

Vejledning for behandling af patienter med dobbeltdiagnose.

Formål:

Med udgangspunkt i litteraturgennemgang og kliniske erfaringer beskrives integreret psykiatrisk behandling af patienter med dobbeltdiagnose, hvor den psykiske lidelse og misbruget behandles samtidigt med psykosocial intervention, da det er vist, at samtidig udførelse af psykoterapeutisk og farmakologisk behandling i langt de fleste behandlinger af patienter med dobbeltdiagnose kan have en synergieffekt på behandlingens resultat.

Denne vejledning har fokus på den samtidige psykoterapeutiske og farmakologiske behandling af patienter med dobbeltdiagnose.

Målgruppe og anvendelsesområde:

Klinisk personale i Region Hovedstadens Psykiatri

Ansvar og organisering:

Centerledelser

Definitioner:

ABC model: En model til analyse af en for patienten kritisk situation, der fx fremkalder angst, stoftrang mv. A = aktiverende begivenhed (activating event), B = Underliggende formodninger (beliefs), C = Konsekvenser (consequences)

Contingency management: Adfærdsterapeutisk behandlingsmetode (f.eks. positiv opmærksomhed) benyttes til at inforcere hensigtsmæssig adfærd hos patienten, så han/hun opnår kontrol af en vanskelig situation.

Craving: Voldsomt stort behov for og et stærkt ønske om at indtage rusmidlet

Cue – eksponering: Specielt benyttes i abstinensfasen for at undgå tilbagefald. Metoden er først at finde patientens tidskode, de tidspunkter, hvor der er forstærket tilbagefalds potentiale (f.eks. for kokain 30 dage efter ophør), her opleves af stærke fysiologiske reaktioner (craving). Patienten udfører i disse perioder hyppigt sine mestringsstrategier enten i vivo eller ved forestillet eksponering. Anbefales ved alkohol eller kokain misbrug/dobbeltdiagnose.

Dialektisk adfærdsterapi: Specifik psykoteraeutisk metode inden for den kognitive tilgang. DAT kombinerer kognitiv adfærdsterapi med teknikker til regulering af følelser og har et adfærdsmæssigt, problemløsende fokus i kombination med accept-baserede strategier, og en vægt på dialektiske processer.

Dobbeltdiagnose: To samtidige psykiatriske lidelser, hvoraf en er skadeligt brug eller afhængighed af et eller flere rusmidler.

Exposure: Eksponering, udsætter sig for den situation eller genstand man fx er angst for, får drikke-trang i m.v.

Imaginal eksponering: Forestillet eksponering

KAT: Kognitiv adfærdsterapi

Metakognitiv copingstrategi: Teknikker til at kunne skelne mellem det tænkte og det virkelige. Ved metakognitiv terapi er fokus den tænkning (grublerier), der er vanskelig at kontrollere og som fører til forværring og vedligeholdelse af den psykiske lidelse. Igennem opmærksomhed udvikles evnen til at kontrollere tænkningen og det bliver muligt at forholde sig til de negative tanker og overbevisninger på en ny måde. Beslægtet med KAT

Psykoedukation: Undervisning af den sindslidende eller dennes pårørende i emner relateret til psykisk sygdom.

Sokratisk dialog: Ved brug af sokratiske (udforskende/undrende) spørgsmål stimulerer man patienten til refleksion – og derved at opdage nye måder at forstå sin verden på.

Step to step-program: Trin for trin- program med fokus på sociale færdigheder og med KAT intervention svarende til motivationsgraden.

Fremgangsmåde:

Kort om principper for psykiatrisk behandling af patienter med dobbeltdiagnose

1. Intensiteten af behandlingsindsatsen skal matche med sværhedsgraden af patientens tilstand.

2. En effektiv behandling opnås ved anerkendelse af patientens problemer.
3. Det er af afgørende betydning at få stillet de rigtige diagnoser, da det er afgørende for hvilken terapi, der primært skal etableres. F.eks. kan det være muligt at behandle alkoholafhængighed og en svær depressiv tilstand med mindre intensivt psykoterapeutisk tilgang, fordi en effektiv farmakoterapibehandling for både depression og alkoholmisbrug er tilgængeligt. På den anden side kan behandlingen af let til moderat depression eller en angsttilstand med svær cannabisaafhængighed kræve intensiv ambulant psykoterapi, evt. behandling under indlæggelse, da farmakologisk behandling af cannabismisbrug ikke eksisterer.
4. Udover at patienter med dobbeltdiagnose behandles med medicin, påbegyndes samtidigt en individuel- eller gruppeterapi en - to gange om ugen.
5. For at få et vellykket efterfølgende ambulant behandlingsforløb er det for de alvorligste psykiatriske tilstande nødvendigt med døgnbehandling, for at opnå afholdenhed fra psykoaktive stoffer og alkohol så hurtigt som muligt. I denne fase er det meget vigtigt at diagnosticere ikke-misbrugs inducerede psykiske lidelser og påbegynde behandlingen af den psykiske lidelse så tidligt som muligt. I den efterfølgende ambulante behandling anbefales step to step-program.
6. Ved gennemgang af seneste videnskabelig litteratur er det vist, at behandling med antidepressiv medicin af stofrelaterede affektive og angst symptomer ikke har den store effekt og direkte kan øge risikoen for bivirkninger og samt være toksiske.
7. Anden generation af antipsykotika er mere effektive til behandling af skizofreni og comorbidt stofmisbrug. Aktuell dokumentation tyder på, at Clozapin, Olanzapin og Risperidon er blandt de mest effektive. Clozapin synes at være det mest effektive antipsykotikum til at reducere alkohol, kokain og muligvis cannabis misbrug blandt patienter med skizofreni.
8. Behandlingen/planlægningen skal tage udgangspunkt i det motivationsniveau, hvor patienten befinder sig, for at behandlingen kan være effektiv. Det er endvidere meget vigtigt, at patienten får tillid til sin terapeut. Motivationssamtaler er nødvendige under hele behandlingsforløbet og skal have en egalitær, ikke dømmende og ikke truende karakter. Patientens selvbestemmelse er grundpillen i behandlingen. Behandlingsresultatet er naturligvis afhængig af kvaliteten af den terapeutiske indsats samt en terapeutisk alliance. Der er evidens for, at motivationssamtale er central i psykoterapien for at etablere og fastholde en terapeutisk alliance. Motiverende samtalers fokus er, at patienten finder sammenhæng mellem livsmål og problemer relateret til misbrug.

En skriftlig behandlingsplan med klare mål kan derefter udvikles sammen med patienten. De tankeforstyrrelser og handlinger som forårsages af patientens psykiske lidelse, og som hæmmer patientens interesse for og evne til forandring, skal udforskes. Patientens ambivalens overfor misbrug konkretiseres og udfordres igennem dialogen.

9. Det anbefales, at strukturerede ambulante terapi programmer indeholder case management og kognitiv adfærdsterapi (KAT).

Generelle anbefalinger for behandling af patienter med angst og misbrug

Farmakoterapi:

SSRI og SNRI (f. eks. Venlafaxin) er generelt at betragte som første valg.

I forbindelse med abstinens fra misbrug af alkohol og psykoaktive stoffer som komorbiditet til angst og stressrelaterede tilstande, kan abstinens tilstanden forveksles med angst. Dette medfører, at patienten oplever forværring af sin angstlidelse. Efter akut abstinensbehandling ved misbrug af alkohol, benzodiazepiner og opioider og i forbindelse med abstinens som følge af misbrug af øvrige psykoaktive stoffer opnås empirisk den bedste behandling af angstlidelsen med tricykliske antidepressiva. Men på grund af den høje bivirkningsprofil og toksicitet udelukkes denne behandling som første valg. Behandling af angst med benzodiazepiner kan ikke anbefales på grund af risikoen for at udvikle afhængighed.

Det er fra flere sider anbefalet, at alkoholafhængige patienter med komorbid angst effektivt kan behandles med Buspiron.

I forbindelse med farmakologisk behandling af patienter med angsttilstande og misbrug som komorbiditet er det vigtigt ikke at bruge medicin, som kan bidrage til potentielt skadelig interaktion med alkohol og psykoaktive stoffer.

Psykoterapi:

Kognitiv adfærdsterapi (KAT) har vist sig at være mest effektiv mod angst og stressrelaterede tilstande. Med henvisning til Sundhedsstyrelsens Referenceprogram 2007 anbefales det at anvende enten antidepressiva eller KAT eller en kombination af disse behandlinger. Det anføres endvidere, at KAT med fordel kan anvendes som førstevalgsbehandling, idet KAT har en mere holdbar virkning end farmaka. Forudsætningen for at bruge KAT effektivt i behandlingen er, at terapeuten er veluddannet og bruger manual-baseret terapi i overensstemmelse med den specifikke angsttilstand.

Gennemgang af international litteratur og undersøgelser af integreret KAT behandling (motiverende dialog og specifik KAT intervention) af patienter med angst og komorbid misbrug indikerer, at terapien øger dages/ugers afholdenhed, reducerer angstsymptomerne og forbedrer fastholdelse til behandlingen.

Det er vigtigt at benytte exposure såvel i forbindelse med hjemmeopgaver som imaginal eksponering. I forbindelse med KAT kan denne terapi forværre misbruget, hvis ikke der samtidigt arbejdes med kontrol af misbrugsadfærden

Det kan med rimelighed antages, at kombinationsbehandling med KAT og antidepressiva generelt kan anbefales i forbindelse med angst og et komorbid misbrug. Denne behandling er specifikt anbefalet som evidensbaseret behandling af tilstande med komorbid opioidmisbrug og angst.

Specifikke anbefalinger for behandling af patienter med psykiske lidelser og komorbid misbrug

Farmakoterapi af patienter med social angst og misbrug:

Social angst og komorbid misbrug er fundet hos 2-3 % af den almene befolkning. På grund af den beroligende effekt er alkohol mere tilbøjeligt til at blive misbrugt end noget andet rusmiddel hos patienter med social angst. En mulig undtagelse for dette kan være, at unge mennesker i større omfang misbruger hash, da de ofte har en lettere adgang til hash og støttes heri af deres sociale netværk. Patienter med social angst vil ofte være mere overbehandlet med farmakoterapi end patienter med generaliseret angst på grund af de angstrelaterede autonome symptomer, som er specifikke for de sociale situationer. Derfor bliver disse patienter ofte tidligere diagnosticeret og sat i behandling med MAO hæmmere og SSRI antidepressiva. Paroxetin er blevet identificeret som førstevalgsbehandling af social angst. Den psykofarmakologiske behandling har vist sig primært at virke på symptomerne på social angst, og når disse symptomer er reduceret opleves efterfølgende, at misbruget også dæmpes.

Psykoterapi af patienter med social angst og misbrug:

Her anføres KAT som førstevalg i behandlingen, og det bedste resultat opnås, når der fokuseres på såvel den sociale angst som misbruget i behandlingen. Der findes manualiserede terapiforløb på 12 ugers behandling med et opfølgingsforløb på 3 måneder. Behandlingen er i høj grad eksponering for angst- og misbrugsprovokerende situationer, hvor patienten lærer mestringsstrategier. KAT

behandlingen viser størst reduktion på socialangst med komorbid alkoholmisbrug, når behandlingsintervention overfor alkoholmisbruget til stadighed følges op med motiverende samtaler.

Farmakoterapi og psykoterapi hos patienter med panikangst og misbrug:

Anvendelse af farmakoterapi hos patienter med panikangst og komorbidt misbrug er begrænset beskrevet i international litteratur. Der peges dog på, at tricykliske antidepressiva, SSRI og MAO hæmmere er effektive til behandling af panikangst. Men det må samtidig understreges, at potentielle aktive medikamenter, så som SSRI, skal følges tæt, fordi de kan forværre angstsymptomerne tidligt i behandlingen og øge risikoen for komorbidt narkotika- og alkoholmisbrug.

Der findes specifik KAT intervention, der består i, at patienten eksponeres for situationer, der tidligere har været forbundet med panikangst og misbrug. Ved eksponeringen er der fokus på negative følelser/stemninger og kontrol af disse. Patienten kan have meget gavn af at anvende afslappende strategier og metakognitive copingstrategier i forbindelse med terapien.

Farmakoterapi og psykoterapi hos patienter med generaliseret angst og misbrug:

Der er kun beskedent forskning i behandling af patienter med farmakoterapi for generaliseret angst og endnu mindre evidens, når der er tale om patienter med generaliseret angst og komorbidt misbrug. Det må anføres, at generaliseret angst ikke præcist kan vurderes, før patienten er ude af sit misbrug. Men behandling med antidepressiva bør overvejes, hvis generaliserede angstsymptomer vedvarer efter afgiftning. Farmakoterapi af generaliseret angst indikerer, at tricyklisk antidepressiva og SSRI og SNRI er effektive til behandling af generaliseret angst. Endvidere har Imipramin vist sig at være bedre end Diazepam til at reducere angst. Paroxetin kan være mere effektiv her end Diazepam

Det må antages, at patienter med generaliseret angst oftest ikke behandles potent nok på trods af beviser for, at ubehandlet generaliseret angst kan føre til svær depression. Udover antidepressiva er det fundet, at buspiron – et ikke vanedannende benzodiazepin – reducerer angst. Der er desuden i forbindelse med behandlingen også set en vis effekt på alkoholmisbruget. Buspiron er ikke fundet effektivt til at reducere angst blandt metadonbehandlede opioidmisbrugere, men har derimod vist nogen positiv effekt på depression, når der er tale om lettere angst-depressionstilstande.

KAT er effektiv i behandlingen af generaliseret angst og misbrug, når der i terapien er fokus på patientens negative automatiske tænkning og omstrukturering af denne. Der er gode resultater med

metakognitiv terapiintervention overfor patienter med generaliseret angst, men denne behandling er sparsomt beskrevet i forbindelse med komorbidity misbrug.

Farmakoterapi og psykoterapi af obsessive kompulsive sygdomme og misbrug:

Patienter med OCD vil ofte udvikle et komorbidity forbrug af psykoaktive stoffer og alkohol, og modtager ofte ikke behandling herfor. Hertil kommer, at det er påvist i klinikken, at undersøgelse for OCD symptomerne blandt stofmisbrugere typisk ikke bliver udført og bliver typisk heller ikke oplyst.

Tidligere blev Chlorimipramin anset for at være effektiv til behandling af OCD, men på grund af præparatets høje bivirkningsprofil har der kun været begrænset brug af det i klinikken. Blandt de nyere generationer af antidepressiva har SNRI antidepressiva, Venlafaxin og Duloxetin, vist sig at være de bedste antidepressiva i behandling af OCD men også SSRI præparaterne er effektive. Ligeledes har to atypiske antipsykotica, Risperidon og Olanzapin vist sig at være effektive i behandlingen af OCD symptomer.

Det må anbefales, at psykofarmakologisk behandling af OCD bør starte med antidepressiva som monoterapi, og at der kun bruges atypiske antipsykotica, hvor der er tale om svære OCD symptomer. Det anbefales, at der ved KAT behandlingen af patienter med OCD og misbrug først er fokus på adfærdsterapien i forbindelse med en gradvis eksponering og efterfølgende i terapiforløbet foretages en omstrukturering af tvangstanker.

Farmakoterapi af PTSD, alkohol misbrug og opioidmisbrug:

PTSD og komorbidity stofmisbrug har ved internationale undersøgelser vist en komorbidity på 14-41 %. Der findes ikke tilsvarende danske undersøgelser. Ligeledes er det fundet, at patienter med PTSD med komorbidity stofmisbrug, specielt kvinder, har sværere belastende symptomer sammenlignet med PTSD uden stofmisbrug. Det fremgår endvidere, at ved misbrug som følgetilstand til PTSD, oftere anvendes amfetamin og opioider og i mindre grad alkohol og hash.

SSRI antidepressiv medicin og antiepileptica, topiramid, kan være effektive i behandling af PTSD med komorbidity alkoholmisbrug, men der er ikke noget, der tyder på, at SSRI har nogen virkning på alkoholafhængigheden. Det er imidlertid blevet påvist, at SSRI kan nedsætte forbruget af alkohol og reducere PTSD-symptomerne, når der er tale om behandling af PTSD med tidlig debut og et mindre alkoholforbrug. Naltrexon og disulfiram giver ikke reduktion i PTSD-symptomerne i forbindelse med behandlingen af alkoholafhængighed.

Noget tyder på, at opioid substitutionsbehandling hos opioidafhængige patienter med PTSD skulle have en mulig dæmpende effekt på opioidafhængigheden.

Psykoterapi og adfærdsterapi af PTSD:

Aktuelt er der dokumentation, der tyder på, at længerevarende PTSD tilstande ofte forårsager eller forværrer stofmisbrug, og at trangen til psykoaktive stoffer er størst blandt PTSD patienter, der i forbindelse med genoplevelse af traume (flash back) oplever angst og depression. Ved sammenligning med kontrolgruppe har det vist sig, at patienter har god effekt af behandling med imaginal eksponeringsterapi, og at alkoholtrangen også rediceres. Som førstevalgs psykoterapi for PTSD er der nogenlunde enighed om at bruge cue-eksponering som terapi. Denne terapiform kan dog kun anbefales, efter at misbruget er kommet under kontrol, da erfaringerne med terapien er, at eksponering af PTSD symptomerne hos patienter i misbrug stimulerer stof craving og øger risikoen for stofmisbrug. En god strategi for behandling af misbruget hos patienter med PTSD er, at den terapeutiske behandling benytter contingency management i forbindelse med dialektisk adfærdsterapi eller kognitiv adfærdsterapi. Specielt har det vist sig at denne terapi har kunnet reducere skadeligt brug af kokain blandt opioidafhængige patienter med PTSD.

Blandt kvinder med PTSD og stofmisbrugslidelse er der opnået gode resultater ved gennem psyko-
edukation at fokusere på kvindernes sundhed. Herved opnås en reduktion i brugen af psykiaktive stoffer, men ingen reduktion i PTSD symptomer.

Ved behandling af PTSD og alkoholafhængighed foreslås det, at der anvendes en flerstrengt tilgang til behandlingen, herunder en struktureret psykoterapeutisk metode, for eksempel KAT, i kombination med SSRI antidepressiva eller Topiramet. Der er udviklet forskellige behandlingsstrategier for behandling af PTSD i forbindelse med stofmisbrug, f.eks. kombinationen af motiverende interview og KAT, i en step to step-behandlingsstyring. Disse behandlingsformer er dog langt mindre empirisk understøttede.

Kombineret behandling af patienter med unipolar depression og alkoholmisbrug:

SSRI-antidepressiva har vist sig at være effektive mod affektive sindslidelser, men der er ikke beviser for, at effekten af SSRI-antidepressiva har nogen virkning på alkoholmisbrug. Reduktion af alkoholmisbrug synes at være relateret til forbedring i depressionen, og de bedste resultater er fundet i undersøgelser, hvor man kombinerer behandling med antidepressiva og psykoterapi. Der er fundet nedsat alkoholmisbrug i forbindelse med KAT og brug af Fluoxetin samt brug af Sertralin.

Ved individuel struktureret KAT findes der betydeligt bedre resultater sammenlignet med gruppebehandling eller mindre struktureret psykoterapi eller støttende psykoterapi. De bedste resultater er opnået, når den egentlige behandling først påbegyndes efter 2 ugers afholdenhed i forbindelse med hospitalsindlæggelse.

Farmakoterapi af cannabismisbrug og unipolar depression:

Der er i forbindelse med svær psykose og komorbidity misbrug fundet en kausal sammenhæng mellem cannabismisbrug og den psykiske lidelse, da patienter med stofinducerede psykoser ofte rapporterer om akutte debutsymptomer i forbindelse med, at de har taget stoffer. En tilsvarende kausal fortolkning af forholdet mellem cannabislidelser og depression kan ikke forklares på grund af mangel på studier af affektiv lidelse med komorbidity cannabismisbrug. Klinisk erfaring tyder dog på, at det forholder sig modsat, hvilket vil sige, at depression bidrager til brugen af cannabis, fordi affektive depressive symptomer ofte er til stede med en lang mere snigende debut forud for udvikling af cannabismisbrug. Der er lovende oplysninger om, at man med fordel kan bruge Fluoxetin mod cannabismisbrug blandt deprimerede ældre/unge.

Adfærdsmæssige og psykoterapeutiske interventioner i relation til patienter med unipolar depression og cannabismisbrug:

Her er det vigtigt, at den motiverende dialog er til stede samtidig med det terapeutiske arbejde, hvor der primært arbejdes med kobling mellem aktiviteter og stemningsleje. I terapien skal der efterfølgende være fokus på depressionsudløsende situationer og forstyrrelsen i tænkningen samt mestringsstrategier. Metakognitiv terapi kan anbefales hos patienter med tendens til mange grublerier.

Kombineret behandling af patienter med unipolar depression og kokainmisbrug:

Her er der blevet rapporteret om delvis reduktion af de depressive symptomer i forbindelse med antidepressiv behandling, men ingen reduktion i kokainmisbruget. De mest opløftende resultater er fundet med KAT, hvor der arbejdes med mestringsstrategier overfor tilbagefaldssituationer. Her er der fundet såvel forbedringer af patientens depressive symptomer som reduktion i kokainmisbruget. Tidligere er det blevet påvist, at kokain forværrer den psykofarmakologiske antidepressive behandling af depressionen. Forklaringen på dette kan være, at de depressive symptomer er abstinensudløste. Det er derfor nødvendigt at bestemme ætiologien af den depressive tilstand for at

kunne behandle de komorbide depressive symptomer tidligt og mere potent. Dette understøttes af kliniske erfaringer, hvor der er fundet begrænset effekt på kokainmisbrug ved behandling med antidepressiva, og at effekt sandsynligvis er relateret til forbedring af komorbid depression. Det kan være nødvendigt at døgnindlægge patienter med en depression og kokainmisbrug i abstinensfasen.

Kombineret behandling af patienter med unipolar depression og opioidmisbrug:

Her er det fundet, at hos patienter i metadonvedligeholdelse er behandling af depressionen med antidepressiva ikke effektiv. Tidligere blev det anbefalet at benytte Imipramin eller Doxepin, som skal have vist nogen forbedring af den depressive tilstand samt en reduktion af opioidmisbruget. Her må det igen antages, at behandling med antidepressiva muligvis har en indirekte effekt med en reduktion af misbruget, gennem medicinens virkning på depressionen.

KAT, psykoedukation og motiverende samtaler rettet mod patientens aktuelle situation kan have afgørende betydning i behandlingen af depression med komorbid opioidmisbrug, specielt i starten af behandlingen.

Farmakoterapi ved behandling af patienter med bipolar lidelse og alkoholmisbrug:

Farmakoterapi af patienter med bipolar lidelse og komorbid alkoholmisbrug involverer typisk brugen af stemningsstabiliserende eller atypiske antipsykotika og antidepressiva og samtidig brug af lægemidler til behandling af alkoholmisbruget, f.eks. Naltrexon eller Disulfiram. Det er blevet anbefalet at bruge såvel antiepileptika som Litium for at reducere craving, men anbefalingen er ikke dokumenteret. Andre undersøgelser viser, at antiepileptika og Litium ikke har indflydelse på forsat brug af alkohol. Dog har Litium og Valproat vist sig i en enkelt undersøgelse, at kunne reducere misbruget hos patienter med bipolar lidelse.

Farmakoterapi ved behandling af patienter med bipolar lidelse og kokain- og cannabislidelser

Der har været en enkelt meddelelse om, at Litium har vist sig effektiv til at reducere brugen af cannabis og kokain blandt unge patienter med bipolar lidelse og komorbid misbrugslidelse. Det er vist, at hashafhængige og kokainafhængige patienter med bipolar lidelse, som bliver behandlet med Divalproex, Buspiron, Lamotrigine eller Gabapentin, har kunnet opnå reduktion i deres cannabis- og kokainmisbrug.

Psykoterapi til patienter med bipolar lidelse og misbrug:

Patienter med bipolar lidelse er vanskelige at behandle med psykoterapi på grund af de svære depressive følelsesmæssige oplevelser. Det påpeges dog, at det er væsentligt at udvikle et tæt samarbejde mellem terapeuten og patienten. Behandling med KAT til patienter med bipolar lidelse og misbrug har kunnet reducere misbruget og de affektive symptomer. Denne KAT- intervention består i at stabilisere patientens døgnrytme ved at strukturere den daglige rutine, herunder søvncyklus og ved at have fokus på interpersonelle problemer. Psykoedukation og strategier til mestring af daglige aktiviteter kan have en afgørende virkning på dobbeltdiagnose tilstanden. Målet med at patienten skal lære mestringsstrategier er, at patienten lærer at erkende prodromalsymptomerne. For eksempel at modstå fristelsen til at involvere sig i mange aktiviteter i den maniske fase eller isolere sig i den depressive fase.

Farmakoterapi ved behandling af patienter med psykoser og alkohol- og cannabismisbrug:

Hos patienter med skizofreni ses oftest misbrug med alkohol, hash og kokain. Hashmisbrug er overordentlig udbredt hos patienter med skizofreni og det er påvist, at hash er det stof, der oftest er forbundet med forværring af akutte psykotiske episoder hos mennesker, der lider af skizofreni. Det er velkendt, at samtidig brug af cannabis i forbindelse med den psykofarmakologiske behandling bidrager til et dårligere behandlingsresultat af den psykotiske tilstand. Clozapin har vist sig at være mest effektiv til at reducere trang til alkohol og cannabis, mens undersøgelsesresultaterne for dette med andre antipsykotika ikke er entydige.

De nyeste undersøgelser har vist, at integreret behandling med antipsykotika (Olanzapin eller Risperidon) og KAT har kunnet reducere trangen til og brug af cannabis.

Farmakoterapi til patienter med psykose og kokainmisbrug:

Det er ved tidligere undersøgelser vist, at førstegenerations antipsykotikum Flupenthixol er effektivt til at reducere brugen af kokain og alkohol. Senere er det ved klinisk randomiseret undersøgelse vist, at Olanzapin reducerer craving for kokain hos patienter med psykose (skizofreni) og kokainmisbrug.

Det er tidligere blevet påvist, at tricykliske antidepressiva var gavnlige til at reducere brugen af kokain og andre stoffer hos psykotiske patienter. Det er rimeligt at antage, at SSRI også kan være effektivt, selv om der er meget lidt evidens for dette.

Adfærdsmæssige og psykoterapeutiske interventioner hos patienter med psykose samt alkohol- og stofmisbrug:

Den adfærdsmæssige og psykoterapeutiske intervention er her ikke specifik overfor bestemt misbrug, men bør integreres i behandlingen af dobbeltdiagnose.

De mest overbevisende resultater i forbindelse med at reducere misbruget og motivere patienter med skizofreni til psykofarmakologisk behandling, er kombinationen af motiverende interview, kognitiv adfærdsterapi og familierapi. Traditionel KAT interventionen i relation til den psykotiske tilstand er refleksion (sokratisk udspørgen), realitetstest og adfærdseksperimenter i forbindelse med ABC model. Metakognitiv terapi er et lovende nyere terapeutiske tiltag i forbindelse med behandling af patienter med dobbeltdiagnose, hvor der er fokus på patientens forsøg på at opnå kontrol over sine følelser og forstyrrelser i tænkningen ved at misbruge. Hos motiverede patienter med dobbeltdiagnose anbefales gruppeterapi i op til 3 måneder for at opnå en afgørende effekt på både psykose og misbrug. Et alternativ som første terapeutiske intervention er step to step-behandling i forbindelse med motiverende samtaler og psykoedukation.

Generelle anbefalinger for patienter med dobbeltdiagnose

Farmakoterapi af misbrug:

Det er vist, at psykofarmaka og psykoterapi er mere effektive i behandlingen af misbrug hos patienter med dobbeltdiagnose end behandling med lægemidler ved komorbide misbrug alene. Farmakoterapi ved misbrug kombineret med flere psykofarmaka påvirker behandlingsmotivationen i negativ retning hos patienterne som følge af øgede bivirkninger. Ligeledes må det anføres, at der igennem psykoterapi opnås største effekt overfor alkoholmisbruget.

Farmakoterapi af alkoholafhængighed

Disulfiram er et yderst effektivt supplement til behandling af alkoholmisbrug, og er den mest effektive farmakologiske behandling af alkoholafhængighed. Der opnås størst effekt heraf ved at integrere behandlingen med psykoterapi (KAT).

De sidste 10 år er der kommet flere medikamenter, så som Naltrexon, en opioidantagonist, der blokerer den euforiske effekt af alkohol og bliver anført som mest effektiv til at reducere craving. Men manglende kendskab til Naltrexon eksistens medfører, at Naltrexon ofte ikke ordineres, og patienterne har ofte en modvilje mod at tage lægemidlet på grund af bivirkninger. Naltrexon reducerer effektivt misbruget blandt alkoholafhængige patienter, men det er usikkert, om at det i

forbindelse angsttilstande/depression og alkoholmisbrug er mere effektivt end SSRI behandlingen (Sertralin)

Acamprosot reducerer ligeledes craving og anbefales, når der samtidigt er en sværere angsttilstand. Acamprosot skal doseres 3 gange dagligt, hvilket kan være et problem.

Off-label

Topiramot (antiepileptika) har vist sig bedre end placebo hos patienter med alkoholmisbrug til at reducere alkoholdmængde og -trang, men præparatet er ikke bedre end Naltrexon.

Anden medicin, Ondansetron, som er godkendt til postoperativ kvalme og benyttes i forbindelse med kemoterapi og stråleterapi, blokerer 5 HT på 5-HT₃ receptorer i midten af hjernen. Det er vist, at Ondansetron sænker trang til alkohol, især hos den tidlige debuterende alkoholiker og det antages, at det har størst effekt, når der er tale om komobid OCD.

Farmakoterapi af patienter med opioid- og kokainmisbrug

Baclofen har vist sig effektiv til at reducere brugen af kokain blandt ikke samtidigt opioidafhængige misbrugere, men undersøgelserne er meget sparsomme.

Disulfiram har vist sig at reducere brugen af kokain ved at blokere metabolismen af kokain. Dette gør, at virkningen af kokain bliver meget større, og patienten oplever en meget ubehagelig angst, der er forårsaget af et højt serumniveau af kokain. Desuden er der øget risiko for kardiovaskulære toksiciteter, hvilket også begrænser brugen af disulfiram som aversionsbehandling.

Undersøgelser har vist at Carbamazepin reducerer stoftrangen blandt kokainmisbrugere, men man fandt ikke en reduktion af det faktiske forbrug af kokain.

Topiramot har ligeledes vist sig effektiv til at reducere brugen af kokain, samtidig med behandling med KAT.

Methylphenidat synes at være mest effektivt til at reducere brugen af kokain hos patienter med ADHD-symptomer, udover at præparatet har virkning på ADHD-symptomerne. Undersøgelser har ikke kunnet rapportere øget risiko for kardiovaskulære hændelser i forbindelse med behandling, selv om det nu antages potentielt at eksistere.

Antidepressiva Bupropion (benyttes ved rygeophør) samt Modafinil (benyttes mod ADHD) har vist en øget kokainafholdenhed, men det er bestemt ikke første valg, på grund af manglende dokumentation.



Endelig er det fundet, at en integreret behandlingsform så som dopaminantagonist (f.eks. Bupropion) og KAT er effektiv i behandlingen af patienter i opioidnedtrapning. Substitutionsbehandling af opiatmisbrug er førstevalg hos nye heroinafhængige patienter Suboxone (buprenorfin+naloxon), da Suboxone har lavere toksicitet og lavt afhængighedspotentiale sammenlignet med Metadon behandling, se Sundhedsstyrelsens vejledning af 01.07.08, "*Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling*".

Der er noget, der tyder på, at Metadon har større effekt end Suboxone til at opretholde afholdenhed fra heroin hos dobbeltdiagnose patienter.

Jørn Lykke Klinik-
chef, overlæge PC
Sct. Hans, afd. M
Feb. 2012

Referencer, lovgivning og faglig evidens

1. Sundhedsstyrelsen : Referenceprogram for unipolar depression hos voksne 2007..
2. Sundhedsstyrelsen : referenceprogram for angst hos voksne 2007
3. Sundhedsstyrelsen : Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling 2008

Azorin, J. M., & Kaladjian, A. (2009). An update on the treatment of bipolar depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10, 161–172.

Back, S. E., Brady, K. T., Jaanimagi, U., & Jackson, J. L. (2006). Cocaine dependence and PTSD: A pilot study of symptom interplay and treatment preferences. *Addictive Behaviors*, 31, 351–354.

Back, S. E., Dansky, B. S., Carroll, K. M., Foa, E. B., & Brady, K. T. (2001). Exposure therapy in the treatment of PTSD among cocaine-dependent individuals: Description of procedures. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 35–45.

Baker, A. L., Hides, L., & Lubman, D. I. (2010). Treatment of cannabis use among people with psychotic or depressive disorders: A systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 247–254.

Barrowclough, C., Haddock, G., Wykes, T., Beardmore, R., Conrod, P., Craig, T., et al. (2010). Integrated motivational interviewing and cognitive behavioural therapy

for people with psychosis and comorbid substance misuse: Randomized controlled trial. *British Medical Journal*, 1–12 (Online First).

Bellack, A. S., Bennett, M. E., Gearon, J. S., Brown, C. H., & Yang, Y. (2006). A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe

and persistent mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 63(4), 426–432.

Brady, K. T., & Verduin, M. L. (2005). Pharmacotherapy of comorbid mood, anxiety, and substance use disorders. *Substance Use & Misuse*, 40(2021–2041), 2043–2048.

Brady, K. T., Verduin, M. L., & Tolliver, B. K. (2007). Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders. *Current Psychiatry Reports*, 9, 374–380.

Brady, K. T., Dansky, B. S., Back, S. E., Foa, E. B., & Carroll, K. M. (2001). Exposure therapy in the treatment of PTSD among cocaine-dependent individuals: Preliminary findings.

Journal of Substance Abuse Treatment, 21, 47–54.

Bromet, E., Sonnega, A., & Kessler, R. C. (1998). Risk factors for DSM-III-R post-traumatic stress disorder: Findings from the National Comorbidity Survey. *American Journal*

of Epidemiology, 147, 353–361.

Castells, X., Casas, M., Perez-Mana, C., Roncero, C., Vidal, X., & Capella, D. (2010). Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews, 2, CD007380.

Castells, X., Kosten, T. R., Capella, D., Colom, J., & Casas, M. (2009). Efficacy of opiate maintenance therapy and adjunctive interventions for opioid dependence with

comorbid cocaine use disorders: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 35, 339–349.

Chambless, D. L., & Holton, S. D. (1998). Defining empirically supported therapies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66, 7–18.

Chen, S., Barnett, P. G., Sempel, J. M., & Timko, C. (2006). Outcomes and costs of matching the intensity of dual-diagnosis treatment to patients' symptom severity. *Journal*

of Substance Abuse Treatment, 35, 95–105.

Coffey, S. F., Schumacher, J. A., Brimo, M. L., & Brady, K. T. (2005). Exposure therapy for substance abusers with PTSD: Translating research to practice. *Behavior Modification*, 29, 10–38.

Coffey, S. F., Stasiewicz, P. R., Hughes, P. M., & Brimo, M. L. (2006). Trauma-focused imaginal exposure for individuals with comorbid posttraumatic stress disorder

and alcohol dependence: Revealing mechanisms of alcohol craving in a cue reactivity paradigm. *Psychology of Addictive Behaviors*, 20, 425–435.

COMBINE Study Research Group (2003). Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions in alcohol dependence: Rationale and methods. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27, 1107–1122.

Conner, K. R., Pinquart, M., & Duberstein, P. R. (2008). Meta-analysis of depression and substance use and impairment among intravenous drug users (IDUs). *Addiction*, 103, 524–534.

Cornelius, J. R., Bukstein, O., Salloum, I., & Clark, D. (2003). Alcohol and psychiatric comorbidity. *Recent Developments in Alcoholism*, 16, 361–374.

Cornelius, J. R., Salloum, I. M., Ehler, J. G., Jarrett, P. J., Cornelius, M. D., Perel, J. M., et al. (1997). Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled

trial. *Archives of General Psychiatry*, 54, 700–705.

Cornelius, J. R., Salloum, I. M., Haskett, R. F., Ehler, J. G., Jarrett, P. J., Thase, M. E., et al.

(1999). Fluoxetine versus placebo for the marijuana use of depressed alcoholics. *Addictive Behaviors*, 24, 111–114.

Davidson, J. R. (2009). First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 25–31.

Davis, L., Uezato, A., Newell, J. M., & Frazier, E. (2008). Major depression and comorbid substance use disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(1), 14–18.

DiClemente, C. C., & Velasquez, M. M. (2002). Motivational interviewing and the stages of change. In W. R. Miller, & S. Rollnick (Eds.), *Motivational interviewing, 2nd edition, preparing people for change* (pp. 201–216). New York: The Guilford Press.

Donovan, B., Padin-Rivera, E., & Kowaliw, S. (2001). “Transcend”: Initial outcomes from a post-traumatic stress disorder/substance abuse treatment program. *Journal of*

Trauma & Stress, 14, 757–772.

Donovan, D. M., Anton, R. F., Miller, W. R., Longabaugh, R., Hosking, J. D., Youngblood, M., et al. (2008). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): Examination of posttreatment drinking outcomes. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69, 5–13.

Drake, R. E., Mueser, K. T., Brunette, M. F., & McHugo, G. J. (2004). A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders.

Psychiatric Rehabilitation Journal, 27, 360–374.

Elkashef, A., Vocci, F., Huestis, M., Haney, M., Budney, A., Gruber, A., et al. (2008). Marijuana neurobiology and treatment. *Substance Abuse*, 29, 17–29.

Fallot, R. D., & Harris, M. (2002). The trauma recovery and empowerment model (TREM): Conceptual and practical issues in a group intervention for women.

Community Mental Health Journal, 38, 475–485.

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.

Fatseas, M., Denis, C., Lavie, E., & Auriacombe, M. (2010). Relationship between anxiety disorders and opiate dependence — A systematic review of the literature: Implications

for diagnosis and treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38, 220–230.

Frank, E., Swartz, H. A., & Kupfer, D. J. (2000). Interpersonal and social rhythm therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48, 593–604.

Garbutt, J. C. (2009). The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 36, S15–S23.

Geller, B., Cooper, T. B., Sun, K., Zimmerman, B., Frazier, J., Williams, M., et al. (1998). Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy*

of Child and Adolescent Psychiatry, 37, 171–178.

Green, A. I., Burgess, E. S., Dawson, R., Zimmet, S. V., & Strous, R. D. (2003). Alcohol and cannabis use in schizophrenia: Effects of clozapine vs risperidone. *Schizophrenia*

Research, 60(1), 81–85.

Green, B., Young, R., & Kavanagh, D. (2005). Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 187, 306–313.

Gueorguieva, R., Wu, R., Donovan, D., Rounsaville, B. J., Couper, D., Krystal, J. H., et al. (2010). Naltrexone and combined behavioral intervention effects on trajectories

of drinking in the COMBINE study. *Drug and Alcohol Dependence*, 107, 221–229.

Haney, M., Hart, C. L., & Foltin, R. W. (2006). Effects of baclofen on cocaine self-administration: Opioid- and nonopioid-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology*,

31, 1814–1821.

Hesse, M. (2009). Integrated psychological treatment for substance use and co-morbid anxiety or depression vs. treatment for substance use alone. A systematic review of the published literature. *BMC Psychiatry*, 9, 6.

Hien, D. A., Jiang, H., Campbell, A. N., Hu, M. C., Miele, G. M., Cohen, L. R., et al. (2010).

Do treatment improvements in PTSD severity affect substance use outcomes? A secondary analysis from a randomized clinical trial in NIDA's Clinical Trials Network. *The American Journal of Psychiatry*, 167, 95–101.

Hien, D. A., Wells, E. A., Jiang, H., Suarez-Morales, L., Campbell, A. N., Cohen, L. R., et al. (2009). Multisite randomized trial of behavioral interventions for women with

cooccurring PTSD and substance use disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 77, 607–619.

Hjorthoj, C., Fohlmann, A., & Nordentoft, M. (2009). Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders — A systematic review.

Addictive Behaviors, 34, 520–525.

Hofmann, S. G., & Smits, J. A. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 621–632.

Jacobsen, L. K., Southwick, S. M., & Kosten, T. R. (2001). Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: A review of the literature. *The American*

Journal of Psychiatry, 158, 1184–1190.

James, W., Preston, N. J., Koh, G., Spencer, C., Kisely, S. R., & Castle, D. J. (2004).

A group intervention which assists patients with dual diagnosis reduce their drug use: A

randomized controlled trial. *Psychology Medicine*, 34(6), 983–990.

Kadden, R., Carroll, K., Donovan, D., Cooney, N., Monti, P., Abrams, D., et al. (1992).

Cognitive– behavioral coping skills therapy manual: A clinical research guide for therapists

treating individuals with alcohol abuse and dependence. Vol. 3. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.

Kampman, K. M. (2010). What's new in the treatment of cocaine addiction?

Current Psychiatry Reports, 12, 441–447.

Karila, L., Gorelick, D., Weinstein, A., Noble, F., Benyamina, A., Coscas, S., et al.

(2008). New treatments for cocaine dependence: A focused review. *The International*

Journal of Neuropsychopharmacology, 11, 425–438.

Kenna, G. L. (2010). Medications acting on the serotonergic system for the

treatment of alcohol dependent patients. *Current Pharmaceutical Design*, 16(19), 2126–2135.

Krampe, H., & Ehrenreich, H. (2010). Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy

in alcoholism treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 16, 2076–2090.

Kranzler, H. R., Burleson, J. A., Del Boca, F. K., Babor, T. F., Korner, P., Brown, J., et al. (1994). Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial.

Archives of General Psychiatry, 51, 720–731.

Labbate, L. A., Sonne, S. C., Randal, C. L., Anton, R. F., & Brady, K. T. (2004). Does comorbid anxiety or depression affect clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders? *Comprehensive Psychiatry*, 45, 304–310.

Latt, N., Jurd, S., Tennant, C., Lewis, J., Macken, L., Joseph, A., et al. (2011, Aug 18). Alcohol and substance use by patients with psychosis presenting to an emergency department: Changing patterns. *Australasian Psychiatry*, 19(4), 354–359 (Electronic publication ahead of print).

Levin, F. R., McDowell, D., Evans, S. M., Nunes, E., Akerele, E., Donovan, S., et al. (2004).

Pharmacotherapy for marijuana dependence: A double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *The American Journal on Addictions*, 13, 21–32.

Levin, F. R., & Hennessy, G. (2004). Bipolar disorder and substance abuse. *Biological Psychiatry*, 56(10), 738–748.

Levin, F. R., Evans, S. M., Coomaraswamy, S., Collins, E. D., Regent, N., & Kleber, H. D. (1998). Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: A pilot

study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 24(3), 343–360.

Leweke, F. M., Gerth, C. W., & Klosterkotter, J. (2004). Cannabis-associated psychosis: Current status of research. *CNS Drugs*, 18, 895–910.

Longabaugh, R., Wirtz, P. W., Gulliver, S. B., & Davidson, D. (2009). Extended naltrexone and broad spectrum treatment or motivational enhancement therapy. *Psychopharmacology*, 206, 367–376.

Lybrand, J., & Caroff, S. (2009). Management of schizophrenia with substance use disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(4), 821–833.

Mancino, M. J., McGaugh, J., Feldman, Z., Poling, J., & Oliveto, A. (2010). Effect of PTSD diagnosis and contingency management procedures on cocaine use in dually

cocaine-and opioid-dependent individuals maintained on LAAM: A retrospective analysis. *The American Journal on Addictions*, 19, 169–177.

Mann, K., & Hermann, D. (2010). Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260, S116–S120.

Maremmani, I., Pacini, M., Lamanna, F., Pani, P. P., Perugi, G., Deltito, J., et al. (2010). Mood stabilizers in the treatment of substance use disorders. *CNS Spectrum*, 15(2), 95–109.

Mariani, J. J., & Levin, F. R. (2004). Pharmacotherapy for alcohol-related disorders: What clinicians should know. *Harvard Review of Psychiatry*, 12, 351–366.

Mark, T. L., Kranzler, H. R., Poole, V. H., Hagen, C. A., McLeod, C., & Crosse, S. (2003). Barriers to the use of medications to treat alcoholism. *The American Journal on Addictions*, 12, 281–294.

Mark, T. L., Kranzler, H. R., & Song, X. (2003). Understanding US addiction physicians' low rate of naltrexone prescription. *Drug and Alcohol Dependence*, 71, 219–228.

McCarthy, E., & Petrakis, I. (2010). Epidemiology and management of alcohol dependence

in individuals with post-traumatic stress disorder. *CNS Drugs*, 24, 997–1007.

Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Frank, E., Reilly-Harrington, N. A., Wisniewski, S. R., Kogan,

J. N., et al. (2007). Psychosocial treatments for bipolar depression: A 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of*

General Psychiatry, 64, 419–426.

Mills, K. L., Teesson, M., Ross, J., & Peters, L. (2006). Trauma, PTSD, and substance use disorders: Findings from the Australian National Survey of Mental Health and

Well-Being. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 652–658.

Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet*, 370, 319–328.

Najavits, L. M., Weiss, R. D., & Shaw, S. R. (1997). The link between substance abuse and posttraumatic stress disorder in women. A research review. *The American Journal*

on Addictions, 6, 273–283.

Nordstrom, B. R., & Levin, F. R. (2007). Treatment of cannabis use disorders: A review of the literature. *The American Journal on Addictions*, 16, 331–342.

Nunes, E. V., & Levin, F. R. (2004). Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 291, 1887–1896.

Nunes, E. V., Quitkin, F.M., Donovan, S. J., Deliyannides, D., Ocepek-Welikson, K., Koenig, T., et al. (1998). Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive

disorders. A placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 55, 153–160.

Otto, M. W., Smits, J. A., & Reese, H. E. (2004). Cognitive-behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 34–41.



Petrakis, I. L., Leslie, D., Finney, J. W., & Rosenheck, R. (2006). Atypical anti-psychotic medication and substance use-related outcomes in the treatment of schizophrenia.

The American Journal on Addictions, 15, 44–49.

Pittenger, C., Kelmendi, B., Bloch, M., Krystal, J. H., & Coric, V. (2005). Clinical treatment of obsessive compulsive disorder. *Psychiatry*, 2, 34–43.

Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1992). Stages of change in the modification of problem behaviors. *Progress in Behavior Modification*, 28, 183–218.

Project MATCH Research Group (1998). Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. *Journal of Studies on Alcohol*, 59, 631–639.

Quello, S. B., Brady, K. T., & Sonne, S. C. (2005). Mood disorders and substance use disorder: A complex comorbidity. *Science & Practice Perspectives*, 3, 13–21.

Randall, C. L., Johnson, M. R., Thevos, A. K., Sonne, S. C., Thomas, S. E., Willard, S. L., et al. (2001). Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients.

Depression and Anxiety, 14(4), 255–262.

Ravindran, L. N., & Stein, M. B. (2010). The pharmacologic treatment of anxiety disorders: A review of progress. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 839–854.

Rickels, K., Zaninelli, R., McCafferty, J., Bellew, K., Iyengar, M., & Sheehan, D. (2003).

Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 749–756.

Saladin, M. E., Drobos, D. J., Coffey, S. F., Dansky, B. S., Brady, K. T., & Kilpatrick, D. G. (2003). PTSD symptom severity as a predictor of cue-elicited drug craving in victims

of violent crime. *Addictive Behaviors*, 28, 1611–1629.

San, L., Arranz, B., & Martinez-Raga, J. (2007). Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *European Addiction Research*, 13, 230–243.

Schade, A., Marquenie, L. A., van Balkom, A. J., Koeter, M. W., de Beurs, E., van den Brink, W., et al. (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.

Schmitz, J. M., Averill, P., Stotts, A. L., Moeller, F. G., Rhoades, H. M., & Grabowski, J. (2001). Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 207–214.

Schneier, F. R., Foose, T. E., Hasin, D. S., Heimberg, R. G., Liu, S. M., Grant, B. F., et al. (2010). Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Psychological Medicine*, 40, 977–988.

Simon, N. M. (2009). Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 10–14.

Smelson, D. A., Losonczy, M. F., Davis, C. W., Kaune, M., Williams, J., & Ziedonis, D. (2002). Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 671–675.

Smelson, D. A., Ziedonis, D., Williams, J., Losonczy, M. F., Williams, J., Steinberg, M. L., et al. (2006). The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving

in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: A preliminary report.
Journal

of Clinical Psychopharmacology, 26, 9–12.

Soyka, M., & Rosner, S. (2008). Opioid antagonists for pharmacological treatment of alcohol dependence — A critical review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1, 280–291.

Soyka, M., Alchmuller, C., v Bardeleben, U., Beneke, M., Glaser, T., Hornung-Knobel, S., et al. (2003). Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: Results from an open clinical study. *European Addiction Research*,

9(2), 65–72.

Stewart, R. E., & Chambless, D. L. (2009). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders in clinical practice: A meta-analysis of effectiveness studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 77, 595–606.

Tiet, Q. Q., & Mausbach, B. (2007). Treatments for patients with dual diagnosis: A review. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31, 513–536.

Titievsky, J., Seco, G., Barranco, M., & Kyle, E. M. (1982). Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: A double-blind study. *The Journal*

of Clinical Psychiatry, 43, 454–456.

Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G., & Farre, M. (2005). Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 78, 1–22.

Trafton, J. A., Minkel, J., & Humphreys, K. (2006). Opioid substitution treatment reduces substance use equivalently in patients with and without posttraumatic stress disorder.

Journal of Studies on Alcohol, 67, 228–235.

Triffleman, E., Carroll, K., & Kellogg, S. (1999). Substance dependence post-traumatic stress disorder therapy. An integrated cognitive-behavioral approach. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 17, 3–14.

Weiss, R. D., Griffin, M. L., Greenfield, S. F., Najavits, L. M., Wyner, D., Soto, J. A., et al. (2000). Group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: Results of a pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(5), 361–367.

Weiss, R. D., Najavits, L. M., & Greenfield, S. F. (1999). A relapse prevention group for patients with bipolar and substance use disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 16, 47–54.

Wilson, N., & Cadet, J. L. (2009). Comorbid mood, psychosis, and marijuana abuse disorders: A theoretical review. *Journal of Addictive Diseases*, 28, 309–319.

Woody, G. E., O'Brien, C. P., & Rickels, K. (1975). Depression and anxiety in heroin addicts: A placebo-controlled study of doxepin in combination with methadone. *The American Journal of Psychiatry*, 132, 447–450.

Zatzick, D., Roy-Byrne, P., Russo, J., et al. (2004). A randomized effectiveness trial of stepped collaborative care for acutely injured trauma survivors. *Archives of General Psychiatry*, 61, 498–506.

Ziedonis, D., Richardson, T., Lee, E., Petrakis, I., & Kosten, T. (1992). Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacology*

Bulletin, 28(3), 309–314.

Zvolensky, M. J., & Schmidt, N. B. (2004). Anxiety and substance use disorders: Introduction to the special series. *Journal of Anxiety Disorders*, 18, 1–6.

Zweben, A., Pettinati, H. M., Weiss, R. D., Youngblood, M., Cox, C. E., Mattson, M. E., et al. (2008). Relationship between medication adherence and treatment outcomes:

The COMBINE study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32, 1661–1669.