrekking hadden op alcoholafhankelijkheid werd echter geen significant effect op alcoholgebruik gevonden ( $g=0.09$ ; 95%-CI: -0.018–0.194) (Magill & Ray, 2009). In de meta-analyse werd geen onderscheid gemaakt tussen CGT als 'stand-alone' interventie en CGT in combinatie met een

farmacologische behandeling van alcoholafhankelijkheid. In twee recente updates van deze meta-analyse wordt dit onderscheid wél gemaakt (Magill et al., 2019; Ray et al., 2020).

In deze paragraaf wordt ingegaan op de eerste update van de meta-analyse, waarin Magill et al. (2019) alleen trials includeerden waarin CGT als op zichzelf staande interventie werd aangeboden, dus niet in combinatie met een andere psychosociale of farmacologische behandeling. In de volgende paragraaf 5.3.2 komt de tweede meta-analyse aan de orde, waarin specifiek wordt gekeken naar de combinatie van CGT plus farmacologische behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol en drugs (Ray et al., 2020).

In de meta-analyse van Magill et al. (2019) maakten de auteurs bij het bepalen van de effectiviteit van CGT onderscheid tussen drie typen controle- of vergelijkingscondities: minimale behandeling (bijvoorbeeld wachtlijst of korte psycho-educatie); 'niet-specifieke behandeling' (counseling/'treatment as usual'), en evidence-based behandelingen. In totaal waren 31 gerandomiseerde trials opgenomen, waarvan 15 trials gericht op afhankelijkheid van alcohol; 3 op cannabis; 2 op opiaten; 6 op stimulantia; en 6 op polydruggebruik.

Het effect van CGT in alle op alcohol- en drugsafhankelijkheid gerichte trials tezamen was middelgroot in vergelijking met minimale behandeling (hedges'  $g=0.58$ ; 95%-CI: 0.15–1.01;  $p=0.009$ ;  $I^2=59%$  [medium heterogeniteit]; 4 trials met 472 deelnemers, waarvan 1 gericht op alcoholafhankelijkheid, met 43 deelnemers). Het effect van CGT was klein in vergelijking met counseling/'treatment as usual' ( $g=0.18$ ; 95%-CI: 0.02–0.35;  $p=0.04$ ;  $I^2=45%$  [medium heterogeniteit]; 9 trials met 1319 deelnemers, waarvan 3 gericht op alcoholafhankelijkheid, met 198 deelnemers) en niet-significant in vergelijking met evidence-based psychosociale behandelingen ( $g=-0.02$ ; 95%-CI: -0.12–0.08;  $p=0.74$ ;  $I^2=14%$  [verwaarloosbare heterogeniteit]; 16 trials met 3320 deelnemers, waarvan 10 gericht op alcoholafhankelijkheid, met 2437 deelnemers).

In de meta-analyse werden geen aparte 'gepoolde' effectgroottes gerapporteerd voor de 15 studies bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. In de meta-regressieanalyse was type middel – alcohol versus andere middelen – echter geen significante effectmoderator ( $p=0.10$ ), hetgeen suggereert dat de gevonden effecten homogeen zijn en niet verschillen tussen de trials gericht op alcohol en die op de andere middelen.

De trials gericht op alcoholafhankelijkheid ( $N=2678$ ) varieerden in omvang van 39 tot 952 deelnemers; in 9 van de 15 trials werden minder dan 100 deelnemers geïnccludeerd. Het risico op bias werd door de onderzoekers als laag beoordeeld in 9/15 trials en als onduidelijk in 6/15 trials. In de meta-analyse waren de volgende 15 trials gericht op alcoholafhankelijkheid geïnccludeerd:

- Burtseidit et al., 2002
- Dawe et al., 2002
- Donovan & Ito, 1988
- Jones et al., 1982
- Kadden et al., 1989
- Kadden et al., 2001
- Kivlahan et al., 1990
- Litt et al., 2016
- Heather et al., 2000
- Papas et al., 2011
- Project MATCH, 1997a
- Project MATCH, 1997b
- Sandahl et al., 2004
- Shakeshaft et al., 2002
- Sitharthan et al., 1997

### **Subgroepen**

In de meta-regressieanalyse van Magill et al. (2019) werd geen significant verschil in effect van CGT gevonden tussen individuele en groepstherapie ( $p=0.65$ ). Evenmin verschilde het effect van CGT tussen mannen en vrouwen ( $p=0.73$ ) en tussen blanke en niet-blanke patiënten ( $p=0.19$ ). Een hogere leeftijd was geassocieerd met een kleiner effect van CGT ( $p=0.04$ ).

### **Meta-analyse adolescenten**

De meest omvangrijke en recente systematische review en (netwerk) meta-analyse naar de effectiviteit van psychologische (en farmacologische) behandeling van adolescenten (12-20 jaar) met 'problematisch gebruik' of een stoornis in het gebruik van middelen (alcohol, cannabis en andere

drugs) is uitgevoerd onder auspiciën van het Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (Steele et al., 2020b). In deze meta-analyse waren 59 gerandomiseerde trials naar psychologische behandeling geïncludeerd. In slechts 11 van de 59 trials (2248 deelnemers) werd een alcoholconsumptiemaat gerapporteerd (dagen alcoholgebruik), en in 7 van deze 11 trials (1728 deelnemers) was CGT een van de onderzoekscondities (zie \* hieronder), meestal in combinatie met een andere interventie (intensieve case management en/of motiverende gespreksvoering):

- Baer et al., 2007
- D'Amico et al., 2013
- Godley et al., 2002 \*
- Godley et al., 2010 \*
- Henderson et al., 2016 \*
- Henggeler et al., 2006
- Liddle et al., 2008 \*
- Slesnick et al., 2009
- Slesnick et al., 2015 \*
- Trudeau et al., 2017 \*
- Wagner et al., 2014 \*

In vrijwel alle 11 trials ging het overwegend om adolescenten met cannabisafhankelijkheid of een primair cannabisprobleem, van wie een deel ook alcohol gebruikte of een kleine minderheid ook alcoholafhankelijk was. De enige conclusie die de onderzoekers op basis van de 11 studies trokken, was dat gezinsbehandeling mogelijk de meest effectieve behandeling is voor jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol (beoordeeld met een lage bewijskracht) en dat meer onderzoek nodig is om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van andere behandelingen, waaronder CGT.

Daarnaast identificeerden de onderzoekers 8 trials waarin een geaggregeerde uitkomstmaat van alcohol-/drugsgebruik was opgenomen, waarvan 6 trials naar CGT (zie \*)

- Azrin et al., 1994 \*
- Dakof et al., 2015 \*
- Godley et al., 2010 \*
- Hogue et al., 2015
- Liddle et al., 2018
- Slesnick et al., 2007 \*
- Slesnick et al., 2015 \*
- Kaminer et al., 1998 \*

Ook in deze 8 trials was cannabis vrijwel zonder uitzondering het primaire probleemmiddel en was de alcoholconsumptie – indien separaat gerapporteerd – bescheiden. Met het nodige voorbehoud vanwege de kleine omvang van de trials, het gebrek aan statistische power en de zeer lage precisie van de geschatte effecten concludeerden de onderzoekers dat motiverende gespreksvoering en cognitieve gedragstherapie mogelijk effectiever waren dan 'treatment as usual' in het verminderen van het aantal alcohol en/of drugs gebruiksdagen. De bewijskracht van deze conclusie werd als laag beoordeeld.

### 1.1.3.2 Gecombineerde psychologische en farmacologische behandeling

#### **Meta-analyse**

Vrijwel dezelfde auteurs die de meta-analyse verrichtten naar de effectiviteit van CGT als 'stand alone' interventie (Magill et al., 2019) publiceerden in 2020 een meta-analyse naar de effectiviteit van CGT ten opzichte van andere psychologische behandelingen als toevoeging aan farmacotherapie van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol of drugs (Ray et al., 2020). In deze meta-analyse werden trials naar CGT als op zichzelf staande behandeling juist uitgesloten.

In hun meta-analyse onderzochten Ray en collega's (2020) de effectiviteit van gecombineerde CGT plus farmacotherapie ten opzichte van twee typen vergelijkingscondities: (1) standaardbehandeling (counseling/'usual care') plus farmacotherapie, en (2) evidence-based behandelingen plus farmacotherapie. In een derde vergelijking keken de onderzoekers naar de effectiviteit van het toevoegen van CGT aan de standaardbehandeling plus farmacotherapie ten opzichte van alleen standaardbehandeling plus farmacotherapie. In de meta-analyse van Ray et al. (2020) waren 30 gerandomiseerde trials opgenomen, waarvan 15 trials gericht op een stoornis in het gebruik van alcohol; 7 op cocaïne; 6 op opiaten en 2 op meerdere middelen.

In de eerste vergelijking was het gepoolde effect van CGT plus farmacotherapie over alle op alcohol- en drugsafhankelijkheid gerichte trials tezamen ten opzichte van standaardbehandeling plus farmacotherapie klein, significant en homogeen ( $g=0.18$ ; 95%-CI: 0.01–0.35;  $p=0.04$ ;  $I^2=0\%$ ; 9 trials met 1210 deelnemers, waarvan 6 gericht op alcoholafhankelijkheid, met 516 deelnemers). In de tweede vergelijking, naar het effect van CGT plus farmacotherapie ten opzichte van andere evidence-based behandelingen plus farmacotherapie, was het gepoolde effect van CGT plus farmacotherapie homogeen maar niet significant ( $g=0.05$ ; 95%-CI: -0.13–0.23;  $p=0.58$ ;  $I^2=35\%$ ; 12 trials met 1059 deelnemers, waarvan 5 gericht op alcoholafhankelijkheid, met 531 deelnemers). In de derde vergelijking, naar het effect van CGT als toevoeging aan de standaardbehandeling plus farmacotherapie versus alleen de standaardbehandeling plus farmacotherapie, was het gepoolde effect heterogeen en niet significant ( $g=0.06$ ; 95%-CI: -0.22–0.34;  $p=0.67$ ;  $I^2=76\%$ ; 11 trials met 1854 deelnemers, waarvan 3 gericht op alcoholafhankelijkheid, met 1100 deelnemers).

Evenals in de meta-analyse van Magill et al. (2019) in de vorige paragraaf werd ook in de meta-analyse van Ray et al. (2020) geen aparte 'gepoolde' effectgrootte gerapporteerd voor de studies bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. Type middel – waaronder alcohol versus andere middelen – was in de meeste vergelijkingen echter geen significante effectmoderator (Ray et al., 2020). Over het algemeen waren de gevonden effecten in de meta-analyse homogeen en in de weinige vergelijkingen waar sprake was van heterogeniteit, was het effect in de studies gericht op alcoholafhankelijkheid iets groter dan in de studies gericht op andere middelen.

De trials gericht op alcoholafhankelijkheid ( $N=2147$ ) varieerden in omvang van 40 tot 917 deelnemers; in 8 van de 15 trials werden minder dan 100 deelnemers geïnccludeerd. Het risico op bias werd door de onderzoekers als laag beoordeeld in 8/15 trials, hoog in 2/15 trials en onduidelijk in 5/15 trials. In de meta-analyse waren de volgende 15 trials gericht op alcoholafhankelijkheid geïnccludeerd:

- Anton et al., 2005
- Anton et al., 2006
- Balldin et al., 2003
- Berner et al., 2014
- Carroll et al., 1998
- Davidson et al., 2007
- De Wildt et al., 2002
- Heinala et al., 2001
- Longabaugh et al., 2009
- Morgenstern et al., 2012
- Oslin et al., 2008
- O'Malley et al., 1992
- O'Malley et al., 2003
- Schmitz et al., 2004
- Wetzel et al., 2004

#### 1.1.4 Gedragstherapeutische partnerrelatietherapie en systeemtherapie

In gedragstherapeutische partnerrelatietherapie en systeemtherapie richt de behandeling zich op de interacties tussen gezinsleden die van invloed kunnen zijn op het herstellen of juist in stand houden van het problematisch alcoholgebruik. Bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik betreft het meestal partnerrelatietherapie; bij jongeren wordt vooral systeemtherapie toegepast.

##### 1.1.4.1 Partnerrelatietherapie

In gedragstherapeutische partnerrelatietherapie staat de gedachte centraal dat problematisch middelengebruik en relationele problemen elkaar negatief versterken. Naast behandeldoelen die gericht zijn op het middelengebruik zélf, is de behandeling gericht op het aanleren van vaardigheden bij de partners om effectiever met middelengerelateerde situaties en stress om te gaan en op het verbeteren van de tevredenheid met de relatie (Vedel & Emmelkamp, 2019).

##### Meta-analyses

De meest recente meta-analyse naar de effectiviteit van gedragstherapeutische relatietherapie (Behavioral Couples Therapy; BCT) bij middenstoornissen is van Schmit et al. (2020). In deze meta-analyse waren 16 gerandomiseerde trials opgenomen ( $N=1304$ ), waarvan 11 trials bij

alcoholafhankelijke patiënten. In 9 van de 11 trials werd BCT vergeleken met individuele behandeling (zie \* hieronder):

- Fals-Stewart et al., 2005 \*
- Fals-Stewart et al., 2006 \*
- Fals-Stewart et al., 2009 \*
- Golden, 2002 \*
- Kelley & Fals-Stewart, 2002 \*
- Lam et al., 2009 \*
- McCrady et al., 1999
- O'Farrell et al., 2016
- Schumm et al., 2014 \*
- Vedel et al., 2008 \*
- Walitzer & Dermen, 2004 \*

Primaire uitkomstmaat in deze meta-analyse was abstinentie. Gepoold over alle 16 trials was het effect van BCT op het percentage abstinente patiënten klein, maar significant ten opzichte van de vergelijkingsbehandeling ( $g=0.21$ ; 95%-CI: 0.04–0.39). Het effect was homogeen ( $I^2=0.00$ ), hetgeen suggereert dat het effect in de trials gericht op alcoholafhankelijkheid niet verschilde van dat in de trials gericht op andere middelen.

Bij 9 van de 16 trials was de gerenommeerde onderzoeker William Fals-Stewart als (co-)auteur betrokken. Fals-Stewart werd in 2004 en de daaropvolgende jaren beschuldigd van het vervalsen en fabriceren van onderzoeksgegevens ten gunste van BCT, maar het strafrechtelijk onderzoek hiernaar werd gestaakt na zijn plotselinge overlijden een week na zijn arrestatie in 2010. Hoewel de bevindingen over abstinentie in de trials van Fals-Stewart in deze meta-analyse niet systematisch afwijken van die van de overige trials, was dit wél het geval op de tweede uitkomstmaat – kwaliteit van de partnerrelatie: in de trials van Fals-Stewart was het gepoolde effect op deze uitkomstmaat significant en aanzienlijk groter ( $g=0.63$ ;  $p=0.003$ ) dan in de overige trials ( $g=0.10$ ). Op grond hiervan zijn ook de gegevens ten aanzien van abstinentie in de trials van Fals-Stewart (en dus in deze meta-analyse) aan twijfel onderhevig.

Dit geldt eveneens voor een eerdere meta-analyse van BCT door Powers et al. (2008) op basis van 12 gerandomiseerde trials bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol- of drugs (waarvan 8 trials gericht op alcohol). In deze meta-analyse was de uitkomstmaat niet abstinentie, maar frequentie van het middelengebruik. Gepoold over de 12 trials was het effect van BCT op de frequentie van het middelengebruik klein tot middelgroot ten opzichte van individuele behandeling (Cohen's  $d=0.36$ ; 95%-CI: 0.19–0.53), maar in 7 van de 12 trials was Fals-Stewart (co-)auteur.

#### 1.1.4.2 Systeemtherapie

Systeemtherapie is een behandeling die veelvuldig is toegepast en onderzocht bij jongeren met psychische problemen, waaronder jongeren met een stoornis in middelengebruik. Er zijn verschillende varianten zoals MultiSysteemTherapie (MST), Mutidimensionele Gezinstherapie (MDFT), en Functional Family Therapy (FFT).

##### **Meta-analyse**

Voor het bepalen van de evidentie voor systeemtherapie bij jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol is de eerder genoemde meta-analyse van Steele et al. (2020b) als uitgangspunt genomen. In slechts 11 van de 59 trials (2248 deelnemers) werd een alcoholconsumptiemaat gerapporteerd (dagen alcoholgebruik), en in slechts 3 van deze trials was systeemtherapie een van de onderzoekscondities:

- Henggeler et al., 2006
- Liddle et al., 2008
- Slesnick et al., 2009

Zoals eerder vermeld, hadden de 11 trials overwegend betrekking op adolescenten met cannabisproblematiek van wie een deel ook alcohol gebruikte, dan wel om een kleine minderheid bij

wie sprake was van een stoornis in het gebruik van alcohol. Op basis van deze 11 studies concludeerden Steele et al. (2020b) dat gezinsbehandeling mogelijk de meest effectieve behandeling is voor jongeren met een stoornis in het gebruik van alcohol (beoordeeld met een lage bewijskracht) en dat meer onderzoek nodig is om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van andere behandelingen, waaronder CGT.

### 1.1.5 Community Reinforcement Approach (CRA)

De Community Reinforcement Approach (CRA) is een multidimensionale behandeling die er op is gericht om enerzijds de bekrachtigende werking van psychoactieve middelen te beperken en anderzijds de rol van alternatieve bekrachtigende activiteiten te versterken (Roozen, 2006). CRA is sterk gebaseerd op de operante leerprincipes en beoogt middels cognitief-gedragsmatige en systeeminterventies, eventueel ondersteund met farmacotherapie, de patiënt positieve beloning te laten ervaren in activiteiten en gedragingen, anders dan middelengebruik.

In de systematische review van Roozen et al. (2004) waren 11 RCTs opgenomen, waarvan 5 betrekking hadden op patiënten met een alcoholverslaving. In alle 5 de studies werd CRA aangeboden (al dan niet in combinatie met disulfiram) en vergeleken met "*usual care*" (al dan niet in combinatie met disulfiram). In 3 van de 5 studies werden in de onderzoeksgroepen minder dan 20 deelnemers gerandomiseerd: Hunt & Azrin (1973): n=16; Azrin (1976): n=18; Azrin et al. (1982): n=43 (in 3 groepen). In de twee resterende RCTs vergeleken Smith et al. (1998) CRA met *usual care* (beiden in combinatie met disulfiram; n=106) en Miller et al. (2001a, 2001b) vergeleken CRA met *usual care* (beide al dan niet in combinatie met disulfiram; n= 237).<sup>1</sup>

Op basis van hun systematische review concluderen Roozen et al. (2004) dat CRA (zonder disulfiram) effectiever is dan *usual care* (zonder disulfiram) in het reduceren van het aantal dagen dat alcohol wordt gedronken, en dat er conflicterende bevindingen zijn met betrekking tot (doorlopende) abstinentie als behandeluitkomst. Ook als CRA wordt gecombineerd met disulfiram lijkt het effectiever dan *usual care* in combinatie met disulfiram in het reduceren van het aantal dagen waarop alcohol wordt gedronken, maar niet effectiever als het gaat om abstinentie.

#### Aanvullende literatuurstudie

In ons literatuuronderzoek vonden wij geen recentere systematische review of meta-analyse van de effectiviteit van CRA in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol, en nog één RCT naar de effectiviteit van CRA als aanvulling na afloop van een kortdurende behandeling met motiverende gespreksvoering (MGV) bij ouderen ( $\geq 60$  jaar) met een stoornis in het gebruik van alcohol (Andersen et al., 2020). Dit onderzoek werd uitgevoerd in Denemarken (3 steden), Duitsland (2 steden) en de Verenigde Staten (1 stad). Alle deelnemers (n=693) kregen gedurende 4 weken één keer per week een sessie MGV (van ongeveer een uur). Aansluitend kreeg de CRA+MGV groep wekelijks nog één CRA-sessie gedurende 8 weken aangeboden, waarbij specifiek aandacht werd geschonken aan leeftijdgebonden problemen, als eenzaamheid. Deelname aan alle 4 de MGV-sessies verschilde niet aanzienlijk tussen de MGV-groep (83%) en de MGV+CRA groep (88%). Zestien procent van de deelnemers in de MGV+CRA groep heeft *niet* deelgenomen aan de CRA-sessies, terwijl 37% aan alle 8 CRA-sessies deelnam. De MGV- en de MGV+CRA groepen verschilden – na 26 weken – niet in de proportie 'succesvol' (doorlopend abtinent of  $BAC \leq 0.05$ ) behandelde deelnemers (primaire uitkomstmaat), noch op andere alcoholgerelateerde uitkomsten.

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

---

<sup>1</sup> Van deze laatste studie hebben wij geen *peer reviewed* publicatie kunnen vinden.



Anonieme Alcoholisten (AA) en de ambulante 12-stappen benadering of *Twelve-Step Facilitation* (12SF) worden toegepast in zelfhulpgroepen en instellingen voor verslavingszorg. Er wordt uitgegaan van 12 principes of stappen op weg naar herstel die bij de eerste oprichting van AA zelfhulpgroepen zijn ontwikkeld (Wilson & Smith, 1939; Alcoholics Anonymous, 2001). Naast AA zelfhulpgroepen zijn er geprotocolleerde ambulante 12SF programma's die de toeleiding naar AA en abstinentie van alcohol bevorderen (Humphreys, 1999) en intensieve, klinische (Minnesota) 12-stappen behandelprogramma's (Chappel, & DuPont, 1999).

### Meta-analyse

Voor het in kaart brengen van de effectiviteit van AA/12SF bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol bij volwassenen is de meta-analyse van Kelly, Humphreys, & Ferri (2020) als uitgangspunt genomen.

In het literatuuronderzoek werden gerandomiseerde, quasi gerandomiseerde en niet gerandomiseerde onderzoeken (gepubliceerd tot augustus 2019) geïncludeerd waarin de effectiviteit van AA of 12SF werd vergeleken met andere psychologische interventies (zoals MGv, CGT of varianten van 12SF) of geen behandeling/wachlijst voor volwassenen met een alcoholverslaving (DSM-IV/5; ICD-9/10).

Uiteindelijk werden 27 onderzoeken met 10.565 deelnemers geïncludeerd:

	Onderzoek- opzet	Mate van standaardisatie	Onderbouwing vergelijkingsinterventie		RoB
Blondell et al., 2011	RCT		anderszins	*	1 x H
Bogenschutz et al., 2014	RCT		anderszins	*	1 x H
Bowen et al., 2014	RCT		anderszins	*	4 x O
Brown et al., 2002	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	4 x O
Davis et al., 2002	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	3 x H
Herman et al., 2000	RCT		anderszins	*	2 x H
Kahler et al., 2004	RCT	geprotocolleerd	12SF-variant	×	4 x O
Kelly et al., 2017	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	1 x H
Litt et al., 2007	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	1 x H
Litt et al., 2016	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	1 x H
Manning et al., 2012	RCT		12SF-variant	.	3 x O
McCrary et al., 1996	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	3 x O
Project MATCH, 1997	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	4 x O
Timko et al., 2006	RCT	geprotocolleerd	12SF-variant	×	3 x O
Walitzer et al., 2009	RCT	geprotocolleerd	12SF-variant / anderszins	× / □	2 x O
Walitzer et al., 2015	RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	1 x H
Brooks & Penn, 2003	Q-RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	2 x H
Kaskutas et al., 2009	Q-RCT		12SF-variant	.	3 x H
Lydecker et al., 2010	Q-RCT	geprotocolleerd	anderszins	□	3 x H
Timko et al., 2011	Q-RCT	geprotocolleerd	12SF-variant	×	2 x H
Vederhus et al., 2014	Q-RCT	geprotocolleerd	12SF-variant	×	3 x H
Blondell et al., 2001	NR		anderszins		
Grant et al., 2018	NR		12SF-variant		
Humphreys & Moos, 1996	NR/EC		anderszins		
Ouimette et al., 1997	NR		12SF-variant / anderszins		
Zemore et al., 2018	NR	geprotocolleerd	anderszins		
Mundt et al., 2012	EC		12SF-variant		

RCT=gerandomiseerd onderzoek; Q-RCT=quasi gerandomiseerd onderzoek; NR=niet gerandomiseerd onderzoek; EC=economisch onderzoek

RoB=Risk of Bias (risico op vertekening); H=hoog; O=onduidelijk

Op twee na (Engeland; Noorwegen) waren alle onderzoeken uitgevoerd in de Verenigde Staten. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers (n=10.565) varieerde tussen de onderzoeken van 34 tot 51 jaar en de proportie vrouwelijke deelnemers lag tussen 0% (in 2 onderzoeken) en 49%.

Van de 27 onderzoeken hadden er 19 op één of meer domeinen een hoog risico op bias (gemiddelde: 2,2 domeinen) en de resterende 8 onderzoeken hadden op gemiddeld 3,5 domeinen een onduidelijk risico op bias. Een aanvullend risico op bias is dat niet kan worden uitgesloten dat deelnemers in de vergelijkings-interventie aanvullend op die interventie deelnamen aan AA-bijeenkomsten. Aangezien deelname aan AA-groepen door patiënten in de controlecondities ook (kan) bijdragen aan gereduceerd gebruik van alcohol, concluderen Kelly et al. (2020) dat de gerapporteerde effect groottes zeer waarschijnlijk een ondergrens/conservatieve schatting geven van de daadwerkelijke effectiviteit van AA/12SF.

In de meta-analyses werden op basis van drie studiekenmerken [wel/geen (quasi) RCT; wel/niet geprotocolleerde behandeling; wel/niet gebaseerd op een andere theoretische grondslag dan AA/12SF] uiteindelijk acht typen vergelijkingen onderscheiden:

- 1) (quasi) gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met geprotocolleerde interventies gebaseerd op een andere theoretisch onderbouwing – 11 onderzoeken, aangegeven met □ in bovenstaand overzicht;
- 2) (quasi) gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met *niet*-geprotocolleerde interventies gebaseerd op een andere theoretisch onderbouwing – 4 onderzoeken, aangegeven met \* in bovenstaand overzicht;
- 3) (quasi) gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met geprotocolleerde interventies eveneens gebaseerd op de grondslagen van 12SF (m.a.w., varianten in 12SF stijl of intensiteit) – 5 onderzoeken, aangegeven met × in bovenstaand overzicht;
- 4) (quasi) gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met *niet*-geprotocolleerde interventies eveneens gebaseerd op de grondslagen van 12SF (m.a.w., varianten in 12SF stijl of intensiteit) – 2 onderzoeken, aangegeven met · in bovenstaand overzicht;
- 5) *niet* gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met geprotocolleerde interventies gebaseerd op een andere theoretisch onderbouwing – 0 onderzoeken;
- 6) *niet* gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met *niet*-geprotocolleerde interventies gebaseerd op een andere theoretisch onderbouwing – 4 onderzoeken;
- 7) *niet* gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met geprotocolleerde interventies eveneens gebaseerd op de grondslagen van 12SF (m.a.w., varianten in 12SF stijl of intensiteit) – 0 onderzoeken;
- 8) *niet* gerandomiseerde onderzoeken waarin AA/12SF werd vergeleken met geprotocolleerde interventies eveneens gebaseerd op de grondslagen van 12SF (m.a.w., varianten in 12SF stijl of intensiteit) – 2 onderzoeken;

Kelly et al. (2020) definieerden vier alcohol-gerelateerde primaire uitkomstmaten en twee secundaire uitkomstmaten. De belangrijkste meta-analyses betreffen de subgroep van (quasi) gerandomiseerde studies, waarin AA/12SF werd vergeleken met een geprotocolleerde behandeling die is gebaseerd op een andere theoretische onderbouwing (aangegeven met □ in bovenstaand overzicht). In totaal betreft het 11 onderzoeken, waarvan 7 met een hoog risico op bias op ten minste 1 domein. Kelly et al. (2020) voerden meta-analyses uit – voor zover data beschikbaar waren – aan het eind van de

behandeling en bij follow-ups na 6, 12, 24 en 36 maanden. In het hierna volgende worden de effecten van AA/12SF ten opzichte van andere geprotocolleerde interventies weergegeven aan het eind van de behandeling en na 6 maanden – voor zover gerapporteerd door Kelly et al. (2020).

#### Eind van de behandeling

- proportie doorlopend abstinente: RR=1.07 [niet significant]; 95%-CI: 0.92–1.25; I<sup>2</sup>=29.6%; 1 studie met 1726 deelnemers
- percentage dagen abstinente: MD=1.91 [niet significant]; 95%-CI: -1.42–5.24; I<sup>2</sup>=22.3%; 1 studie met 1586 deelnemers
- langst aaneengesloten periode abstinente: niet gerapporteerd bij eind van de behandeling
- aantal glazen alcohol op een 'drinkdag': MD=0.3 [niet significant]; 95%-CI: -1.07–0.47; I<sup>2</sup>=0%; 2 studies met 1636 deelnemers
- percentage *heavy drinking days*: niet gerapporteerd bij eind van de behandeling

#### Follow-up: 6 maanden

- proportie doorlopend abstinente: RR=1.66 [klein effect]; 95%-CI: 1.09–2.54; I<sup>2</sup>=0%; 3 studies met 238 deelnemers
- proportie aantal dagen abstinente: MD=-1.21 [niet significant]; 95%-CI: -10.82–8.41; I<sup>2</sup>=0%; 3 studies met 191 deelnemers
- langst aaneengesloten periode abstinente: MD=0.60 [niet significant]; 95%-CI: -0.30–1.50; I<sup>2</sup>=59.6; 2 studies met 136 deelnemers
- aantal glazen alcohol op een 'drinkdag': MD=-0.96 [niet significant]; 95%-CI: -3.22–1.3; I<sup>2</sup>=nvt; 1 studie met 76 deelnemers
- percentage *heavy drinking days*: MD=9.62 [niet significant]; 95%-CI: -0.93–20.17; I<sup>2</sup>=nvt; 1 studie met 70 deelnemers

In slechts één van de bovenstaande (tien) meta-analyses vonden Kelly et al. (2020) een klein significant effect van AA/12SF ten opzichte van andere geprotocolleerde behandelingen zes maanden na beëindiging van de behandeling. Het percentage doorlopend abstinente deelnemers was hoger in de AA/12SF-groep dan in de vergelijkingscondities. Het betrof echter twee onderzoeken met een hoog risico op bias (onder andere: selectieve uitval) en één onderzoek uit 1996 met een onduidelijk risico op bias op meerdere domeinen. Ook na 12, 24 en 36 maanden was het percentage deelnemers dat doorlopend abstinente was hoger in AA/12SF dan in de vergelijkingscondities:

#### Doorlopend abstinente:

- 0 maanden: RR=1.07 [niet significant]; 95%-CI: 0.92–1.25; I<sup>2</sup>=29.6%; 1 studie, 1726 deelnemers
- 6 maanden: RR=1.66 [klein effect]; 95%-CI: 1.09–2.54; I<sup>2</sup>=0%; 3 studies met 238 deelnemers
- 12 maanden: RR=1.21 [klein effect]; 95%-CI: 1.03–1.42; I<sup>2</sup>=36.8%; 2 studies met 1936 deelnemers
- 24 maanden: RR=1.37 [klein effect]; 95%-CI: 1.04–1.82; I<sup>2</sup>=0%; 2 studies met 403 deelnemers
- 36 maanden: RR=1.42 [klein effect]; 95%-CI: 1.17–1.73; I<sup>2</sup>=0%; 1 studie met 952 deelnemers

In de vergelijking van AA/12SF met *niet* geprotocolleerde behandelingen, gebaseerd op een ander theoretisch uitgangspunt, in vier (quasi) gerandomiseerde studies (gemarkeerd met \*) vinden Kelly et al. (2020) *geen* positieve effecten van AA/12SF ten opzichte van de vergelijkingscondities op doorlopende abstinente. Wel rapporteren ze een positieve bevinding negen maanden na behandeling op het aantal glazen alcohol op dagen dat werd gedronken, maar die bevinding is gebaseerd op een studie met een hoog risico op bias door selectieve uitval (Bogenschutz et al., 2014).

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

## Specifieke groepen

### *Jongeren*

Wij vonden één gerandomiseerde studie onder jongeren met een stoornis in het gebruik van middelen (niet nader gespecificeerd) waarin de effectiviteit van een geïntegreerde ambulante 12-stappen behandeling werd vergeleken met een reguliere MGV+CGT behandeling (Kelly et al., 2017). In beide groepen kregen jongeren – tussen 14 en 21 jaar; gemiddelde leeftijd: 16.8 jaar; 73% man) twee individuele en acht groep behandelsessies aangeboden. Op zowel de primaire uitkomstmaat (proportie dagen abstinentie van middelengebruik) als op de secundaire middelengerelateerde uitkomsten (langst aaneengesloten periode abstinentie van middelen; proportie (overwegend; ≥90% van de 90 dagen periode) abtinent) was de 12-stappen groep niet effectiever dan MGV+CGT groep. Er werden geen uitkomsten voor alcoholgebruik gerapporteerd.

### 1.1.7 Op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie

Op mindfulness-gebaseerde terugvalpreventie (*mindfulness-based relapse prevention*; MBRP) is een psychologische behandeling die – over het algemeen – bestaat uit 8 sessies van ongeveer 2 uur waarin meer traditionele cognitieve gedragstherapeutische en terugvalpreventie technieken worden aangevuld met *mindfulness-based* meditatietechnieken met als doel "to facilitate patients' awareness of and healthier response to challenging emotional, cognitive, and physical states they may experience due to craving or withdrawal from substance use" (Grant et al., 2017: 387).

#### **MBRP en behandeling van alcoholverslaving**

Grant et al. (2017) hebben een meta-analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van MBRP in de behandeling van stoornissen in het gebruik van middelen, waarin negen RCTs werden geïnccludeerd, waarvan slechts één studie exclusief betrekking had op patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. Alvorens in te gaan op de meta-analyse wordt eerst dit onderzoek van Zgierska et al. (2019) besproken.

In het onderzoek van Zgierska et al. (2019) werden 123 deelnemers met alcoholafhankelijkheid (DSM-IV) geïnccludeerd, die (2 tot 14 weken) in "early recovery" waren en aan een terugvalbehandeling deelnamen. De terugvalbehandeling bestond uit een combinatie van cognitieve gedragstherapie, motiverende gespreksvoering, terugvalpreventie en 'twelve step facilitation'. Na randomisatie continueerden 59 deelnemers hun standaard terugvalbehandeling en kregen 64 deelnemers in aanvulling op de standaard terugvalbehandeling gedurende 8 weken 2 uur per week MBRP groepstherapie + bijbehorende huiswerkopdrachten. Alcoholconsumptie, gedefinieerd als het percentage dagen waarop ('fors') alcohol werd gedronken was de primaire uitkomstmaat en werd vastgesteld aan het einde van de 8 weken durende interventieperiode en na 18 weken na het einde van de interventie. Aan het eind van de 8 weken durende interventieperiode was er geen verschil tussen de deelnemers die de standaard terugvalbehandeling hadden gekregen en de deelnemers die in aanvulling daarop MBRP hadden gekregen in het percentage dat alcohol had gedronken (respectievelijk 27.3% en 29.8%), noch in het percentage dat op één of meer dagen 'fors' alcohol had gedronken (respectievelijk 17.5% en 18.2%). Ook 18 weken na het einde van de interventieperiode was er geen verschil tussen beide groepen en had respectievelijk 26.9% en 24.5% op één of meer dagen 'fors' alcohol gedronken.

Een belangrijke kanttekening die hierbij geplaatst dient te worden is dat de MBRP-interventie werd aangeboden in aanvulling op een reguliere behandeling bestaande uit een scala aan *evidence-based* interventies, waaronder CGT en MGV, waardoor het de vraag is in hoeverre verwacht kan worden dat MBRP hier nog een aantoonbaar effect aan toe kon voegen.

#### **Meta-analyse**

Zoals gezegd includeerden Grant et al. (2017) negen RCTs in hun meta-analyse (tot augustus 2016). MBRP werd in de meeste onderzoeken vergeleken met *treatment as usual* (TAU), welke vaak bestond uit een combinatie AA/12-stappen behandeling. In de andere studies werd MBRP vergeleken met cognitieve gedragstherapie, terugvalpreventie of een 'health education' interventie. In 5 van de 9 studies werd MBRP 'toegevoegd' aan de vergelijkingsbehandeling; in de overige 4 onderzoeken werd dit niet gespecificeerd. Alle studies hadden op minimaal twee domeinen een hoog risico op *bias*, met uitzondering van het onderzoek van Zgierska et al. (2019), dat uitsluitend een hoog risico op *performance bias* had, vanwege de onmogelijkheid van blinding (hetgeen voor alle RCTs naar de effectiviteit van MBRP gold). In totaal namen 901 patiënten deel, met een gemiddelde leeftijd rond de 40 jaar (min.: 34 jaar; max.: 45 jaar) en het aandeel vrouwelijke deelnemers varieerde van 0% (studies in Iran en Taiwan) tot 100% (studie in de V.S.) en lag meestal tussen de 25% en 30%. Van de negen geïncludeerde onderzoeken had uitsluitend de hierboven besproken studie van Zgierska et al. (2019) specifiek betrekking op patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol:

- Bowen et al. (2009) *	USA	alcohol en andere middelen
- Bowen et al. (2014) *	USA	middelen
- Brewer et al. (2009)	USA	alcohol en cocaïne
- Glasner et al. (2017) *	USA	stimulantia
- Imani et al. (2015) *	Iran	opioïden
- Lee, Bowen, & An-Fu (2011) *	Taiwan	illegale middelen
- Uhlig (2009)	USA	middelen
- Witkiewitz et al. (2014)	USA	middelen
- Zgierska (2014 ≡ 2019) *	USA	alcohol

\* Studies waarbij de ontwikkelaars van MBRP betrokken waren.

Ten aanzien van de primaire uitkomstmaat terugval in middelengebruik (ten tijde van de langste follow-up meting) bleek MBRP ten opzichte van de vergelijkingsbehandelingen niet significant beter: OR=0.72 [niet significant]; 95%-CI: 0.46–1.13; I<sup>2</sup>=0%; 7 RCTs met 841 deelnemers.

Ook ten aanzien van de meeste secundaire (middelengebruik-gerelateerde) uitkomstmaten was MBRP niet effectiever dan de vergelijkingsbehandelingen:

- Frequentie middelengebruik: SMD=0.02 [niet significant]; 95%-CI: -0.40–0.44; I<sup>2</sup>=42%; 5 RCTs met 718 deelnemers;
- Hoeveelheid gebruik: SMD=0.26 [niet significant]; 95%-CI: -0.13–0.64; I<sup>2</sup>=n.v.t.; 1 RCT met 123 deelnemers;
- Behandeluitval: OR=0.81 [niet significant]; 95%-CI: 0.40–1.62; I<sup>2</sup>=44%; 5 RCT met 556 deelnemers;
- Craving/onthouding: SMD=-0.13 [klein effect]; 95%-CI: -0.19– -0.08; I<sup>2</sup>=0%; 5 RCTs met 718 deelnemers.

In een meta-regressie analyse vonden Grant et al. (2017) evenmin een differentieel effect van het middel waaraan de patiënten verslaafd waren ten aanzien van de effectiviteit van MBRP. Bovendien concluderen Grant et al. (2017) dat bij alle studies sprake is van 'lage' tot 'zeer lage' kwaliteit van het bewijs, gezien het hoge risico op *bias* in alle onderzoeken.

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na de meta-analyse van Grant et al. (2017), die betrekking had op studies, die gepubliceerd waren tot augustus 2016, , vonden wij nog één systematische review (Korecki et al., 2020) en één meta-analyse (Cavicchioli et al., 2018) naar de effectiviteit van op mindfulness gebaseerde interventies bij de behandeling van personen met een stoornis in het gebruik van middelen. In deze reviews werden naast op mindfulness gebaseerde terugvalpreventie, meerdere mindfulness interventies besproken, waaronder ook acceptance and commitment therapy (act) en dialectische gedragstherapie, alsmede allerlei interventies die veelal door één onderzoeksgroep waren ontwikkeld en werden toegepast, zoals Mindfulness Oriented Recovery Enhancement (voor patiënten met chronische pijn, waarvoor zij

opioïden krijgen voorgeschreven), Mindfulness Training for Smoking Cessation, en Moment-by-Moment in Women's Recovery. In deze reviews vonden wij geen studies die specifiek gericht waren op patiënten met een alcoholstoornis.

In aanvullend literatuuronderzoek vonden wij – naast de in 2019 gepubliceerde en reeds besproken studie van Zgierska et al. – nog vier publicaties naar de effectiviteit van MBRP, specifiek gericht op de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol: Zgierska et al. (2017), Witkiewitz et al. (2019), Von Hammerstein et al. (2019) en Weiss et al. (2020). Bij nadere beschouwing bleek geen van deze studies in aanmerking te komen voor opname in deze richtlijn om de volgende redenen.

- Zgierska et al. (2017) betreft een analyse naar de behandelgetrouwheid van de MBRP-interventie in de besproken RCT.
- Witkiewitz et al. (2019) is een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van het toevoegen van '*transcranial direct current stimulation*' aan een reguliere 8 weken '*rolling group*' MBRP-behandeling. (De toevoeging van '*transcranial direct current stimulation*' aan de '*rolling group*' MBRP-behandeling bleek overigens niet effectief).
- Von Hammerstein et al. (2019) is een cohortstudie zonder vergelijkingsgroep naar een MBRP-behandeling van 8 wekelijkse sessies van 2 uur. (Drie maanden na de baseline werden 35 van de 52 deelnemers bereikt (67%) en was er sprake van een daling van het aantal *heavy drinking days* (per maand) van 4.4 dagen voorafgaand aan de behandeling naar 3.0 dagen in de maand na afronding van de behandeling).
- Weiss et al. (2020) betreft een studieprotocol naar de effectiviteit van een gecombineerde behandeling van MBRP en neurofeedback voor patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol.

### 1.1.8 Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) is een bewezen effectieve psychologische behandeling voor trauma (Castelnuovo et al., 2019) en zou mogelijk ook geschikt zijn voor de behandeling van stoornissen in middelengebruik (Markus & Hornsveld, 2017). De behandeling richt zich op het verminderen van de levendigheid en emotionele lading van herinneringen door deze te laten verwerken tijdens een afleidende taak. In deze paragraaf gaat het om verslavingsgerichte of 'addiction-focused' EMDR. De evidentie voor traumagerichte EMDR wordt beschreven in paragraaf 8.4.2 van deze richtlijn.

In een review van EMDR-interventies bij personen met een stoornis in het gebruik van middelen met of zonder een comorbide posttraumatische-stressstoornis (PTSS) (Tapia, 2019) werden twee gerandomiseerde studies gevonden waarin de EMDR-interventie specifiek gericht was op middelengebruik – nicotine (Markus et al., 2016) en alcohol (Hase et al., 2008). In de laatstgenoemde studie werden 34 alcoholafhankelijke patiënten gerandomiseerd naar 'treatment as usual' (TAU) of TAU plus EMDR gericht op alcoholgebruik. Op 1-maand follow-up waren de alcoholcraving scores significant lager in de TAU+EMDR groep dan de TAU groep ( $P < 0.05$ ), maar er werd niet geïnformeerd naar alcoholconsumptie.

Na deze review is slechts één gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van op een alcoholstoornis gerichte EMDR gepubliceerd. Markus et al. (2020) randomiseerden 109 patiënten met alcoholmisbruik of -afhankelijkheid naar TAU (Community Reinforcement Approach; CRA) of TAU plus EMDR die in 7 wekelijkse sessies werd aangeboden. Op geen van de uitkomstmaten, waaronder veranderingen in alcoholconsumptie (primaire uitkomstmaat) en biomarkers, vonden de onderzoekers op de vervolgmetingen na 8, 12 en 26 weken een significant verschil tussen de twee onderzoeksgroepen. Probleem in deze trial was dat, in afwijking van het oorspronkelijke protocol (Markus et al., 2015), bijna

tweederde van de patiënten al lange tijd – gemiddeld 8-9 maanden – in behandeling was op het moment dat zij begonnen aan de onderzoeksbehandeling, en dat de onderliggende behandeling in het onderzoek bestond uit CRA, een intensieve interventie. Beide aspecten kunnen ertoe hebben geleid dat er nog maar weinig ruimte was voor verbetering bij de patiënten.

### 1.1.9 Cognitieve training

Cognitieve training (CT) is een methode om cognitieve functies zoals geheugen, aandacht en zelfcontrole te trainen. Bij mensen met een stoornis in alcoholgebruik kan er sprake zijn van afwijkingen of beperkingen in bepaalde cognitieve functies die mogelijk het overmatig alcoholgebruik (mede) in stand houden. De rationale voor cognitieve training is dat patiënten met een alcoholstoornis via training relevante cognitieve functies kunnen verbeteren waardoor zij beter in staat zijn om alcohol te weerstaan. In het overzicht van de evidentie voor cognitieve training bij patiënten met een alcoholstoornis wordt ingegaan op het onderzoek naar cognitieve bias modificatie en werkgeheugentraining. Het onderzoek naar cognitieve bias modificatie heeft betrekking op twee typen cognitieve trainingen, namelijk approach bias modificatie (ApBM) of aandachtsbias modificatie (AtBM).

#### 1.1.9.1 Werkgeheugentraining

Voor onderstaand overzicht van de evidentie is de recente review van Batschelet, Stein, Tschuemperlin, Soravia, & Moggi (2020) als uitgangspunt genomen. Op basis van deze review werden geen klinische trials van voldoende omvang gevonden naar de effectiviteit van werkgeheugentrainingen bij patiënten met een alcoholstoornis waarin een controlegroep en een uitkomstmaat voor alcoholgebruik was opgenomen.

#### **Aanvullende literatuurstudie**

In aanvullend literatuuronderzoek vonden we nog twee studies die niet in Batschelet et al. (2020) staan beschreven, namelijk een onderzoek naar de effectiviteit van werkgeheugentraining (25 sessies, 5 per week) (vermoedelijk) als stand-alone behandeling bij 50 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die waren geworven bij een ambulante behandelkliniek (Khemiri et al., 2019) en een onderzoek naar werkgeheugentraining (24 sessies op weekdays) bij 180 patiënten met een alcohol en/of middelenstoornis (53% van de deelnemers had een alcoholstoornis) (Wanmaker et al., 2018). Beide studies laten geen significant effect van werkgeheugentraining zien op alcoholgebruik. Bovendien was er in de studie van Wanmaker et al. (2018) sprake van aanzienlijke drop-out.

#### 1.1.9.2 Cognitieve Bias Modificatie (CBM)

#### **Meta-analyses**

Voor de evidentie van CBM is naast de review van Batschelet et al. (2020) gebruikgemaakt van twee meta-analyses waarin uitsluitend studies naar CBM gericht op roken en alcoholgebruik waren opgenomen (Cristea et al., 2016; Boffo et al., 2019). Beide meta-analyses zijn gebaseerd op studies onder zowel klinische als niet-klinische populaties en bevatten dezelfde vier trials naar CBM bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Eberl, et al., 2013; Schoenmakers, et al., 2010; Wiers et al., 2015; Wiers et al., 2011). Cristea en collega's (2016) vonden op basis van 25 trials (18 voor alcohol en 7 voor roken) voor een geaggregeerde uitkomstmaat geen significant effect van CBM op verslaving op de post-test ( $g = 0.08$ , 95% CI  $-0.02 - 0.18$ ), noch op craving, maar wel een medium effect op cognitieve bias ( $g = 0.60$ , 95% CI  $0.39 - 0.79$ ). Op basis van 7 trials werd nog een klein effect gevonden op de geaggregeerde maat voor verslaving bij follow up ( $g = 0.18$ , 95% CI  $0.03 - 0.32$ ). De resultaten voor craving en verslaving varieerden niet voor het type middel, type steekproef, de setting, type cognitieve bias of het aantal sessies. Verder werden veel studies beoordeeld met een hoog of onbekend risico op bias en waren er consistente aanwijzingen voor publicatiebias.

In een Bayesiaanse meta-analyse van 14 studies vonden Boffo en collega's (2019) op basis van *individual participant data* een klein effect van CBM op cognitieve bias (gebaseerd op 18 vergelijkingen: 0.23, 95% CI 0.06–0.41) en op terugvalpercentage (gebaseerd op 8 vergelijkingen –0.27, 95% CI –0.68 – 0.22) maar geen effect van CBM op middelengebruik (op basis van zeven vergelijkingen). Bovendien werd een paradoxaal moderatie-effect van trainingsintensiteit gevonden waarbij vaker trainen een veel sterker effect had op de kans op terugval in de controle- dan in de experimentele groep. Alle effecten vertoonden zeer brede betrouwbaarheidsintervallen wat erop wijst dat er nog onvoldoende bewijs is voor een consistent effect van CBM op terugvalpercentage bij stoornissen in het gebruik van alcohol of tabak.

Voor de evidentie van CBM bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik zijn de uitkomsten van bovengenoemde meta-analyses onvoldoende bruikbaar omdat de effecten voor alcoholgebruik niet apart werden gerapporteerd voor klinische populaties. Vandaar dat we ons verder zullen baseren op uitkomsten uit individuele trials.

### **Aanvullende literatuurstudie**

In totaal vonden wij negen trials naar het effect van CBM bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die aan onze selectiecriteria voldoen. Eén studie werd bij nader inzien geëxcludeerd omdat het effect op terugval in alcoholgebruik over een hele korte tijdsspanne werd gemeten, namelijk 2 weken na baseline (Manning et al., 2016).

Trials met uitkomstmaat op 3 – 12 mnd follow-up :

---

Schoenmakers et al. 2010	n= 43, 2 condities, (Attentional Bias Modification training (AtBM) en controletraining), % terugval na 3 maanden follow-up: geen verschil tussen beide condities (AtBM: 4 van de 16 (25%); Controletraining: 4 van de 19 (21%), verschil niet getoetst).
Wiers et al. 2011	n=214, 4 condities (2 controle, 2 Approach Bias Modification (ApBM) % terugval na 1 jaar: C: 59%, 63/106; ApBM: 46%, 50 /108 (ITT: p=.057)
Eberl et al. 2013	n=509, 2 condities, % terugval na 1 jaar: C: 57.3% (130/227), ApBM: 48.8% (121/248) (ITT: p=.039, 1-zijdig getoetst)
Den Uyl et al. 2018	n=98, 4 condities (sham AtBM en sham transcraniële direct current stimulatie (tDCS), AtBM en sham tDCS, sham AtBM en tDCS, tDCS en AtBM). Geen verschil in terugvalpercentage tussen actieve AtBM en sham AtBM.
Rinck et al. 2018	n= 1450, 5 condities, (1. ApBM, 2. AtBm, 3. ApBM +AtBM, 4. sham-training, 5. no training), % terugval was hoger in de controle condities: 54.6%, 56.6% dan in de experimentele condities (aparte toetsen per experimentele conditie ten opzichte van beide controlegroepen gezamenlijk: ApBM: 47.9%, p= .041; AtBM: 44.8%, p=.005; ApBm+AtBM: 48.6, p=.06)
Heitmann et al., 2021	n= 169 patiënten in ambulante behandeling voor een stoornis in alcohol of cannabisgebruik, 142 patiënten met beschikbare data (n=111 met een stoornis in alcoholgebruik), 2 condities (TAU + AtBM; Controleconditie: TAU + placebo of TAU-only), geen significante verschillen op de primaire (frequentie alcohol/cannabisgebruik) en secundaire uitkomstmaten op post-test, 6 en 12 maanden follow-up. Ook geen verschillen in terugvalpercentages.



Salemink et al., 2021

n= 729 patiënten met SGA in klinische behandeling (vergelijkbare opzet en setting Eberl et al. 2013) waarvan 147 patiënten met een comorbide angst- of depressieve stoornis, 2 condities: ApBM als aanvulling op TAU t.o.v. TAU-only (geen sham-conditie). Random toewijzing, met groter aantal patiënten in de controlegroep, namelijk 2:3. Uitkomstmaat is het terugvalpercentage na 1 jaar follow-up. ITT-analyses laten zowel sig. hoofdeffect van groep (OR= 1.53, CI95% 1.13—2.06) als een sig. interactie-effect tussen groep en comorbide stoornis (OR= 2.24, CI95% 1.05—4.77) zien. Volgens subgroep-analyses is terugval wel significant lager in de ApBM-groep dan in de TAU groep onder patiënten met comorbide angst/depressie, maar bij patiënten met AUD zonder deze comorbiditeit is er geen verschil tussen de condities. Analyses op completers-only data (gebaseerd op aantal afgeronde trainingssessies) laten voor beide patiëntgroepen (AUD met en zonder comorbide angst/depressie) een gunstig effect van ApBM zien, maar het effect is sterker bij de patiënten met comorbide angst/depressie.

Manning et al. 2022

n=300, 2 condities, na 2 wk follow-up: ApBM: 54.4% (95%CI 46.0 - 62.8) abtinent en C: 42.5% (95%CI, 34.3 - 50.6); verschil van 11.9% (95%CI, 0.04 - 23.8; P = .04). PP die ApBM ontvingen hadden een langere tijd tot terugval (ApBM: mediaan=53 dagen, 95% CI = 21–61; controlegroep: mediaan = 12 dagen, 95% CI = 9–21, P = 0.045). Er was een significant hoger percentage pp dat op 3 maanden abtinent was in de ApBM groep (n =51; 34.7%) vergeleken met de controlegroep (n=33;21.6%; OR=1.93, 93% CI 1.16-3.23, p = .012). Er werden geen verschillen in terugvalpercentages gevonden op 6 en 12 maanden follow-up.

In vijf van de acht geïncludeerde studies werd de effectiviteit van een Approach Bias Modification training (ApBM) onderzocht gericht op het reduceren van een alcoholgerelateerde toenaderingsbias (Eberl et al., 2013; Manning et al., 2022; Rinck et al., 2018; Salemink et al., 2021; Wiers et al., 2011). In de andere vier geïncludeerde trials bestond CBM uit een Attentional Bias Modification training (AtBM) gericht op het verminderen van alcoholgerelateerde aandachtsbias (Den Uyl et al., 2018; Heitman et al., 2021; Rinck et al., 2018; Schoenmakers et al., 2010).

Vijf studies onderzochten de effectiviteit van een Approach Bias Modification (ApBM) training ten opzichte van een 'sham' training en/of geen training bij verschillende groepen patiënten (89-1450 patiënten) met een stoornis in alcoholgebruik. Naast effecten op de alcoholgerelateerde toenaderingsbias werd het effect op terugval in alcoholgebruik onderzocht. In vier studies betrof het patiënten die klinische behandeling ontvingen binnen de setting van dezelfde verslavingskliniek in Duitsland (Eberl et al., 2013; Rinck et al., 2018; Salemink et al., 2021; Wiers et al., 2011). De andere studie had betrekking op patiënten met een alcoholstoornis die in behandeling waren op een detox-afdeling in Australië (Manning et al., 2022). Manning et al. (2022) onderzochten of ApBM als aanvulling op de klinische behandeling, effectiever was dan een 'sham' training in het verminderen van terugval bij deze patiënten 3, 6 of en/of 12 maanden na afronding van de behandeling. In de andere studies (Eberl et al., 2013; Rinck et al., 2018; Salemink et al., 2021; Wiers et al., 2011) werd terugval gemeten op 1 jaar follow-up met een vragenlijst die telefonisch via een standaard klinische procedure werd afgenomen door een behandelmedewerker. In de vragenlijst werd patiënten gevraagd of zij het afgelopen jaar aanhoudend abtinent waren geweest. Indien zij deze vraag met 'nee' beantwoordden, werden verdere vragen gesteld over het aantal en de periodes van terugval en het middelengebruik in die periode. In vier studies werd een klein positief effect op terugval in alcoholgebruik 1 jaar na afronding van de behandeling gevonden (Eberl et al., 2013; Rinck et al.,

2018; Salemink et al., 2021; Wiers et al., 2011) met een lager terugvalpercentage onder patiënten die aanvullend op hun klinische behandeling een ApBM-training hadden gevolgd, dan onder patiënten die geen aanvullende training of een controletraining hadden gekregen. In de studie van Manning et al. (2022) werd dit effect alleen gevonden op 3 maanden en niet op 6 en 12 maanden follow-up. In 1 studie met 214 patiënten (Wiers et al., 2011) was het gevonden effect marginaal significant ( $p = .057$ ), in een andere studie met 504 patiënten werd het effect eenzijdig in plaats van tweezijdig getoetst (Eberl et al., 2013). Tot slot, vonden Salemink et al. (2022) op basis van een post-hoc analyse dat het positieve effect van ApBM sterker was onder patiënten met een alcoholstoornis en een comorbide depressie- of angststoornis dan onder patiënten met enkel een alcoholstoornis. Het gevonden effect voor ApBM leek in deze studie vooral te worden gedreven door de positieve resultaten van ApBM bij deze groep patiënten met comorbide angst of depressie.

De effectiviteit van Attentional Bias Modification training (AtBM) werd in vier studies onderzocht. Schoenmakers et al. (2010) onderzochten de effectiviteit van AtBM bij 43 patiënten met een alcoholstoornis die in behandeling kwamen bij drie instellingen voor verslavingszorg in Nederland. Drie maanden na de laatste sessie werd een vragenlijst uitgestuurd waarin alcoholgebruik en terugval over de afgelopen 3 maanden werd uitgevraagd. Volgens de follow-up data van 35 patiënten was 25% (4 van de 16 patiënten) in de AtBM-groep en 21% (4 van de 19 patiënten) in de controlegroep teruggevallen in alcoholgebruik. De onderzoekers hebben dit verschil niet getoetst.

Den Uyl et al. (2018) onderzochten in een dubbelblind gecontroleerde trial de effectiviteit van vier sessies AtBM als stand-alone en in combinatie met transcraniële direct current stimulatie (tDCS) bij 83 patiënten met een alcoholstoornis die klinische behandeling ontvingen. Deze studie is in dezelfde verslavingskliniek in Duitsland gedaan als de eerder beschreven studies naar de effectiviteit van ApBM. In totaal werden 98 patiënten random toegewezen aan 1 van de volgende 4 groepen, namelijk: 1. AtBM + sham-training tDCS, 2. AtBM + tDCS, 3. tDCS + sham-training AtBM of 4. sham-training AtBM + sham-training tDCS. Van 61% van de 83 patiënten die de interventie uiteindelijk hadden doorlopen werd informatie verkregen over terugval in alcoholgebruik 1 jaar na de interventie. Het terugvalpercentage verschilde niet tussen de vier groepen; AtBM bleek in deze studie dus niet effectief in het verminderen van terugval onder patiënten met een alcoholstoornis.

In het onderzoek van Rinck et al. (2018) werd zowel de effectiviteit van ApBM als van AtBM onderzocht. In totaal werden 1.450 alcoholafhankelijke patiënten gerandomiseerd voor een twee weken durende interventie naar één van vijf groepen: ApBM (6 sessies); AtBM (6 sessies); ApBM-AtBM (3 sessies ApBM + 3 sessies AtBM); Sham-training (6 sessies); No-training. Na randomisatie zijn 45 patiënten de behandeling niet gestart en alsnog geëxcludeerd. De primaire uitkomstmaat betrof de eerder beschreven maat voor terugval in alcoholgebruik 1 jaar na afronding van de behandeling (zie resultaten ApBM pag. 145). *Missing* follow-up data werden beschouwd als niet-succesvol behandelde patiënten. Aangezien het succespercentage tussen de Sham-training en No-training groepen niet verschilde, werden deze twee condities samengevoegd ter vergelijking met de 3 actieve behandelgroepen. Op basis van de follow-up data bleek het succespercentage in de AtBM-groep (55,2%) significant hoger dan het succespercentage in de gecombineerde controlegroep (44,4%). Zoals hiervoor vermeld was het succespercentage in de ApBM-groep (52,1%) significant hoger dan de gecombineerde controlegroep (44,4%). Het succespercentage in de gecombineerde ApBM+AtBM groep (51,4%) verschilde echter niet significant van het succespercentage in de gecombineerde controlegroep (44,4%;  $p=0.058$ ). AtBM, als aanvulling op een klinische behandeling, was effectiever in het reduceren van terugval op 1 jaar follow-up bij patiënten met stoornis in alcoholgebruik in vergelijking met de gecombineerde controlebehandelingen (sham-training en no-training).

In de recent gepubliceerde studie van Heitmann et al. (2021) werd bij 169 patiënten met een stoornis in alcohol- of cannabisgebruik (78% alcohol en 22% cannabis) het effect van AtBM als aanvulling op ambulante behandeling onderzocht. Zevenentwintig patiënten vielen uit voor aanvang van de baselinemeting en ITT resultaten zijn gebaseerd op data van 142 patiënten ( $n = 111$  met een stoornis

in alcoholgebruik). De onderzochte interventie bestond uit een aandachtsbias-training met de Bouncing Image Training Task (BITT). Patiënten werden random toegewezen aan AtBM of de controleconditie. Patiënten in de AtBM-conditie (n=92) ontvingen TAU + AtBM-training, en patiënten in de controleconditie (n=77) ontvingen ofwel TAU + placebo-training (50%) of TAU-only (50%). De trainingen werden via internet aangeboden en konden thuis worden uitgevoerd. Het percentage patiënten met missende gegevens op de maten voor middelengebruik was 29.6% op de post-test, 61.3% op 6 maanden follow-up en 52.8% op 12 maanden follow-up. Volgens de resultaten op basis van geïmputeerde data vertoonden patiënten in beide condities een significante afname in frequentie van middelengebruik maar deze afname was niet sterker voor de patiënten in de AtBM groep dan voor patiënten in de controlegroep, dit gold zowel voor de post-test als de 6 en 12 maanden follow-up. In meerdere verkennende *post hoc* analyses (onder meer controlerend voor behandelintensiteit en primair probleem; alcohol *versus* cannabis) was er evenmin een significant effect van AtBM op dagen gebruik.

Tot slot, werd in geen van de bovengenoemde studies de effectiviteit van ApBM of AtBM voor het verminderen van heavy drinking onderzocht.

### 1.1.10 Acceptance and Commitment Therapie

Acceptance en Commitment Therapie (ACT) is een derde generatie gedragstherapie die zich richt op het verhogen van de psychologische flexibiliteit in het omgaan met obstakels in het leven, acceptatie en het effectiever leren omgaan met emoties en cognities zonder deze rechtstreeks te willen veranderen.

#### **Systematische review**

Er zijn tot dusverre geen meta-analyses gepubliceerd over de effectiviteit van ACT specifiek bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. De meest recente systematische review van ACT in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol is van Byrne et al. (2019). De auteurs vonden zes studies, waarvan vier RCTs (zie \* hieronder), één studie met een gematchte controlegroep en één studie met een (niet-gematchte) wachtlijstcontrolegroep:

- George & Guzman, 2015 \* (N=32)
- Stappenbeck et al., 2015 \* (N=78)
- Harvey et al., 2017 (N=262)
- Thekiso et al., 2015 (N= 26)
- Peterson & Zettle, 2009 \* (N=24)
- Vernig & Orsillo, 2009 \* (N=48)

In alle onderzoeken was ACT gericht op patiënten met naast problematisch alcoholgebruik of een alcoholstoornis een comorbide psychische stoornis, waaronder stemmingsstoornis en posttraumatische stressstoornis. In drie van de vier RCTs werden minder dan 50 patiënten geïnccludeerd, in twee RCTs werd geen gebruik gemaakt van een alcoholconsumptie uitkomstmaat (Peterson & Zettle, 2009; George & Guzman, 2015) en in de overige twee RCTs betrof de ACT-interventie een eenmalige sessie (Vernig & Orsillo, 2009; Stappenbeck et al., 2015).

### 1.1.11 Contingentie management

Contingentie management (CM) is een gedragstherapeutische behandeling voor mensen met een stoornis in middelengebruik waarbij abstinentie van alcohol of drugs systematisch – volgens principes van operante conditionering – wordt beloond. Bij de meest gebruikelijke vorm van CM ontvangen patiënten met een middelenstoornis via een olopend beloningsschema een geldbeloning, -prijs of tegoedbon (voucher) voor elke opeenvolgende negatieve alcohol- of drugstest.

#### **Meta-analyses**

In de netwerk meta-analyse van Gao, Cao, Guo, & Xiao (2018) naar de relatie tussen verschillende typen behandeling en abstinentie bij patiënten met een alcoholstoornis wordt de meest recente

indicatie gegeven van het overall effect van CM bij patiënten met een alcoholstoornis. Gao en collega's (2018) onderzochten de effectiviteit van CM zowel in een Bayesiaanse random-effects netwerk meta-analyse (waarin ook indirecte vergelijkingen zijn opgenomen) als een directe meta-analyse. Volgens de resultaten van de directe meta-analyse op basis van 8 trials beschreven in 11 artikelen bij in totaal 1253 personen bleek CM als aanvulling op een psychologische behandeling (CGT, MGV of 12-SF) gericht op de alcoholstoornis effectiever te zijn in het bevorderen van abstinentie tijdens de behandeling dan andere interventies (OR = 2.19, 95% CI, 1.29 – 3.72). De kwaliteit van de studies werd beoordeeld als laag, o.a. vanwege incomplete data voor de uitkomstmaat. Daarnaast was er sprake van een hoge mate van heterogeniteit ( $I^2=70.7\%$ ). Gao et al. (2018) rapporteren daarnaast een pooled effect size voor de effectiviteit van CM-only ten opzichte van een controlegroep maar deze is gebaseerd op 1 kleine studie onder 29 patiënten (Barnett et al., 2017). Tot slot was er onvoldoende data om op basis van directe vergelijkingen een pooled effect size te berekenen voor de effectiviteit van CM op follow-up metingen.

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na de meta-analyse van Gao et al. (2018) zijn nog vier recente studies verschenen (Koffarnus et al., 2018; McDonnell et al., 2020, 2021; Jirapramukpitak et al. 2019). McDonnell et al. (2020) onderzochten in een vier-armige studie bij native-American volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik de effectiviteit van drie prize-based CM-varianten, namelijk CM gericht op abstinentie van alcohol (n=30), CM gericht op abstinentie van drugs (n=27) en CM gericht op abstinentie van alcohol en drugs (n=32), ten opzichte van een controlegroep (n=25) waarin het inleveren van urinemonsters werd beloond, ongeacht of deze alcohol-negatief waren. Patiënten hadden de keus om daarnaast standaard ambulante behandeling te ontvangen die uit individuele of groupscounseling kon bestaan. De kans op een alcohol-negatieve urinetest was significant hoger in de drie CM-groepen dan in de controlegroep (CM voor alcohol: OR= 4.80 (95%CI, 2.85 – 8.10); CM voor Drugs: OR = 3.87 (95%CI, 2.21 – 6.77), CM voor Alcohol en drugs: OR=2.42 (95%CI, 1.42 – 4.13). In een andere twee-armige trial bij drie sites waaronder ook de site van de hiervoor beschreven studie, onderzochten McDonnell et al. (2021) bij 158 native-American en Alaskan-native volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik de effectiviteit van 12 weken prize-based CM als aanvulling op Treatment as Usual (TAU) ten opzichte van een controleconditie waarin deelnemers werden beloond voor het inleveren van een urine-sample ongeacht of deze alcohol-negatief was. Uit de resultaten kwam naar voren dat de kans op een alcohol-negatieve urinetest gedurende de interventieperiode hoger was voor deelnemers die CM als aanvulling op TAU hadden ontvangen, dan voor de deelnemers in de controlegroep (OR, 1.70; 95%CI, 1.05 - 2.76; P = .03). In beide studies was echter sprake van een ongelijk drop-out percentage tussen de groepen met bovendien veel missende data voor de uitkomstmaat in de interventiegroep (hoog risico op bias).

De derde trial betreft een onderzoek onder 40 volwassenen met een alcoholstoornis naar de effectiviteit van 21 dagen CM met een breathalyzer waarmee je op afstand een persoons-geverifieerde ademtest kunt afnemen, sms-berichten kunt sturen en via een oplaadbare tegoedkaart direct de beloning kunt uitkeren (Koffarnus et al., 2018). Voor deze methode is geen face-to-face contact vereist. Deelnemers werden random verdeeld over de groep met CM middels de breathalyzer en een controleconditie ook met de breathalyzer maar dan werden beloningen uitgekeerd voor het inleveren van de ademtest ongeacht of deze alcoholnegatief was. Het percentage geverifieerde dagen abtinent was hoger in de CM- (85%) dan in de controlegroep (38%, OR= 9.4 (95% CI = 4.0 to 22.2). De studie werd beoordeeld met laag risico op bias (ROB-2).

Tot slot is er een 3-armige studie gepubliceerd waarin 161 personen met een stoornis in alcoholgebruik random (volgens 2:1:1 schema) werden toegewezen aan huisbezoeken zonder CM (n = 80), huisbezoeken met CM met lage beloning (n = 42) en huisbezoeken met CM hoge beloning (n = 42) (Jirapramukpitak et al. 2019). Wat betreft het volhouden van abstinentie werd gedurende de 12 weken interventieperiode geen verschil tussen de CM-groep en de controlegroep gevonden, wel

vertoonde de CM-groep met hoge beloning enkele gunstigere uitkomsten dan de beide andere groepen, maar deze effecten waren klein.

## Jongeren

Uit de uitgebreide review van Steele et al. (2020b) en aanvullend onderzoek kwamen geen trials naar voren waarin de effectiviteit van contingentie management in de behandeling van jongeren met een stoornis in alcoholgebruik is onderzocht. Er zijn wel trials beschikbaar naar de effectiviteit van CM bij jongeren met een middelenstoornis, waarvan een deel ook voldoet aan een stoornis in alcoholgebruik (Carroll et al., 2006; Carroll et al., 2009; Godley et al., 2014; Henggeler et al., 2012; Kaminer et al., 2014; Stanger et al., 2015). In deze studies varieerde het percentage jongeren dat voldeed aan een stoornis in alcoholgebruik tussen 5 en 58% en er werden geen separate effecten vermeld voor de groep jongeren met een stoornis in alcoholgebruik.

### 1.1.12 E-health: CGT-based online/ blended behandelingen

E-health omvat een breed spectrum aan behandelingen waarin informatie- en communicatietechnologieën worden toegepast ter ondersteuning of verbetering van de gezondheid. In onderzoek naar E-health, worden verschillende type behandelingen met elkaar vergeleken die variëren in de mate dat er nog sprake is van face-to-face contact met een therapeut (face-to-face, 'blended', of volledig digitaal) en de mate waarin de patiënt begeleid wordt door de therapeut of zelfstandig de therapie doorloopt (volledige therapeutische begeleiding, combinatie van therapeutische begeleiding en zelfstandig doorlopen van therapie en digitale zelfhulp). Daarnaast bestaat er variatie in de inhoudelijke invulling van digitale behandelingen die vaak gebaseerd zijn op bestaande face-to-face behandelingen en interventies, zoals kortdurende interventies volgens de SBIRT benadering (*Screening, Brief Intervention, Referral, and Treatment*) en CGT al dan niet gecombineerd met MGV. In de onderbouwing voor deze richtlijn beperken we ons tot het onderzoek naar CGT-based online of blended behandelingen bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. De beschikbare evidentie voor deze behandelingen bij patiënten met comorbide stoornissen wordt besproken in hoofdstuk 8.

#### Meta-analyse

Van de beschikbare meta-analyses naar de effectiviteit van E-health bij alcoholproblematiek had slechts één betrekking op de effectiviteit van CGT-based gedigitaliseerde behandelingen gericht op het reduceren van alcoholgebruik (Kiluk et al., 2019). Van de 15 geïncludeerde studies (N= 9.838 deelnemers) hadden twee studies (3 vergelijkingen, n = 134) betrekking op patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Farren et al., 2015; Kiluk et al., 2016). De andere studies waren verricht bij zware drinkers zonder de diagnose alcoholstoornis of bij polydruggebruikers waarvan het merendeel ook overmatig alcohol dronk. Het gepoolde effect voor digitale CGT-based interventies werd berekend voor vier type vergelijkingen, namelijk digitale CGT als stand-alone ten opzichte van geen of een minimale behandelconditie, digitale CGT als stand-alone ten opzichte van TAU, digitale CGT als aanvulling op TAU ten opzichte van TAU-only en digitale CGT ten opzichte van CGT begeleid door een therapeut (digitaal of face-to-face). Alleen voor de vergelijkingen digitale CGT als stand-alone ten opzichte van een minimale behandelconditie (gebaseerd op 5 vergelijkingen voor uitkomsten van vroege follow-up meting,  $g=0.20$ , 95%-CI: 0.22-0.38) en digitale CGT als aanvulling op TAU ten opzichte van TAU-only (7 vergelijkingen op vroege follow-up,  $g=0.30$ , 95%-CI: 0.10-0.50) werd een significant positief effect gevonden voor digitale CGT. Voor de andere twee varianten die ieder gebaseerd waren op slechts twee vergelijkingen, was het gepoolde effect negatief en niet significant. Belangrijke kanttekening bij deze meta-analyse is het ontbreken van een beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Belangrijke beperkingen van de gebruikte data zijn: hoge uitvalpercentages, het ontbreken van informatie over de behandelintensiteit en de variatie wat betreft de inhoudelijk invulling van de behandelprogramma's.

Van de twee geïncludeerde studies die betrekking hadden op patiënten met een alcoholstoornis, bleek één studie uiteindelijk niet te voldoen aan onze inclusiecriteria vanwege een te kleine steekproef (Farren et al. 2015: n=55, maar analyses gebaseerd op n=35). In de andere studie werden 68 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik random toegewezen aan één van de drie volgende condities: 1) digitale CGT als aanvulling op TAU (wekelijks CGT via face-to-face behandelsessies), 2) digitale CGT-only met minimale face-to-face monitoring, 3) TAU-only via face-to-face. In alle condities was sprake van een toename in het percentage abstinente dagen maar deze was het sterkst in de groep patiënten die digitale CGT als aanvulling op TAU hadden ontvangen  $t(536.4) = 2.68, p < 0.01, d = 0.71, 95\% \text{ CI } (0.60, 3.91)$ . Daarnaast was het percentage patiënten dat de behandeling had afgemaakt hoger in de condities met online CGT (Wald = 6.86,  $p < 0.01$ ) en zijn er aanwijzingen dat de online CGT-behandelingen kosten-effectiever waren (Kiluk et al., 2016).

### **Aanvullende literatuurstudie**

Aanvullend literatuuronderzoek leverde nog één recente trial op naar de effectiviteit van digitale CGT onder begeleiding van een therapeut ten opzichte van face-to-face CGT bij 301 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Johansson et al., 2021). Deze studie betrof een non-inferiority trial met als primaire uitkomstmaat het aantal geconsumeerde standaardglazen alcohol in de voorafgaande week op 6 maanden follow-up en als secundaire uitkomstmaten o.a. binge drinken en problematisch alcoholgebruik op basis van de AUDIT. De kwaliteit van de studie werd beoordeeld met "some concerns" (ROB-2). Volgens ITT-analyses bleek de effectiviteit van digitale CGT niet te verschillen van die van face-to-face CGT in het reduceren van alcoholgebruik op 6 maanden follow-up (voorspelde aantal standaardglazen: digitale CGT = 12.33, face-to-face = 11.43, verschil = 0.89, 95%CI (1.10 - 2.88)). Op enkele secundaire uitkomstmaten, zoals uitkomsten op de AUDIT bleek digitale CGT wel inferieur aan face-to-face CGT. Ook waren deelnemers die face-to-face CGT hadden ontvangen positiever over de therapeutische relatie met hun behandelaar en gaven de deelnemers in de digitale behandeling behoefte te hebben aan meer contact. Een belangrijke beperking van het onderzoek was het hoge uitvalpercentage onder deelnemers (43%). De uitval verschilde echter niet per conditie en uitkomsten van de per-protocol, ITT met geïmputeerde waarden en sensitiviteits-analyses voor de primaire uitkomstmaat waren vergelijkbaar.

### **Jongeren**

De meta-analyse van Kiluk et al. (2019) had uitsluitend betrekking op volwassenen (18 jaar en ouder). Er is wel een meta-analyse naar de effectiviteit van digitale kortdurende interventies gericht op verminderen alcoholgebruik bij jongeren, maar hierin worden geen separate uitkomsten gerapporteerd voor jongeren met een stoornis in alcoholgebruik en bevat bovendien geen resultaten voor digitale CGT (Smedslund et al. 2018).