

## Pharmakotherapie bei problematischem Kokainkonsum: neue Behandlungsperspektiven

---

Marcus HERDENER\*, Kenneth DÜRSTELER-MACFARLAND\*\*,  
Rudolf STOHLER\*\*\*

### Zusammenfassung

*Obwohl der schädliche Konsum von Kokain oftmals ein grosses gesundheitliches Problem für das Individuum und auch ein bedeutendes gesellschaftliches Problem darstellt, ist aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise bis heute noch kein Medikament zur Behandlung der Kokainabhängigkeit zugelassen. Die Suche nach wirksamen pharmakologischen Behandlungsmethoden ist deshalb Gegenstand zahlreicher aktueller wissenschaftlicher Studien. In der folgenden Übersicht sollen verschiedene pharmakologische Behandlungsansätze exemplarisch vorgestellt werden. Da anzunehmen ist, dass die Kokainwirkung im Gehirn vor allem durch den Neurotransmitter Dopamin vermittelt wird, stehen Substanzen, die das dopaminerge mesocorticolimbische System beeinflussen, im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um Dopaminagonisten oder um Wirkstoffe, die durch Modulation des inhibitorischen Transmitters Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) die dopaminvermittelte Kokainwirkung beeinflussen. Darüber hinaus soll auch über immuntherapeutische Ansätze berichtet werden, bei denen mittels Impfung versucht wird, durch spezifische Antikörper Kokainmoleküle in der Blutbahn zu binden und diese somit am Übertritt von der Blutbahn ins zentrale Nervensystem zu hindern.*

Der Missbrauch von Kokain kann zu medizinischen, psychischen und sozialen Problemen führen. Er kann deshalb nicht nur ein gesundheitliches Risiko für das Individuum (Mendelson, Mello, 1996; Qureshi et al., 2001; Scheid et al., 1999), sondern auch ein gesellschaftliches Problem darstellen (Shaffer, Eber, 2002).

In vielen industrialisierten Ländern hat die Prävalenz des Konsums und damit fast immer auch die des schädlichen Konsums und der Abhängigkeit von Kokain zuletzt zugenommen (EMCDDA 2005). Die Datenlage in der Schweiz ist ungenügend, aber vermutlich wird auch hier vermehrt Kokain konsumiert

\* Dr. med., Arzt, Forensisch-Psychiatrischer Dienst, Universität Bern

\*\* Lic. phil., Klinischer Psychologe, Bereich Abhängigkeitserkrankungen, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel und Forschungsgruppe Substanzstörungen, PUK Zürich

\*\*\* PD Dr. med., Leitender Arzt, Bereich und Forschungsgruppe Substanzstörungen, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Klinik für Soziale Psychiatrie, PUK Zürich

(De Preux et al., 2004; Maag, 2003; vgl. auch Beitrag von Maag in diesem Heft). Ein besonderes Gefahrenpotential stellt der kombinierte intravenöse (iv) Konsum von Heroin mit Kokain («speedball») dar, wie er mittlerweile von über 50% der iv-konsumierenden Heroinabhängigen praktiziert wird (Leri et al., 2003; Maffi et al., 2003; Ortner et al., 2001). Diese und ähnliche Formen eines begleitenden Kokainkonsums bei Opiatabhängigen rücken oftmals in den Mittelpunkt der Problematik bei Patienten und Patientinnen in Substitutionsbehandlung.

Wichtigstes Therapieziel bei allen Patientengruppen ist die Erhaltung respektive Wiedererlangung der Gesundheit und der sozialen Integration und Partizipation, was unter medizinethischen Gesichtspunkten mit der «salus aegrotorum» (dem Wohlbefinden der Kranken) einhergeht. Abstinenz oder ein so weit als möglich gesundheits- und sozialverträglicher Konsum und die Behandlung von Begleit- und Folgekrankheiten sollen helfen, dieses Ziel zu erreichen.

Psychotherapeutische Methoden sind häufig ein wichtiger Bestandteil der Behandlung und vor allem in der Postakutphase von Bedeutung. Insbesondere für behaviorale Verfahren konnte bezüglich verschiedener der o.g. Therapieziele eine Wirksamkeit aufgezeigt werden (Berglund et al., 2003).

Allerdings haben viele der Betroffenen nur eingeschränkten Zugang oder es fehlen ihnen die Voraussetzungen für gezielte psychotherapeutische Interventionen. Zudem sind die Erfolgsraten noch nicht befriedigend. Deshalb wäre, analog zu Störungen durch den Konsum anderer psychotroper Substanzen, eine wirksame medikamentöse Behandlungsmethode dringend erforderlich.

Eine umfangreiche Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2002 untersuchte im Rahmen einer Metaanalyse den Stand der Pharmakotherapie bei Kokainabhängigkeit (Lima et al., 2002). Hierzu wurden aus über 1000 Veröffentlichungen nach methodischen Gütekriterien 49 randomisierte kontrollierte Studien ausgewählt. Damals fand sich kein überzeugender Wirksamkeitsnachweis bezüglich folgender Substanzen: Bupropion, Desipramin, Fluoxetin, Gepiron, Imipramin, Ritanserin, Amantadin, Bromocriptin, Pergolid, Carbamazepin, Mazindol, Naltrexon, Phenytoin und Risperidon. Entsprechend ist trotz intensiver Forschung nach wirksameren Behandlungsmethoden bis heute noch keine Substanz zur Behandlung der Kokainabhängigkeit zugelassen.

In letzter Zeit sind jedoch neue Kandidatensubstanzen ins Zentrum des wissenschaftlichen Interesses gerückt und sollen in der folgenden Übersicht, geordnet nach pharmakologischem Wirkmechanismus, vorgestellt werden. Hierbei erfolgt eine Unterteilung in

- Substanzen mit Wirkung auf das dopaminerge System,
- Substanzen, die das GABA-erge (Gamma-Amino-Buttersäure) System beeinflussen und
- Immuntherapeutika (Impfstoffe).

Allerdings umfasst diese Übersicht nicht alle Substanzen, die bezüglich der Indikation der Kokainabhängigkeit getestet wurden, sondern stellt vielmehr eine exemplarische Auswahl an Wirkstoffen dar, die aus Sicht der Autoren Erfolg versprechend sein könnten.

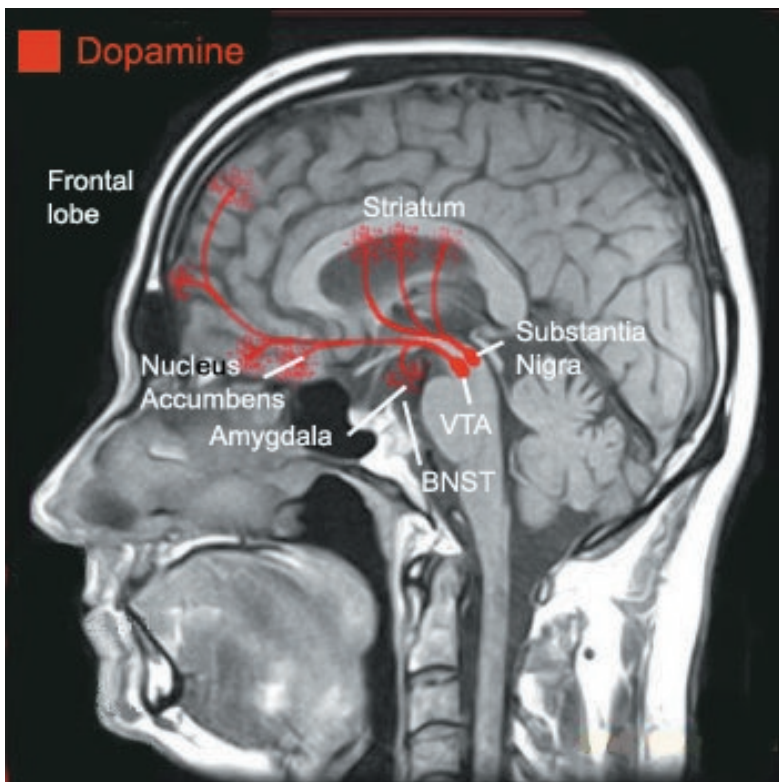
## Pharmakologischer Wirkmechanismus von Kokain

Es ist davon auszugehen, dass das Dopaminsystem eine zentrale Rolle bei der Vermittlung der Hauptwirkungen des Kokains im zentralen Nervensystem (ZNS) und bei der Aufrechterhaltung des Substanzkonsums einnimmt (Bardo, 1998; Koob, 1992; Tzschentke, Schmidt, 2000). Dopaminerge Neurone, die im Bereich des ventralen Tegmentum des Mittelhirns ihren Ursprung haben, projizieren zu verschiedenen limbischen und kortikalen Strukturen wie Amygdala, Nucleus accumbens und präfrontalem Kortex (Tzschentke, Schmidt, 2000). Diese verschiedenen Anteile werden als mesocorticolimbisches dopaminerges System zusammengefasst.

Abbildung 1

### *Das mesocorticolimbische Dopamin-System:*

*Dopaminerge Neurone, die im Bereich des ventralen Tegmentum (VTA) des Mittelhirns ihren Ursprung haben, projizieren zu verschiedenen limbischen und kortikalen Strukturen wie Amygdala, Nucleus accumbens und präfrontalem Kortex.*

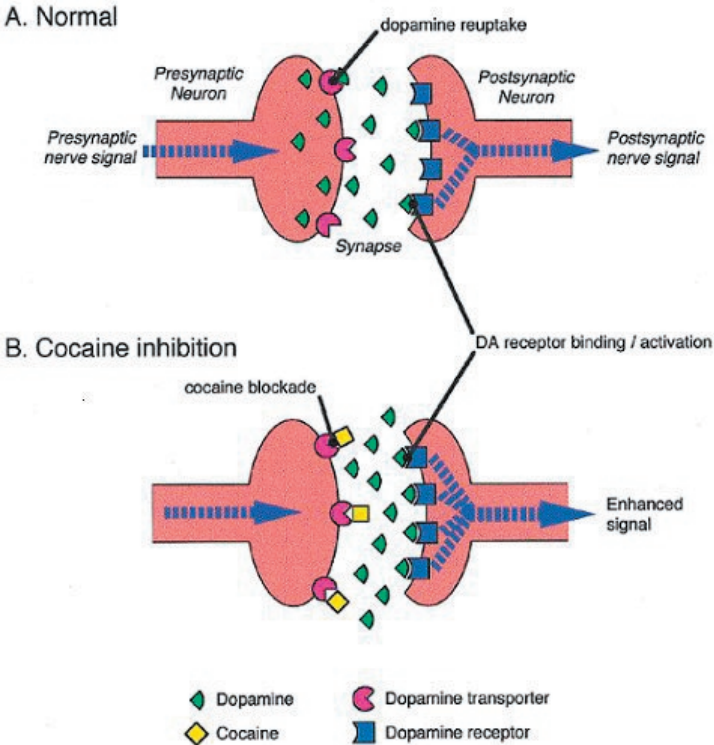


Kokain erhöht die extrazelluläre Dopaminkonzentration innerhalb dieses Systems, indem es dessen Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt durch eine Blockade des Dopamintransporters hemmt.

Abbildung 2

**Dopaminerge Neurotransmission unter normalen Bedingungen (A) und nach der Einnahme von Kokain (B):**

Kokain blockiert den Dopamintransporter, ein Protein, welches Dopamin im synaptischen Spalt bindet und zurück in das präsynaptische Neuron transportiert. Der Botenstoff Dopamin kann damit nicht wieder in die präsynaptische Nervenzelle aufgenommen werden, was zu einer Anreicherung von Dopamin im synaptischen Spalt führt.



**Substanzen mit Wirkung auf das dopaminerge System**

**Methylphenidat**

Methylphenidat ist ein Stimulans, das vor allem in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder bei Narkolepsie eingesetzt wird (Conners, 2002). Es hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin, Norepinephrin und Serotonin und verstärkt zudem die Dopaminfreisetzung (Volkow et al., 2002). Methylphenidat zeigt demnach starke pharmakologische Ähnlichkeit mit Kokain und wurde daher als «agonistische» Behandlung vorgeschlagen. Allerdings zeigte sich in einer 11-wöchigen, doppelblinden und placebokontrollierten Studie

mit 24 kokainabhängigen Patienten und Patientinnen, dass die Behandlung zwar gut toleriert wurde und auch zu einem höheren Verbleib in der Studie führte, dass es aber nicht zu einer Reduktion des Kokainkonsums kam (Grabowski et al., 1997). Eine andere Studie mit 48 Teilnehmern, die zusätzlich an einer ADHS litten, zeigte ebenfalls keine Reduktion des Kokainkonsums durch Methylphenidat, obwohl diese Patienten von einer Verbesserung der ADH-Symptomatik berichteten (Schubiner et al., 2002). Es kann demnach bisher nicht von einer Wirksamkeit einer Behandlung mit Methylphenidat bei Kokainabhängigkeit ausgegangen werden. Allerdings bleibt abzuwarten, ob diese Substanz eventuell in Verbindung mit psychotherapeutischen Massnahmen zu einer Reduktion des Kokainkonsums beitragen kann. Dies wird derzeit in einer in Basel und Bern im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit durchgeführten Studie untersucht (Dürsteler-MacFarland et al., 2005). Die Ergebnisse sollen im Laufe dieses Jahres vorliegen.

### **Disulfiram**

---

Disulfiram ist ein Medikament, welches bereits seit Jahrzehnten zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingesetzt wird. Es führt durch Hemmung der Aldehyddehydrogenase zu einem Anstieg der Acetaldehydkonzentration nach Alkoholkonsum und als Folge davon zu einer Alkoholunverträglichkeitsreaktion («Vergällung» des Alkohols). Disulfiram hemmt zudem das Enzym Dopamin-Gamma-Hydroxylase, welches Dopamin zu Norepinephrin abbaut. Dies führt zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration (Caroldi, De Paris, 1995); es kann demnach von einer «Dopamin-agonistischen» Wirkung gesprochen werden. McCance-Katz et al.(1998a) konnten zeigen, dass es durch die Einnahme von Disulfiram und gleichzeitigem Kokainkonsum zu einer deutlichen Erhöhung der Kokain-Plasmakonzentration kam. Zugleich kam es zu einer Steigerung der kardiovaskulären Reaktion auf den Kokainkonsum und einer Verstärkung der aversiven Wirkungen des Kokains wie Angst und Dysphorie (McCance-Katz et al., 1998b).

Kokainabhängige Patientinnen und Patienten mit zusätzlich komorbidem schädlichem Gebrauch von Alkohol bzw. Alkoholabhängigkeit, die eine kombinierte psychotherapeutische Behandlung sowie Disulfiram erhielten, reduzierten nicht nur ihre Konsummengen an Alkohol und Kokain, sondern verlängerten auch signifikant ihre Abstinenzdauer (Carroll et al., 1998).

Erste Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit von Disulfiram nicht an die Komorbidität mit Störungen durch Alkohol gebunden ist, ergaben sich in einer placebokontrollierten Untersuchung mit Disulfiram bei substituierten Opiatabhängigen. Die Diagnose «Alkoholabhängigkeit» war hier explizit als Ausschlusskriterium definiert worden. Kokainabhängige unter Disulfiram wurden im Verlauf der 12-wöchigen Behandlung signifikant häufiger kokain-negativ getestet als Studienteilnehmer unter Placebo (George et al., 2000).

In einer neueren randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Wirkung von zwei verschiedenen Psychotherapieformen (kognitive Verhaltenstherapie CBT, interpersonelle Psychotherapie IPT) sowie von zwei Formen der Medikation (Disulfiram, Placebo) bei 121 Kokainabhängigen untersucht. Nach 12-wöchiger Intervention zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Disulfiram gegenüber Placebo (und von CBT gegenüber IPT). Die grössten Behandlungseffekte wurden bei Kokainabhängigen ohne komorbide Alkoholab-

hängigkeit erzielt (Carroll et al., 2004). Dies erhärtet die Hypothese, dass Disulfiram seine Wirkung unmittelbar auf den Kokainkonsum ausübt und nicht sekundär über eine Veränderung des Begleitalkoholismus.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Disulfiram eine wirksame Medikation zur Behandlung der Kokainabhängigkeit sein könnte. Jüngste Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass nur Männer, nicht aber Frauen, von einer Disulfirambehandlung profitieren könnten (Nich et al., 2004). Dies spräche für einen geschlechterspezifischen, weiter klärungsbedürftigen Wirkeffekt des Medikaments.

## **Substanzen mit Wirkung auf das GABAerge System**

Das GABAerge System gewann zuletzt zunehmende Bedeutung als möglicher Angriffspunkt für eine medikamentöse Behandlung der Kokainabhängigkeit. GABA, ein weit verbreiteter Neurotransmitter, ist der wichtigste inhibitorische Botenstoff des Gehirns. Es gibt mehrere Hinweise dafür, dass GABA auch das dopaminerge System und somit die Kokainwirkung beeinflusst. Zum einen bestehen sehr enge anatomische Verbindungen zwischen den beiden Transmittersystemen im mesocorticolimbischen System (McFarland, Kalivas, 2001). Darüber hinaus führt eine Erhöhung der GABA-Konzentration zu einer Abschwächung von kokaininduzierten Effekten im Tiermodell (Dewey et al., 1997). Durch vermehrte GABAerge Inhibition (nach Gabe von Vigabatrin) kommt es zu einer Verringerung der Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens (Schiffer et al., 2003) sowie zu einer Verringerung der Selbstapplikation von Kokain (Kushner et al., 1999).

### **Valproatsäure**

---

Valproatsäure ist ein Wirkstoff, der bei der Behandlung von Epilepsie und als Stimmungsstabilisator eingesetzt wird (Loscher, 2002). Sein pharmakologischer Wirkmechanismus ist komplex, beinhaltet aber unter anderem eine Verstärkung GABAerger Funktionen (Loscher, 2002). Die Wirkung von Valproat auf den Konsum von Kokain wurde in zwei offenen Studien getestet. Die erste zeigte, dass Valproat bei 17 kokainabhängigen Patientinnen und Patienten zu einer Abnahme des Cravings und des selbst berichteten Kokainkonsums führte (Myrick et al., 2001). Die zweite Studie untersuchte 55 Patienten und Patientinnen und zeigte unter Valproat einen Rückgang der Anzahl der Tage, an denen Kokain konsumiert wurde. Dieser Effekt war dosisabhängig, dass heisst bei höherem Valproatspiegel wurde weniger Kokain konsumiert (Halikas et al., 2001). Jedoch ist eine Überprüfung dieser Ergebnisse in methodisch besser kontrollierten Studien noch ausstehend.

### **Topiramamat**

---

Topiramamat ist ebenfalls ein Antiepileptikum, das im ZNS über verschiedene Mechanismen wirksam ist (Shank et al., 2000). Unter anderem verstärkt es ebenfalls die GABAerge vermittelte Inhibition im Gehirn. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie, die mit 40 Kokainabhängigen durchge-



führt wurde, fanden sich bei der mit Topiramate behandelten Gruppe mehr kokain-negative Urinproben als in der mit Placebo behandelten Vergleichsgruppe (Kampman et al., 2004). Im Vergleich zum Placebo erhöhte Topiramate die Anzahl abstinenter Wochen signifikant. Topiramate scheint demnach eine viel versprechende Kandidatensubstanz zu sein, die Ergebnisse müssen aber noch in grösseren klinischen Studien bestätigt werden.

### **Vigabatrin**

---

Das als Antiepileptikum zugelassene Medikament hemmt selektiv und irreversibel die GABA-Transaminase, welche für den Abbau von GABA zuständig ist und bewirkt dadurch eine Erhöhung der GABA-Konzentration im synaptischen Spalt. Die verheissungsvollen, eingangs erwähnten Grundlagenarbeiten im Tiermodell lassen Vigabatrin ebenfalls als aussichtsreiche Kandidatensubstanz erscheinen (Kushner et al., 1999; Schiffer et al., 2003). In einer ersten offenen Untersuchung von 20 kokainabhängigen Versuchspersonen, die mit Vigabatrin behandelt wurden, beendeten acht die Untersuchung und zeigten dabei kokainkonsumfreie Zeiträume zwischen 46 und 58 Tagen. Sechs dieser Studienbeender blieben sogar vollkommen kokainabstinent. Fast alle berichteten von einem Verlust des Kokaincravings zwischen der zweiten und dritten Behandlungswoche (Brodie et al., 2003). Es ist allerdings zu erwähnen, dass die Substanz zuletzt in Misskredit geriet, nachdem sie wiederholt mit dem Auftreten von Gesichtsfeldausfällen in Verbindung gebracht wurde (Bruni et al., 2000; Schmitz et al., 2002). Eine neuere Untersuchung, die in einer offenen Studie 30 Kokain- und/oder Methamphetaminabhängige umfasste, zeigten sich über 9 Wochen keine Störungen des Gesichtsfeldes. Zudem wurden 16 der 18 Patientinnen und Patienten, die die Studie beendeten, während der letzten 6 Wochen negativ auf Kokain und Methamphetamin getestet (Brodie et al., 2005). Es gibt demnach Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit der Substanz bezüglich eines Einsatzes bei Kokainabhängigkeit. Allerdings sollte diese Evidenz noch in grösseren Untersuchungen bestätigt werden. Zu beachten sind dabei auch mögliche Nebenwirkungen wie bereits mehrfach beschriebene Gesichtsfeldausfälle, die einen längeren Einsatz der Substanz eher kritisch erscheinen lassen.

### **Impfung**

---

Während die bisher vorgestellten Behandlungsmethoden die neuronale Transmission im Gehirn beeinflussen, wo Kokain seine Verstärkereffekte ausübt, versuchen Immuntherapien die Kokaineffekte bereits in der Peripherie zu blockieren. Die Droge soll mittels Antikörperbindung daran gehindert werden, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Der Übertritt von Kokain ins Gehirn soll somit verhindert oder zumindest verlangsamt werden.

Erste Versuche, das Prinzip der Immuntherapie bei Abhängigkeitsstörungen anzuwenden, wurden bereits 1974 durchgeführt (Bonese et al., 1974). Allerdings war die Zielsubstanz im damaligen Tierversuch Heroin. Schon damals zeigte sich, dass eine Impfung eine effektive Strategie zur Reduktion der

Verstärkerwirkung von Drogen und zur Aufrechterhaltung von Abstinenz sein könnte.

Bei einer Immuntherapie können verschieden Arten der Immunisierung in Betracht gezogen werden: aktive Immunisierung, passive Immunisierung oder die Verwendung katalytischer Antikörper. Im Folgenden soll jedoch nur auf das Prinzip der aktiven Immunisierung eingegangen werden, da sich dieses in den letzten Jahren in Bezug auf die Behandlung eines problematischen Kokainkonsums beim Menschen als das erfolgversprechendste herauskristallisiert hat (bezüglich einer umfassenderen Übersicht vgl. auch Haney, Kosten, 2004).

Bei einer aktiven Immunisierung kommt es nach Gabe des Impfstoffes (Immunogen) zur Antikörperbildung durch den Zielorganismus selbst. Bei der Kokainimpfung wird hierzu ein Kokain-Protein Konjugat verwendet, das in der Lage ist, eine entsprechende Antikörperproduktion auszulösen.

Für die aktive Immunisierung mittels eines Konjugates zeigte sich im Tierversuch, dass bei geimpften Tieren ausreichende Antikörperkonzentrationen induziert werden konnten, die zu einer signifikanten Reduktion der Selbstapplikation von Kokain durch die Versuchstiere führte (Kantak et al., 2000).

Ein solches Konjugat mit der Bezeichnung TA-CD (Xenova Group, Berkshire, UK) wurde bereits im Rahmen einer Phase-I-Prüfung an 34 ehemaligen Kokainkonsumenten erfolgreich auf Sicherheit und Immunogenität überprüft (Kosten et al., 2002). Die ersten Kokain-Antikörper konnten am Tag 28 (14 Tage nach der zweiten Impfung) nachgewiesen werden. Die Höhe der Antikörpertiter war hierbei abhängig von der Impfdosis. Die Titer erreichten ihr Maximum ca. nach drei Monaten und fielen nach etwa einem Jahr wieder auf das Ausgangsniveau ab. Hierbei erwies sich der Impfstoff im Allgemeinen als gut verträglich mit lediglich den typischen Nebenwirkungen, die auch von anderen Impfungen bekannt sind (beispielsweise Rötungen an der Injektionsstelle, Übelkeit, leichte Temperaturerhöhung während der ersten 48 Stunden).

Bezüglich der Wirksamkeit des untersuchten Impfstoffes gibt es allerdings noch viele offene Fragen. Beispielsweise ist zu erwarten, dass durch eine deutliche Erhöhung der Dosis die Überwindung des Antikörpertiters möglich ist. Es könnte dann durch deutlich höhere Kokaindosen trotz Impfung die gesuchte Wirkung im ZNS erzielt werden. Beim Versuch, den Antikörpertiter durch hohe Kokaindosen zu überwinden, könnte es somit zu gefährlichen Überdosierungen kommen. Zudem schwanken die Antikörpertiter zwischen einzelnen Individuen beträchtlich.

Die Immuntherapie scheint keinen Einfluss auf das Kokaincraving zu haben, sie reduziert vermutlich nicht eine allfällig vorhandene Entzugssymptomatik und garantiert keinesfalls eine Kokainabstinenz. Möglicherweise kann sie jedoch – eingebunden in eine psychotherapeutische Behandlung – bei entsprechend motivierten, abstinenzorientierten Patientinnen und Patienten die Gefahr eines Rückfalles vermindern.

## **Zusammenfassung**

Die Entwicklung einer Pharmakotherapie der Kokainabhängigkeit ist Gegenstand derzeitiger Forschung. Insbesondere Substanzen mit Wirkung auf das GABAerge System (verschiedene Antiepileptika, von denen eine Auswahl



vorgestellt wurde) lieferten in ersten klinischen Untersuchungen verheissungsvolle Ergebnisse. Bei Substanzen mit Wirkung auf das dopaminerge System konnte vor allem für das aus der Behandlung der Alkoholabhängigkeit bekannte Disulfiram in mehreren Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen werden, die ebenfalls auf eine zukünftige Anwendung bei Kokainabhängigkeit hoffen lässt. Immuntherapeutische Ansätze könnten in Kombination mit psychotherapeutischen Massnahmen oder anderen pharmakologischen Behandlungsformen vor allem zur Verhinderung von Rückfällen hilfreich sein.

Alle der bisherigen viel versprechenden Ergebnisse bedürfen aber einer weiteren Überprüfung in grösseren, kontrollierten klinischen Studien.

Bisher ist noch kein Medikament für die Indikation «Behandlung der Kokainabhängigkeit» zugelassen, aber aufgrund der vorgestellten Daten ist zu hoffen, dass zukünftig die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Kokainabhängigkeit zunehmen werden.

## Summary

---

### *Pharmacotherapy for problematic cocaine use: new treatment perspectives*

The misuse of cocaine is often associated with serious health problems for the individual as well as with significant societal concerns. However, no medication so far has been approved for the treatment of cocaine addiction, due to lacking evidence of effectiveness. The search for effective pharmacological methods of treating cocaine addiction is therefore the subject of many current research projects. In this overview, we summarise some of the novel pharmacological approaches to this problem. Since the effects of cocaine on the brain are assumed to be primarily mediated by the neurotransmitter dopamine, pharmacological agents which influence the dopaminergic activity in the mesocorticolimbic system are central to current research. These agents basically include dopamine agonists or compounds which act on the dopamine-mediated effects of cocaine by modulating the inhibitory transmitter gamma-aminobutyric acid (GABA). Furthermore, we consider immunotherapeutic approaches, which attempt by means of vaccination to bind cocaine molecules peripherally through the use of specific antibodies and, as a result, to prevent or at least slow the entry of cocaine into the brain.

## Résumé

---

### *Nouvelles perspectives de traitement médicamenteux d'une consommation problématique de cocaïne*

L'utilisation nocive de cocaïne constitue certes un problème important tant pour la santé des individus concernés que pour la société; faute d'efficacité avérée, aucun médicament permettant de traiter la cocaïnomanie n'est pourtant encore autorisé. Par conséquent, de nombreuses études scientifiques sont en cours en vue de trouver des méthodes de traitement pharmacologique. Une vue d'ensemble des diverses approches thérapeutiques envisageables est proposée ici. L'hypothèse étant que l'effet de la cocaïne sur le cerveau passe par la dopamine, un neurotransmetteur, les recherches se focalisent sur des substances agissant sur le système mésocorticolimbique dopaminergique. Il s'agit pour l'essentiel d'antagonistes de la dopamine ou de principes actifs qui influencent l'effet de la cocaïne via la dopamine en modulant le transmetteur inhibiteur gamma-acide amino-butyrique (GABA). On rendra également compte des approches immunothérapeutiques, par lesquelles on tente, au moyen d'une vaccination, de fixer par des anticorps spécifiques les molécules de cocaïne dans le circuit sanguin et les empêcher de passer de ce dernier au système nerveux central.

## Literaturverzeichnis

---

- Bardo, M.T., 1998: Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit Rev Neurobiol* 12(1-2), 37-67.
- Berglund, M., Thelander, S., Jonsson, E., 2003: Treating Alcohol and Drug Abuse: An Evidence Based Review. Weinheim.
- Bonese, K.F., Wainer, B.H., Fitch, F.W., Rothberg, R.M., Schuster, C.E., 1974: Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature* 252, 708-710.
- Brodie, J.D., Figueroa, E., Dewey, S.L., 2003: Treating cocaine addiction: from preclinical to clinical trial experience with gamma-vinyl GABA. *Synapse* 50, 261-265.
- Brodie, J.D., Figueroa, E., Laska, E.M., Dewey, S.L., 2005: Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse* 55, 122-125.
- Bruni, J., Guberman, A., Vachon, L., Desforges, C., 2000: Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure* 9, 224-232.
- Caroldi, S., De Paris, P., 1995: Comparative effects of two dithiocarbamates disulfiram and thiram, on adrenal catecholamine content and on plasma dopamine-beta-hydroxylase activity. *Arch Toxicol* 69, 690-693.
- Carroll, K.M., Nich, C., Ball, S.A., McCance, E., Rounsaville, B.J., 1998: Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 93, 713-727.
- Carroll, K.M., Fenton, L.R., Ball, S.A., Nich, C., Frankforter, T.L., Shi, J., Rounsaville, B.J., 2004: Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 61, 264-272.
- Conners, C.K., 2002: Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 6 (Suppl. 1), 17-30.
- De Preux, E., Dubois-Arber, F., Zobel, F., 2004: Current trends in illegal drug use and drug related health problems in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 134, 113-321.
- Dewey, S.L., Chaurasia, C.S., Chen, C.E., Volkow, N.D., Clarkson, F.A., Porter, S.P., Straughter-Moore, R.M., Alexoff, D.L., Tedeschi, D., Russo, N.B., Fowler, J.S., Brodie, J.D., 1997: GABAergic attenuation of cocaine-induced dopamine release and locomotor activity. *Synapse* 25, 393-398.
- Dürsteler-MacFarland, K.M., Bürki, C., Strasser, J., Petitjean, S., Buchberger, M., Ladewig, D., Kuntze, M.F., Wiesbeck, G.A., 2005: Randomisierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Methylphenidat und kognitiv-behavioraler Gruppentherapie bei KokainkonsumentInnen in einer Substitutionsbehandlung mit Opiaten. In: Bundesamt für Gesundheit (ed.) Suchtforschung des BAG 2002-2003, Grundlagenforschung 1/3, Bern, 115-121.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2005: Annual report 2005: the state of the drugs problem in Europe. Available online at [www.emcdda.eu.int](http://www.emcdda.eu.int).
- George, T.P., Chawarski, M.C., Pakes, J., Carroll, K.M., Kosten, T.R., Schottenfeld, R.S., 2000: Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry* 47, 1080-1086.
- Grabowski, J., Roache, J.D., Schmitz, J.M., Rhoades, H., Creson, D., Korszun, A., 1997: Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate. *J Clin Psychopharmacol* 17, 485-488.
- Halikas, J.A., Center, B.A., Pearson, V.L., Carlson, G.A., Crea, F., 2001: A pilot, open clinical study of depakote in the treatment of cocaine abuse. *Human Psychopharmacol* 16, 257-264.
- Haney, M., Kosten, T.R., 2004: Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines* 3, 11-18.
- Kampman, K.M., Pettinati, H., Lynch, K.G., Dackis, C., Sparkman, T., Weigley, C., O'Brien, C.P., 2004: A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 75, 233-240.
- Kantak, K.M., Collins, S.L., Lipman, E.G., Bond, J., Giovanoni, K., Fox, B.S., 2000: Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacol* 148, 251-262.

- Koob, G.F., 1992: Neurobiological mechanism in cocaine and opiate dependence. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 70, 79-92.
- Kosten, T.R., Rosen, M., Bond, J., Settles, M., Roberts, J.S., Shields, J., Jack, L., Fox, B., 2002: Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine* 20, 1196-1204.
- Kushner, S.A., Dewey, S.L., Kornetsky, C., 1999: The irreversible gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor gamma-vinyl-GABA blocks cocaine self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 290, 797-802.
- Leri, F., Bruneau, J., Stewart, J., 2003: Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction* 98, 7-22.
- Lima, M.S., Soares, B.G., Reisser, A.A., Farrell, M., 2002: Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 97, 931-949.
- Loscher, W., 2002: Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 16, 669-694.
- Maag, V., 2003: Epidemiology of use and abuse of illegal drugs and medicinal drugs--Switzerland in the European context. *Ther Umsch* 60, 309-312.
- Maffli, E., Kuntsche, S., Delgrande, J.M., Francis, A., 2003: Ambulante Suchtberatung 2001 - Statistik der ambulanten Behandlung und Betreuung im Alkohol- und Drogenbereich. In: Bundesamt für Statistik (BFS), Neuchatel.
- McCance-Katz, E.F., Kosten, T.R., Jatlow, P., 1998a: Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug Alcohol Depend* 52, 27-39.
- McCance-Katz, E.F., Kosten, T.R., Jatlow, P., 1998b: Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: initial results. *Biol Psychiatry* 43, 540-543.
- McFarland, K., Kalivas, P.W., 2001: The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 21, 8655-8663.
- Mendelson, J.H., Mello, N.K., 1996: Management of cocaine abuse and dependence. *N Engl J Med* 334, 965-972.
- Myrick, H., Henderson, S., Brady, K.T., Malcom, R., Measom, M., 2001: Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. *J Psychoactive Drugs* 33, 283-287.
- Nich, C., McCance-Katz, E.F., Petrakis, I.L., Cubells, J.F., Rounsaville, B.J., Carroll, K.M., 2004: Sex differences in cocaine-dependent individuals' response to disulfiram treatment. *Addict Behav* 29, 1123-1128.
- Ortner, R., Peterzell, A., Kraigher, D., Schindler, S., Topitz, A., Fischer, G., 2001: Cocaine abuse in maintenance therapy with methadone in narcotic dependent patients. *Wien Klin Wochenschr* 113, 934-938.
- Qureshi, A.I., Suri, M.F., Guterman, L.R., Hopkins, L.N., 2001: Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 103, 502-506.
- Scheid, R., Schindler, E., Biniek, R., 1999: Cocaine-induced acute CNS diseases. *Nervenarzt* 70, 315-321.
- Schiffer, W.K., Marsteller, D., Dewey, S.L., 2003: Sub-chronic low dose gamma-vinyl GABA (vigabatrin) inhibits cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Psychopharmacol* 168, 339-343.
- Schmitz, B., Schmidt, T., Jokiel, B., Pfeiffer, S., Tiel-Wilck, K., Ruther, K., 2002: Visual field constriction in epilepsy patients treated with vigabatrin and other antiepileptic drugs: A prospective study. *J Neurol* 249, 469-475.
- Schubiner, H., Saules, K.K., Arfken, C.L., Johanson, C.E., Schuster, C.R., Lockhart, N., Edwards, A., Donlin, J., Pihlgren, E., 2002: Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 10, 286-294.
- Shaffer, H.J., Eber, G.B., 2002: Temporal progression of cocaine dependence symptoms in the US National Comorbidity Survey. *Addiction* 97, 543-554.
- Shank, R.P., Gardocki, J.F., Streeter, A.J., Maryanoff, B.E., 2000: An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 41, 3-9.

Tzschentke, T.M., Schmidt, W.J., 2000: Functional relationship among medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in locomotion and reward. *Crit Rev Neurobiol* 14, 131-142.

Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G., Ding, Y., Gatley, S.J., 2002: Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord* 6 (Suppl. 1), 31-43.

**Korrespondenzadresse**

Kenneth M. Dürsteler-MacFarland, Universitäre Psychiatrische Kliniken, Ambulanter Dienst Sucht, Wilhelm Klein-Str. 27, 4025 Basel, E-Mail: kenneth.duersteler@upkbs.ch