

Kokain, Amphetamin und andere Stimulanzien

Klinische Psychopharmakotherapie

Anne Koopmann, Christoph Fehr und Falk Kiefer

- 70.1 Überblick – 904**
- 70.2 Epidemiologie – 904**
- 70.3 Pharmakologie der Stimulanzien – 904**
 - 70.3.1 Methamphetamin und verwandte Stimulanzien – 904
 - 70.3.2 Kokain – 904
- 70.4 Gesamtbehandlungsplan – 905**
 - 70.4.1 Akutbehandlung – 905
 - 70.4.2 Postakutbehandlung – 905
- 70.5 Behandlung der Kokain- oder Amphetaminintoxikation – 906**
 - 70.5.1 Kokainintoxikation – 906
 - 70.5.2 Amphetaminintoxikation – 907
- 70.6 Behandlung des Kokain- oder Amphetaminentzugssyndroms – 907**
 - 70.6.1 Kokainentzugssyndrom – 907
 - 70.6.2 Amphetaminentzugssyndrom – 907
- 70.7 Postakutbehandlung der Kokain- oder Amphetaminabhängigkeit – 907**
 - 70.7.1 Postakutbehandlung der Kokainabhängigkeit – 907
 - 70.7.2 Postakutbehandlung der Amphetaminabhängigkeit – 909
- Literatur – 910**

70.1 Überblick

Der Konsum psychotroper Substanzen wie Kokain, Amphetamin und anderer Stimulanzien stellt in Kombination mit interistischen und neurologischen Komplikationen des Substanzkonsums sowie sozialen Folgeerscheinungen ein erhebliches medizinisches und gesellschaftliches Problem dar.

Stimulanzieninduzierte Veränderungen von Verhalten, Kognitionen und sozialer Interaktion konstituieren eindrucksvolle psychiatrische Syndrome, die in der Akutsituation diagnostisch kaum von akut psychotischen oder manischen Krankheitsbildern abgrenzbar sind. Bezüglich der Ätiopathogenese stimulanzienassoziierter Störungsbilder stehen dopaminerge und sympathomimetische Rezeptoreffekte dieser Substanzgruppe im Vordergrund, die auch das hohe Abhängigkeitspotenzial von Stimulanzien erklären. In der Therapie der Abhängigkeit von Kokain, Amphetaminen und Stimulanzien werden unterschiedliche Ansätze wie die Therapie mit Anticraving-Substanzen, Psychotherapie und sozialpsychiatrische Maßnahmen kombiniert.

70.2 Epidemiologie

Laut internationalem Drogenbericht der WHO aus dem Jahr 2009 trägt der Konsum von illegalen Drogen zu ca. 0,4% der weltweiten Gesamtmortalität bei. In Ländern mit hohem Einkommen verursacht ihr Konsum bei Männern ca. 3%, bei Frauen ca. 1% der globalen Krankheitsbelastung, gemessen an der Anzahl gesunder Lebensjahre, die durch Krankheit oder frühzeitigen Tod verlorengehen (DHS 2011). Nach Schätzungen des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009 (Kraus et al. 2006) besteht bei 0,2% der 18- bis 64-jährigen Allgemeinbevölkerung in Deutschland eine Kokainabhängigkeit, bei 0,1% eine Amphetaminabhängigkeit. Hierbei liegt ein deutlicher Geschlechterunterschied mit einer ca. 2-fach erhöhten Prävalenz bei Männern vor. Eine Besonderheit im Zusammenhang mit dem Missbrauch dieser Substanzen und einer Abhängigkeit davon ist, dass lediglich in den Anfangsstadien des Konsums eine Präferenz für die jeweilige Substanz vorherrscht, die später einem **polyvalenten Konsum**, der vorwiegend vom Beschaffungspreis beeinflusst wird, weicht (Thomasius et al. 2004).

70.3 Pharmakologie der Stimulanzien

70.3.1 Methamphetamin und verwandte Stimulanzien

Methamphetamine (*N*-Methyl-*O*-phenylisopropylamin) oder Amphetamine sind lipophile, lang wirksame Pharmaka ($t_{1/2}$ = 10–30 h), welche ihre zentralen und peripheren Wirkungen durch eine **verstärkte Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin** aus den präsynaptischen Vesikeln ausüben (Davidson et al. 2001). Sie werden über den Dopamin- oder Serotonintransporter in präsynaptische Nerven terminalen auf-

genommen, wo sie die biogene Katecholaminneusynthese blockieren.

Die akute Methamphetamineinnahme führt zu einer Freisetzung von zellulärem und vesikulärem Noradrenalin und Dopamin mit Bildung von pathologischen Stoffwechselprodukten. Hierdurch können insbesondere bei hohen Dosen neurotoxische Effekte hervorgerufen werden (Davidson et al. 2001). Bei der chronischen Methamphetamineinnahme kommt es zu einer Hemmung der Aktivität zahlreicher mitochondrialer und zellulärer Proteine wie z. B. der Tyrosinhydroxylase oder der Monoaminoxidase A. Hierbei entstehen neurotoxische reaktive Sauerstoff- und Stickoxidverbindungen (*reactive oxygen and nitrogen species*, RONS), und es werden glutamaterge Prozesse aktiviert, was ebenfalls zur Neurotoxizität beitragen kann (Davidson et al. 2001).

In der Drogenszene werden Methamphetamin und Amphetamin unter verschiedenen Namen gehandelt. »Speed« ist ein Methamphetaminpulver von relativ geringer Reinheit, das nach Aufreinigung als »Crystal« oder auch »Ice« verkauft wird. Bei »Pillen« handelt es sich meist um gepresstes Methamphetamin- oder Dexamphetaminpulver, das oral eingenommen, geschnüffelt oder in Lösung injiziert werden kann. Die höher konzentrierten Methamphetaminpräparate können ebenfalls auf Aluminiumfolie geraucht (»chasen«) oder durch eine Glaspfeife teilweise in Kombination mit Kokain (»Croak«) geraucht werden (Maxwell 2005).

Methamphetamine werden v. a. wegen ihrer euphorisierenden, leistungssteigernden, Hunger und Müdigkeit reduzierenden Wirkung konsumiert. Sie können aus den leicht verfügbaren Grippemedikamenten **Ephedrin** oder **Pseudoephedrin** in illegalen Labors erzeugt werden. Die Verdopplung der beschlagnahmten Methamphetaminmenge spricht für eine deutliche Zunahme des Konsums von methamphetaminhaltigen Substanzen (DHS 2011). Bei oraler Einnahme werden üblicherweise 10–20 mg Methamphetamin eingenommen, welche 6–8 h wirken. Nach Konsumbeginn kommt es aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials relativ rasch zu einer Toleranzentwicklung, infolge der sich der Konsum bis auf 1 g i.v. steigern kann (Maxwell 2005).

Anhand ihres Konsummusters können Amphetaminkonsumenten in zwei Gruppen eingeteilt werden:

1. Gelegenheitskonsumenten, die Amphetamine zur Leistungssteigerung einnehmen,
2. Chronische oder episodische Konsumenten, die ein teilweise exzessives Konsumverhalten zeigen.

70.3.2 Kokain

Kokain wird aus den Blättern des Kokastrauchs gewonnen. Es kann geraucht, nasal aspiriert, injiziert oder direkt auf die Schleimhäute aufgetragen werden. Die Bioverfügbarkeit ist abhängig von der Applikationsform: Bei i.v.-Anwendung beträgt sie 100%, beim Rauchen 27% und bei nasaler Anwendung 25% (Osterloh 1993). Das pulverisierte **Kokainhydrochlorid** wird als Lösung injiziert oder auch »geschnieft« und stellt die häufigste

Applikationsform dar; daneben findet das in kleinen Klumpen aus Kokainsalz und Natriumhydrogencarbonat (Natron) gerauchte **Crack** immer mehr Verbreitung. Die Kokainwirkung tritt während des Rauchens innerhalb weniger Sekunden ein und dauert für einen Zeitraum von 5–10 min an. Nach nasaler Aspiration kann der Rausch ca. 20–90 min anhalten (Thomasius et al. 2004). Im Plasma beträgt die Halbwertszeit 40–60 min. Der Metabolismus erfolgt in der Leber.

Kokain weist eine starke Affinität zu Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonintransportern auf. Die Blockade des Dopamintransports im **Nucleus accumbens** trägt entscheidend zu den psychostimulatorischen und abhängigkeiterzeugenden Eigenschaften von Kokain bei; daneben gibt es Hinweise auf Veränderungen der Genexpression im frontalen Kortex mit einer nachfolgenden pathologischen Aktivierung frontokortikaler glutamaterger Neuronen, welche über Projektionen den Nucleus accumbens aktivieren und zu einer vermehrten dopaminergen Transmission führen (Kalivas et al. 2005).

Von allen bekannten Suchtstoffen weist Kokain die **stärkste abhängigkeiterzeugende Wirkung** auf. Es dient in tierexperimentellen Paradigmen als Referenzsubstanz.

Chronische Kokainkonsumenten lassen sich klassischerweise in vier Gruppen einteilen (Thomasius et al. 2004):

Einteilung chronischer Kokainkonsumenten

- Substanzabhängige mittleren Alters mit einem Monokonsum (»Kokainisten«)
- Opiat- und kokainabhängige polytoxikomane Patienten mit Heroin und Kokain als Leitdrogen; die Applikation erfolgt meist als Injektion
- Polytoxikomane, kokainabhängige Patienten mit inhalativer Applikation von Crack
- Junge Konsumenten von Partydrogen, welche den Konsum von Ecstasy und Amphetaminen gelegentlich um Kokain ergänzen

70.4 Gesamtbehandlungsplan

Insgesamt stehen nur wenige gut evaluierte Gesamtkonzepte zur Behandlung der Kokain- und Methamphetaminabhängigkeit zur Verfügung. Problematisch ist weiterhin, dass es mit zunehmendem Fortschreiten der Abhängigkeitserkrankung zu einer Ausweitung des Substanzkonsums mit Entwicklung eines polytoxischen Konsummusters kommt.

Die Fachgesellschaften DG Sucht und DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) orientieren sich in den derzeit aktualisierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Akutbehandlung und Postakutbehandlung der Abhängigkeit von illegalen Drogen, an den Richtlinien der *American Psychiatric Association* (APA 1995), dem vorliegenden Expertenwissen und den gesicherten Erkenntnissen aus der Behandlung anderer Abhängigkeitserkrankungen, wie z. B. der Alkohol- und Opiatabhängigkeit (Thomasius et al. 2004). Die Behandlungsempfehlung sollte darüber hinaus an den individuellen Hilfebedarf und das Ausmaß der komorbiden psychiatrischen und somatischen Erkrankungen angepasst sein.

Die zu verfolgenden Behandlungsziele unterscheiden sich nachhaltig zwischen der **Akutsituation** mit unmittelbarer Behandlungsnotwendigkeit und der sog. **Postakutsituation** mit dem Ziel einer nachhaltigen, längerfristigen Stabilisierung des Patienten.

70.4.1 Akutbehandlung

Die Akutbehandlung sollte als **qualifizierte Entzugsbehandlung** unter Einbeziehung psychotherapeutischer Interventionen durchgeführt werden, um den Patienten für eine längerfristige, abstinenzorientierte Therapie zu motivieren. Sie verfolgt folgende Ziele (Thomasius et al. 2004):

Ziele der Akutbehandlung

- Behandlung einer Intoxikation oder eines Entzugssyndroms
- Medizinische Diagnostik (inklusive Hepatitis-Screening, HIV-Test)
- Psychiatrische Diagnostik (komorbide andere Abhängigkeitserkrankungen, affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)
- Evaluation der psychosozialen Belastungsfaktoren und der vorhandenen Ressourcen
- Förderung der Einsicht in die Problematik des Substanzkonsums
- Motivationale Therapie (z. B. mithilfe des Motivational Interviewing) zur Aufnahme oder Aufrechterhaltung einer Drogentherapie
- Prävention eines weiteren sozialen Abstiegs der Betroffenen (z. B. Hilfestellungen bei Vermittlung von Wohnraum)
- Hilfestellung bei der Beantragung einer abstinenzorientierten Therapie (z. B. Langzeitentwöhnungsbehandlung)

Die qualifizierte Entzugsbehandlung sollte in einer psychiatrischen Klinik mit einem entsprechend geschulten multiprofessionellen Behandlungsteam erfolgen.

70.4.2 Postakutbehandlung

Die Postakutbehandlung verfolgt das Ziel einer längerfristigen kompletten **Abstinenz** des Patienten. In Deutschland stehen 4500 Behandlungsplätze für Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung von illegalen Drogen zur Verfügung. Üblicherweise erfolgt die Therapie im Rahmen einer **stationären** Kurzzeit-

oder Langzeittherapie (3–6 oder 7–10 Monate) in einer entsprechenden Fachklinik. An die stationäre Entwöhnungsbehandlung schließt sich häufig eine ambulante Adaptionsphase mit dem Ziel einer psychosozialen Reintegration, z. B. durch Eingliederung in eine betreute Wohneinrichtung, an. Neben den stationären Entwöhnungsbehandlungen stellen **hochfrequente ambulante Therapien** (mehr als zweimal wöchentlich) nach den Ergebnissen US-amerikanischer Studien eine weitere effektive Behandlungsmöglichkeit der Kokainabhängigkeit dar (McKay et al. 2005). Für die erfolgreiche Durchführung einer ambulanten Therapie ist allerdings das Vorhandensein eines intakten sozialen Umfelds erforderlich.

Die Auswahl des jeweiligen Therapie-Settings sollte von Schweregrad und Verlauf der Abhängigkeitserkrankung, den komorbiden psychiatrischen und somatischen Erkrankungen, der Patientenpräferenz und der regionalen Verfügbarkeit abhängig gemacht werden (Thomasius et al. 2004).

Im Rahmen der stationären Langzeitentwöhnungstherapien und der hochfrequenten ambulanten Therapien kommen nachfolgend dargestellten **Therapieelemente** zum Einsatz (Thomasius et al. 2004).

Psychotherapeutische Behandlung des pathologischen Suchtmittelkonsums

Sie wird meist als Gruppentherapie durchgeführt. Zu den wichtigsten Themen der psychotherapeutischen Basisbehandlung gehören

- Psychoedukation über die Erkrankung und das Suchtmittel,
- die Erarbeitung individueller, suchtmittelunabhängiger Therapieziele,
- die Überprüfung der individuellen Abstinenzbereitschaft (z. B. Pro- und Kontra-Karten),
- das Training im Umgang mit Hochrisikosituationen,
- Rückfallprophylaxe und Umgang mit den häufig auftretenden Rückfällen.

Hierbei kommen kognitiv-behaviorale Therapieverfahren, motivationale Interventionen und ein an die Grundsätze der Anonymen Alkoholiker angelehntes Zwölf-Schritte-Programm zum Einsatz.

Operante Konditionierungsverfahren wie **Kontingenzmanagement**, etwa in Form von Verstärkung durch Auszahlung geringer Geldbeträge oder Ausgabe von Gutscheinen nach Nachweis drogenfreier Urine stellen eine erweiterte Behandlungsoption insbesondere bei Amphetaminabhängigkeit dar (Petry et al. 2005).

Die wenigen bisher durchgeführten Untersuchungen lassen allerdings keine Schlüsse bezüglich der Überlegenheit eines einzelnen psychotherapeutischen Verfahrens zur Behandlung der Kokain- und Amphetaminabhängigkeit zu (Thomasius et al. 2004).

Behandlung komorbider psychiatrischer Erkrankungen

Da komorbide psychiatrische Erkrankungen wie z. B. weitere Abhängigkeitserkrankungen, affektive Störungen, Angsterkran-

kungen oder auch Persönlichkeitsstörungen den Therapieverlauf beeinflussen, sollten sie nach den entsprechenden Leitlinien behandelt werden.

Behandlung komorbider körperlicher Erkrankungen

Insbesondere bei einem i.v.-Konsum von Kokain oder Amphetaminen können in der Folge chronische Infektionserkrankungen (Hepatitis B und C, HIV) auftreten, die einer spezifischen internistischen Behandlung bedürfen. Des Weiteren muss nach spezifischen Folgeerkrankungen des Kokainkonsums wie z. B. nach kardiovaskulären Schädigungen gesucht werden.

Behandlung der sozialen und der interaktionellen Probleme

Viele betroffene Patienten befinden sich in existenziellen Notlagen (z. B. Schulden, Wohnsitzlosigkeit). Außerdem können unmittelbare Rechtsprobleme wie der Verstoß gegen das BtMG anhängig sein. Das soziale Netz der Betroffenen ist von Kontakten zu ebenfalls konsumierenden Suchterkrankten geprägt und hat nachhaltigen Schaden genommen. Der Bewältigung dieser interaktionellen Probleme kommt eine entscheidende Bedeutung zu.

70.5 Behandlung der Kokain- oder Amphetaminintoxikation

70.5.1 Kokainintoxikation

Kokain stellt ein sehr starkes Psychostimulans dar. Es wird v. a. wegen seiner euphorisierenden, aktivierenden und aufmerksamkeitsverstärkenden Wirkung konsumiert.

Im Verlauf einer Kokainintoxikation können Gefühle gesteigerter Vitalität, ein gesteigertes Selbstbewusstsein insbesondere hinsichtlich der eigenen Leistungsfähigkeit und Intelligenz, eine Beeinträchtigung des Urteilsvermögens, eine zunehmende Distanzlosigkeit und Streitlust, psychomotorische Unruhe bis hin zu psychomotorischen Erregungszuständen, eine gesteigerte Libido und sexuelle Enthemmung bei verminderter sozialer Hemmung eintreten (Thomasius et al. 2004). Diese **psychopathologischen Phänomene** können von Schwitzen, Pupillendilatation, Tachykardie, Hypertonie, Erhöhung der Atemfrequenz und Atemtiefe begleitet werden.

Bei einer schweren Intoxikation kann es zusätzlich zu den o. g. psychopathologischen Symptomen zu ausgeprägten Angstgefühlen, stereotypen und repetitiven Verhaltensweisen, akustischen, taktilen und optischen Halluzinationen sowie Wahnsymptomen kommen. **Somatische Komplikationen** während einer Kokainintoxikation sind insbesondere kardioischämische oder zerebrovaskulär-ischämische Ereignisse infolge der durch Kokain bedingten Vasokonstriktion. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit des Kokains von 40–60 min kann eine Kokainintoxikation nahtlos in ein Kokainentzugssyndrom übergehen (► 70.6).

Unerwünschte psychische Symptome einer Kokainintoxikation können mit **Benzodiazepinen** (z. B. Lorazepam 1 mg) be-

handelt werden (Honderick et al. 2003). Bei psychotischen Symptomen sollte der Einsatz konventioneller Antipsychotika vermieden werden und stattdessen auf atypische Antipsychotika wie **Olanzapin** oder **Aripiprazol** zurückgegriffen werden (Beresford et al. 2005; Smelson et al. 2006).

70.5.2 Amphetaminintoxikation

Die Einnahme von Methamphetamin führt vergleichbar mit Kokain zu einer ausgeprägten Euphorie und einem Gefühl einer gesteigerten physischen wie psychischen Leistungsfähigkeit, zur Unterdrückung von Schlaf, Müdigkeit und Hungergefühl sowie zu psychomotorischer Unruhe. Die psychischen Symptome werden von vegetativen Symptomen wie z. B. Tachykardie, Mydriasis, Hypertonie, Hyperhidrosis und gelegentlich auch Übelkeit, Erbrechen oder thorakalen Schmerzen begleitet. Als zusätzliche **Komplikationen** können bei einer Amphetaminintoxikation Ängste, Agitiertheit und psychotische Symptome (Wahn oder Halluzinationen) auftreten.

Aufgrund der im Vergleich zu Kokain deutlich längeren Halbwertszeit (10–30 h) von Methamphetamin können die Symptome einer Amphetaminintoxikation sehr viel länger anhalten. **Benzodiazepine** (z. B. 1 mg Lorazepam) stellen eine sichere und effektive Behandlungsoption bei einer Amphetaminintoxikation dar (Rush et al. 2004). Bei psychotischen Symptomen sollte auf atypische Antipsychotika wie **Aripiprazol** oder **Olanzapin** (► 70.5.1) zurückgegriffen werden.

70.6 Behandlung des Kokain- oder Amphetaminentzugssyndroms

70.6.1 Kokainentzugssyndrom

Einem akuten Kokainentzugssyndrom wird im Rahmen einer **qualifizierten Akutbehandlung** begegnet. Es tritt bereits wenige Stunden nach Abklingen der Intoxikationserscheinungen auf. Eines der Hauptmerkmale ist eine dysphorische Stimmung, welche von Müdigkeit, lebhaften und unangenehmen Träumen, Hypersomnie oder auch Insomnie sowie einem gesteigerten Hungergefühl, psychomotorischer Hemmung oder Erregung begleitet sein kann. Starkes Verlangen nach der Droge (Craving) und Lustlosigkeit treten ebenfalls häufig auf.

Ein Kokainentzug verläuft typischerweise in **drei Phasen**:

1. In der ersten Phase (*crash*) können Situationen mit intensivem Drogenverlangen insbesondere nach Zeiten exzessiven Konsums auftreten.
2. In der zweiten, einige Tage anhaltenden Phase kann eine intensive depressive Symptomatik mit niedergedrückter Stimmung, Kraftlosigkeit, Müdigkeit und Antriebslosigkeit auftreten (Thomasius et al. 2004).
3. Während der dritten Therapiephase (Extinktionsphase) bil-

lyse in den Studien zur Anwendung von **Desipramin** die besten Ergebnisse. So legte eine randomisierte, klinische Untersuchung von Gawin et al. (1989) eine rückfallpräventive Wirkung der Substanz während der ersten 6 Wochen der Behandlung nahe.

Patienten, die mit Imipramin behandelt wurden, zeigten nur in einer in der Metaanalyse (Lima et al. 2010) ausgewerteten plazebokontrollierten Studie bessere Abstinenzraten als Patienten, die mit Plazebo therapiert wurden. Die Daten zu dem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin sind sehr heterogen, so konnte Kosten (2002) zeigen, dass Fluoxetin den Verlauf der Kokainabhängigkeit positiv beeinflussen kann, Winstanley et al. (2011) fanden jedoch in einer kontrollierten klinischen Studie keine positiven Effekte von Fluoxetin auf die Abstinenzraten bei kokainabhängigen Patienten mit einer komorbiden Opioidabhängigkeit.

Dopaminerg wirksame Pharmaka

Verschiedene dopaminerg wirksame Pharmaka sind bisher in der Behandlung der Kokainabhängigkeit untersucht worden. Offene klinische Studien haben über eine positive Wirkung der agonistischen Substanzen **Amantadin**, **Pergolid** und **Bromocriptin** berichtet, welche sich jedoch in randomisierten, doppelblinden klinischen Studien nicht bestätigte (Sofuoglu u. Kosten 2005). Eine systematische Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2010, die 17 Studien mit insgesamt 1224 eingeschlossenen Patienten auswertete, konnte keinen klinischen Nutzen einer Therapie mit diesen drei Substanzen nachweisen (Soares et al 2010).

Die Ergebnisse bezüglich des Nutzens von **Methylphenidat**, einer die Dopaminfreisetzung verstärkenden Substanz, in der Rückfallprophylaxe bei Kokainabhängigen sind uneinheitlich. So konnten Schubiner et al. (2002) keinen verringerten Kokainkonsum bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom und komorbider Kokainabhängigkeit zeigen. Levin et al. (2007) wiesen hingegen in einem ähnlichen Patientenkollektiv eine im Vergleich zu einer Plazebogabe signifikant reduzierte Kokainrückfallrate bei Gabe von retardiertem Methylphenidat nach. Grabowski et al (2004a) konnten zeigen, dass die Gabe von **retardiertem D-Amphetamin** in einer Gruppe methadonsubstituierter Patienten mit Doppelabhängigkeit von Kokain und Heroin zum Rückgang des Kokainkonsums führt. Eine generelle Behandlungsempfehlung kann laut einer systematischen Cochrane-Metaanalyse (Castells et al 2010) aktuell dennoch nicht gegeben werden.

Die Gabe des kombinierten Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmers **Bupropion** konnte in einer plazebokontrollierten Untersuchung in Kombination mit Kontingenzmanagement (kleine Geldbeträge für drogenfreie Urine) den Kokainkonsum in einer Gruppe opiat- und kokainabhängiger Patienten unter Methadonsubstitution senken (Poling et al. 2006). Die alleinige Gabe von Bupropion reduzierte die Rückfallwahrscheinlichkeit allerdings nur in der Subgruppe der depressiven Kokainkonsumenten, bei den übrigen Patienten erbrachte es keine positiven Effekte (Margolin et al. 1995).

Bei Patienten mit einer **komorbiden Schizophrenie** stellen **atypische Antipsychotika** eine weitere Behandlungsmöglichkeit der Kokainabhängigkeit dar. Bei Patienten ohne komorbide

Schizophrenie bleibt der Nutzen jedoch fraglich, so führte der partielle Dopaminagonist Aripiprazol bei dieser Patientengruppe in einer randomisierten klinischen Studie zu einer so starken Steigerung der Rückfallrate gegenüber Plazebo oder retardierten Amphetaminen, dass die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste (Tiihonen et al. 2007). Die Kombinationsgabe von Risperidon (1 mg/Tag) zusätzlich zur Methadonsubstitution veränderte in einer Gruppe methadonsubstituierter Patienten mit einer Doppelabhängigkeit von Kokain und Heroin ohne begleitende paranoide Schizophrenie den Kokainkonsum nicht (Grabowski et al. 2004a). Auch für die Gabe von atypischen Antipsychotika kann also **keine generelle Behandlungsempfehlung** gegeben werden.

Fazit: Bupropion und retardiertes D-Amphetamin stellen die vielversprechendsten Substanzen aus der Gruppe der dopaminergen Pharmaka für Patienten mit Kokain- und Heroinabhängigkeit unter Methadonsubstitution dar. Bei Patienten mit einer komorbiden Schizophrenie kann ein Behandlungsversuch mit atypischen Antipsychotika versucht werden.

Disulfiram

Zu der erweiterten Gruppe der dopaminerg wirksamen Medikamente ist auch Disulfiram zu zählen. Neben der Hemmung der Aldehyddehydrogenase hemmt Disulfiram das Schrittmacherenzym Dopamin- β -hydroxylase (D β H) und verschiebt damit das Verhältnis der Katecholaminmetaboliten zugunsten von Dopamin. Zwei plazebokontrollierte, randomisierte Studien belegen einen **rückfallprophylaktischen Effekt** von Disulfiram in einer Gruppe von kokain- und opiatabhängigen Patienten unter stabiler Substitutionstherapie mit Methadon (Petrakis et al. 2000) oder Buprenorphin (George et al. 2000). Dieser rückfallprophylaktische Effekt von Disulfiram war auch noch ein Jahr nach Ende der Therapie nachweisbar (Carroll et al. 2000). Der Effekt kann durch kognitiv-behaviorale Therapie verstärkt werden, wie eine Studie bei Patienten mit monosymptomatischer Kokainabhängigkeit belegt (Carroll et al. 2004). Auf der Grundlage der ausgewerteten Studien sieht eine systematische Cochrane-Metaanalyse von Pani et al. (2010) daher eine Behandlungsoption bei der Therapie der Kokainabhängigkeit. Die Dosierungsempfehlungen orientieren sich an denen bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit empfohlenen Mengen. Um eine abschließende Empfehlung aussprechen zu können, müssen laut Pani et al. (2010) allerdings weitere große, randomisierte und plazebokontrollierte Studien durchgeführt werden.

GABAerg wirksame Medikamente

Drei wesentliche Argumente sprechen für den Einsatz GABAerger Pharmaka zur Behandlung der Kokainabhängigkeit:

1. die Inhibition dopaminerger Neuronen durch die Einfluss inhibitorischer präsynaptischer GABA_A-Rezeptoren im Nucleus accumbens,
2. die Veränderung der Dichte und Zusammensetzung von GABA_A-Rezeptoren nach chronischer Kokaingabe,
3. die Inhibition u. a. der lokomotorischen Kokaieffekte durch die GABA-agonistische Substanz Vigabatrin (Sofuoglu u. Kosten 2005).

In der Behandlung der Kokainabhängigkeit wurde eine Reihe von GABAerg wirksamen Medikamenten untersucht.

Valproat verringerte in zwei kleinen offenen Studien in Dosen, die einen Plasmaspiegel $> 50 \mu\text{g/ml}$ bewirkten, das Kokainverlangen und den Kokainkonsum (Halikas et al. 2001; Myrick et al. 2001).

Das ebenfalls GABA-agonistische Antiepileptikum **Topiramat** führte sowohl in einer unkontrollierten klinischen Studie bei 6 kokainabhängigen Patienten (Johnson 2005) als auch in einer 12-wöchigen, doppelblinden Studie zu einer deutlichen Zunahme abstinenter Kokainkonsumenten (Kampman et al. 2004). Problematisch ist bei dieser Substanz jedoch die langsame Aufdosierungsphase von bis zu 8 Wochen, bis die therapeutische Zieldosis von 200 mg/Tag erreicht ist.

Auch der Inhibitor des GABA-Transporters vom Typ 1 **Tiagabin** erhöhte in einer täglichen Dosis von 12 mg oder 24 mg in einer doppelblinden Studie die Anzahl der abstinenten kokainabhängigen Patienten (Gonzalez et al. 2006).

Initiale positive Befunde des Antikonvulsivums **Gabapentin** konnten in einer weiteren doppelblinden Untersuchung an kokainabhängigen Patienten nicht bestätigt werden (Hart et al. 2004).

Für einen positiven Einfluss GABAerger Substanzen sprechen auch die positiven Daten aus der Behandlungsstudie mit dem nichtselektiven GABA_B-Agonisten **Baclofen**. In einer doppelblinden Untersuchung reduzierte Baclofen den Kokainkonsum insbesondere in der Gruppe der schwerer abhängigen Patienten deutlich (Shoptaw et al. 2003). Die hierbei gegebenen Dosen liegen zwischen 20 mg und 40 mg/Tag.

Minozzi et al führten 2008 eine systematische Cochrane-Metaanalyse zum Einsatz von **Antikonvulsiva** bei der Behandlung der Kokainabhängigkeit durch, in der 15 kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 1066 Patienten analysiert wurden. Hierbei zeigte sich entgegen den oben geschilderten Ergebnissen für **keine** der untersuchten Substanzen (Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Phenytoin, Tiagabin, Topiramat, Valproat) eine Überlegenheit gegenüber Placebo. Aktuell kann daher **keine generelle Empfehlung** für die Anwendung von GABAerg wirksamen Medikamenten in der Behandlung der Kokainabhängigkeit gegeben werden.

Weitere Substanzen

Progesteron ist eine weitere interessante Substanz, welche in Zukunft möglicherweise eine wichtige Rolle in der Behandlung der Kokainabhängigkeit spielen könnte. Neben genomischen Effekten besitzt Progesteron positive allosterische Effekte an GABA_A-Rezeptoren, negative modulatorische Effekte an NMDA-Rezeptoren und antagonistische Effekte an σ_1 -Rezeptoren. Progesteron konnte in experimentellen Untersuchungen sowohl einige kokainvermittelte positive Effekte als auch den Anstieg des diastolischen Blutdrucks vermindern (Sofuoglu et al. 2004). Hingegen führte in einer Studie von Reed et al. (2011) die Gabe von 150 mg Progesteron bei 10 kokainabhängigen Patientinnen ohne Komorbidität während der Follikularphase zu keiner Reduktion der konsumierten Kokainmenge. Die widersprüchlichen Ergebnisse zeigen, dass noch weitere Studien

notwendig sind, um die Wirksamkeit von Progesteron für diese Indikation endgültig beurteilen zu können.

Interessanterweise wies auch das die Glutamatwirkung verstärkende **Modafinil** in einer doppelblinden, randomisierten Untersuchung an kokainabhängigen Patienten eine **rückfallprophylaktische Wirkung** auf (Dackis et al. 2005).

Im Hinblick auf die vasokonstriktorischen Nebenwirkungen von Kokain sind kleinere Untersuchungen zu den potenziell therapeutischen Effekten von β -Adrenozeptorantagonisten und Vasodilatoren durchgeführt worden. Obwohl der nichtselektive β -Adrenozeptorantagonist **Propranolol** keinen generell rückfallprophylaktischen Effekt in einer Gruppe kokainabhängiger Patienten aufwies, konnte eine Erhöhung der Anzahl drogenfreier Urine in der Gruppe mit schweren Kokainentzugssymptomen nachgewiesen werden (Kampman et al. 2001). Die therapeutische Gabe des Kalziumantagonisten **Isradipin** führte in einer SPECT-Untersuchung zu einer Reversion hypoperfundierter Hirnareale bei Kokainkonsumenten (Gottschalk u. Kosten 2002). In einer anderen Untersuchung konnte eine Ischämie-präventive Wirkung nachgewiesen werden (Johnson et al. 1998). Dennoch kann für **keine** dieser Substanzen eine generelle Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

Immuntherapien

Aufgrund der sehr hohen Rückfallraten kokainabhängiger Patienten sind in den letzten Jahren auch immunologische Strategien auf ihre Wirksamkeit untersucht worden. Eine **aktive Immunisierung** gegenüber Kokain mit einem Impfstoff, der den Übertritt von Kokainmolekülen in das ZNS verhindert, konnte in einem Rattenmodell eine Reihe von typischen Kokainwirkungen aufheben (Carrera et al. 2001). Eine erste Untersuchung eines weiterentwickelten Impfstoffs an einer Gruppe von 18 freiwilligen kokainabhängigen Patienten zeigte eine rückfallprophylaktische Wirkung über einen Zeitraum von 6 Monaten (Martell et al. 2005). Haney et al (2010) konnten in einer Untersuchung mit 10 Patienten außerdem zeigen, dass die Kokainwirkung abhängig von der Höhe des Antikörpertiters reduziert wurde; je höher der Titer war, desto geringer war die Kokainwirkung. Die aktive Immunisierung könnte also eine vielversprechende Behandlungsalternative zu den oben dargestellten Pharmaka darstellen. Um eine endgültige Beurteilung hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit des Impfstoffs abgeben zu können, bleiben allerdings noch weitere kontrollierte, randomisierte doppelblinde Untersuchungen abzuwarten.

70.7.2 Postakutbehandlung der Amphetaminabhängigkeit

Da der Amphetaminentzug teilweise mehrere Wochen anhalten kann, überschneidet sich die Behandlung des Amphetaminentzugssyndroms u. U. mit der rückfallprophylaktischen Therapie. Die derzeit gültigen AMWF-Leitlinien empfehlen in der postakuten Behandlungsphase den Einsatz **trizyklischer Antidepressiva** (Thomasius et al. 2004). Die aktuelle Studienlage hierzu ist jedoch nicht sehr umfangreich und erbrachte auch gegen-

teilige Ergebnisse. So verbesserte Imipramin im Rahmen einer offenen Behandlungsstudie zwar die Therapietreue, die Intervention war jedoch nicht in der Lage, Symptome wie Amphetamin-Craving, Depressivität oder auch die Anzahl der drogenfreien Urine zu verbessern (Galloway et al. 1996). Studien, die die Wirksamkeit neuerer Antidepressiva wie Mirtazapin (Cruickshank et al. 2008) oder Bupropion (Shoptaw et al. 2008) für diese Indikation untersuchten, zeigten ebenfalls keine signifikante Überlegenheit der jeweiligen Substanz. Bupropion verlängerte jedoch bei Patienten mit einem geringen Konsum die Abstinenzzeit.

Die Datenlage zur **rückfallprophylaktischen Behandlung** bei Stimulanzienabhängigkeit ist angesichts des weltweiten Problems als völlig unbefriedigend zu bezeichnen (Vocci u. Ling 2005). Vielfach werden in der Praxis Behandlungsstrategien angewandt, die auf den Erkenntnissen zur Behandlung der Kokainabhängigkeit beruhen. Aktuell werden daher mit Unterstützung des *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) einige Substanzen untersucht.

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen werden im Folgenden zusammengefasst:

In Analogie zur Methadonsubstitution bei opiatabhängigen Patienten wurde eine **Substitutionsbehandlung mit retardierten Amphetaminen** bei Methamphetaminabhängigkeit untersucht (Grabowski et al. 2004b).

Die meisten publizierten Studien stellen offene Behandlungsstudien dar und besitzen aufgrund der kleinen Fallzahlen eine schlechte Aussagekraft. Eine Studie mit 20 Patienten zeigte eine gute Verträglichkeit von **retardiertem D-Amphetamin**, ohne dass bei der kleinen Fallzahl positive Effekte auf Therapietreue und Drogenabstinenz abgebildet werden konnten (Shearer et al. 2001). Bevor die Wirksamkeit der »Substitutionstherapie« abschließend beurteilt werden kann, müssen noch weitere größere doppelblinde Untersuchungen durchgeführt werden.

Imipramin verbesserte in einer kleinen, offenen Behandlungsstudie die Therapietreue der betroffenen Patienten deutlich, ohne jedoch den Drogenkonsum zu verändern (Galloway et al. 1996).

Die Gabe von **Sertralin** verschlechterte die Therapietreue in einer Gruppe methamphetaminabhängiger Patienten (Zorick et al. 2011). **Fluoxetin** erwies sich in einer kleineren randomisierten Untersuchung nicht wirksamer als Placebo (Batki et al. 2000). Der therapeutische Einsatz von SSRI in der Rückfallprophylaxe der Methamphetaminabhängigkeit sollte daher kritisch hinterfragt werden.

Auch die therapeutische Gabe des 5-HT₃-Antagonisten **Ondansetron** veränderte das Konsummuster bei amphetaminabhängigen Patienten nicht (Karila et al. 2010).

Die GABAerg wirksamen Substanz **Vigabatrin** stellt nach den Ergebnissen einer kleinen Pilotstudie eine sichere und verträgliche Substanz zur Behandlung einer Methamphetaminabhängigkeit dar (Brodie et al. 2005).

In der Postakutbehandlung der Amphetaminabhängigkeit kann keine spezifische Substanz eindeutig empfohlen werden.

Literatur

- APA (American Psychiatric Association) (1995) Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. American Psychiatric Association, Washington, DC
- Batki SL, Moon J, Delucchi K et al (2000) Methamphetamine quantitative urine concentrations during a controlled trial of fluoxetine treatment. Preliminary analysis. *Ann NY Acad Sci* 909: 260–263
- Beresford TP, Clapp L, Martin B et al (2005) Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 25: 363–366
- Brodie JD, Figueroa E, Laska EM, Dewey SL (2005) Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse* 55: 122–125
- Carrera MR, Ashley JA, Wirsching P et al (2001) A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 1988–1992
- Carroll KM, Nich C, Ball SA et al (2000) One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. *Addiction* 95: 1335–1349
- Carroll KM, Fenton LR, Ball SA et al (2004) Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 61: 264–272
- Castells X, Casas M, Perez-Mana C et al (2010) Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD007380
- Cruickshank CC, Montebello ME, Dyer KR et al (2008) A Placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug Alcohol Rev* 27:326–333
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG et al (2005) A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 30: 205–211
- Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH (2001) Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Brain Res Rev* 36: 1–22
- DHS (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen) (2011) Jahrbuch Sucht 2011. Neuland-Verlagsgesellschaft, Geesthacht
- Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T et al (1996) A controlled trial of imipramine for the treatment of methamphetamine dependence. *J Subst Abuse Treat* 13: 493–497
- Gawin FH, Kleber HD, Byck R et al (1989) Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. *Arch Gen Psychiatry* 46: 117–121
- George TP, Chawarski MC, Pakes J et al (2000) Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry* 47: 1080–1086
- Gonzalez G, Desai R, Sofuoglu M et al (2006). Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug Alcohol Depend* 87: 1–9
- Gottschalk PC, Kosten TR (2002) Isradipine enhancement of cerebral blood flow in abstinent cocaine abusers with and without chronic perfusion deficits. *Am J Addict* 11: 200–208
- Grabowski J, Rhoades H, Stotts A et al (2004a) Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 29: 969–981
- Grabowski J, Shearer J, Merrill J, Negus SS (2004b) Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addict Behav* 29: 1439–1464
- Halikas JA, Center BA, Pearson VL et al (2001) A pilot, open clinical study of depakote in the treatment of cocaine abuse. *Hum Psychopharmacol* 16: 257–264
- Haney M, Gunderson EW, Jiang H et al (2010) Cocaine-specific antibodies blunt the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Biol Psychiatry* 67: 59–65
- Hart CL, Ward AS, Collins ED et al (2004) Gabapentin maintenance decreases smoked cocaine-related subjective effects, but not self-administration by humans. *Drug Alcohol Depend* 73: 279–287

- Honderick T, Williams D, Seaberg D, Wears R (2003) A prospective, randomized, controlled trial of benzodiazepines and nitroglycerine or nitroglycerine alone in the treatment of cocaine-associated acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 21: 39–42
- Johnson BA (2005) Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 19: 873–896
- Johnson B, Barron B, Fang B et al (1998) Isradipine prevents global and regional cocaine-induced changes in brain blood flow: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)* 136: 335–341
- Kalivas PW, Volkow N, Seamans J (2005) Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron* 45: 647–650
- Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F et al (2001) Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug Alcohol Depend* 63: 69–78
- Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG et al (2004) A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 75: 233–240
- Karila L, Weinstein A, Aubin HJ et al (2010) Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review. *Br J Clin Pharmacol* 69: 578–592
- King GR, Ellinwood EH (1997) Amphetamines and other stimulants. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG (eds) *Substance abuse: a comprehensive textbook*, 3rd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, MN, pp 207–223
- Kosten TR (2002) Pathophysiology and treatment of cocaine dependence. In: Davis KI, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds) *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp 1461–1473
- Kraus L, Rösner S, Baumeister SE, Pabst A, Steiner S (2006) Epidemiologischer Suchtsurvey 2006 – Repräsentativerhebung zum Gebrauch und Missbrauch psychoaktiver Substanzen bei Jugendlichen und Erwachsenen in Berlin. Institut für Therapieforschung München
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F (2007) Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD, double blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 87: 20–29
- Lima MS, Farrell M, Reisser AA, Soares BG (2010) WITHDRAWN: antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD002950
- Margolin A, Kosten TR, Avants SK et al (1995) A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 40: 125–131
- Martell BA, Mitchell E, Poling J et al (2005) Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 58: 158–164
- Maxwell JC (2005) Emerging research on methamphetamine. *Curr Opin Psychiatry* 18: 235–242
- McKay JR, Lynch KG, Shepard DS, Pettinati HM (2005) The effectiveness of telephone-based continuing care for alcohol and cocaine dependence: 24-month outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 62: 199–207
- Minozzi S, Amato L, Davoli M et al (2008) Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD006754
- Myrick H, Henderson S, Brady KT et al (2001) Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. *J Psychoactive Drugs* 33: 283–287
- Osterloh J (1993) Testing for drugs of abuse. Pharmacokinetic considerations for cocaine in urine. *Clin Pharmacokinet* 24: 355–361
- Pani PP, Trou E, Vacca R et al (2010) Disulfiram for treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD007024
- Petrakis IL, Carroll KM, Nich C et al (2000) Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction* 95: 219–228
- Petry NM, Peirce JM, Stitzer ML et al (2005) Effect of prize-based incentives on outcomes in stimulant abusers in outpatient psychosocial treatment programs: a national drug abuse treatment clinical trials network study. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1148–1156
- Poling J, Oliveto A, Petry N et al (2006) Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry* 63: 219–228
- Reed SC, Evans SM, Bedi G et al (2010) The effects of oral micronized progesterone on smoked cocaine self-administration in women. *Horm Behav* 59(2): 227–235
- Rush CR, Stoops WW, Wagner FP et al (2004) Alprazolam attenuates the behavioral effects of D-amphetamine in humans. *J Clin Psychopharmacol* 24: 410–420
- Schubiner H, Saules KK, Arfken CL et al (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
- Shearer J, Wodak A, Mattick RP et al (2001) Pilot randomized controlled study of dexamphetamine substitution for amphetamine dependence. *Addiction* 96: 1289–1296
- Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ et al (2003) Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* 64: 1440–1448
- Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E et al (2008) Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend* 96: 222–232
- Smelson DA, Ziedonis D, Williams J et al (2006) The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol* 26(1): 9–12
- Soares B, Reisser L, Farrell M, Lima MS (2010) WITHDRAWN: dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003352
- Sofuoglu M, Kosten TR (2005) Novel approaches to the treatment of cocaine addiction. *CNS Drugs* 19: 13–25
- Sofuoglu M, Mitchell E, Kosten TR (2004) Effects of progesterone treatment on cocaine responses in male and female cocaine users. *Pharmacol Biochem Behav* 78: 699–705
- Thomasius R, Gouzoulis-Mayfrank E, Karus C et al (2004) AWMF-Behandlungsleitlinie: Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain, Amphetamine, Ecstasy- und Halluzinogene. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72: 679–695
- Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Fohr J et al (2007) A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry* 164: 160–162
- Vocci F, Ling W (2005) Medications development: successes and challenges. *Pharmacol Ther* 108: 94–108
- Winstanley EL, Bigelow GE, Silverman K et al (2011) A randomized controlled trial of fluoxetine in the treatment of cocaine dependence among methadone-maintained patients. *J Subst Abuse Treat* 40(3): 255–264
- Zorick T, Sugar CA, Helleman G et al (2011) Poor response to sertraline in methamphetamine dependence is associated with sustained craving for methamphetamine. *Drug Alcohol Depend* 118(2–3): 500–503