



Pharmakologische Behandlungsansätze bei Crack-/Kokainabhängigkeit

**Crack in deutschen Großstädten –
von der Forschung zu praktischen Entscheidungen**

Dienstag 4. Oktober 2022 in Frankfurt/Main, 09:00 -16:30

Carlo Caflich

•S•S•A•M•

Swiss Society of Addiction Medicine
Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin
Société Suisse de Médecine de l'Addiction
Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze



Universität
Zürich^{UZH}





EPIDEMIOLOGIE / KONSUMFORMEN

- **Kokablätter kauen** seit > 4000 J.
(in der nördlichen Andenregion)
- Kokainepidemie der 1920er-Jahre
in Zürich und Europa
 - Der **Schnupfkokainismus**
- Heroinepidemie 1980-2000
 - Heroin-Fixen
 - Cocktail-(Heroin/**Kokain**)-Fixen
 - Heroin-Folien-Rauchen
- **Kokainepidemie?** 2000-?
- Kokain-Rauchen (Freebase/Crack)



Abb. 1: Improvisierte Wasserpfeife zum Rauchen von Freebase.

Der Kokainismus

Geschichte / Pathologie

Medizinische und behördliche Bekämpfung

Von

Prof. Dr. Hans W. Maier

I. Oberarzt der psychiatrischen Universitätsklinik
Burghölzli Zürich

Georg Thieme / Verlag / Leipzig

1926



Fallbeispiele: Maier 1926

Fall VI:

Ärztin. 30 Jahre alt, nicht besonders erblich belastet, muss mit ihren Eltern zusammen leben, mit denen sie viel Konflikte hat...

Fall XXXIII:

1861 geborener Arzt aus Deutschland. Der Patient war Spezialist für Haut- und Geschlechtskrankheiten, blieb ledig und nahm etwa 1890 seine Praxis in Zürich auf...

Maier 1926

Bei stärker neurotischen Individuen ist die Einleitung einer **energischen Psychotherapie** oft ebenso wichtig oder bedeutsamer wie die direkte Bekämpfung der Sucht selbst.

Prinzipiell muss für jeden Fall von ausgesprochener Kokainsucht die **Internierung** als die richtigste Art der Therapie angesehen werden. Wie bei den Morphinisten und den Alkoholikern ist mit einer **Aufenthaltsdauer von einem Jahre** zu rechnen.

FREEBASE / CRACK

- **Freebase:** Durch das Erhitzen mit Ammoniak wird das pulverförmige Kokainhydrochlorid in die freie Base umgewandelt. Die so hergestellte Kokainbase wird geraucht.
- **Crack:** Kokainhydrochlorid wird mit Backpulver und Wasser verbacken und dabei in die Kokainbase umgewandelt. Nach dem Verdunsten des Wassers bleiben weiß-gelbliche Kristalle (rocks) zurück, die aufgrund der knackenden Geräusche beim Rauchen als Crack bezeichnet werden.

Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Psychiatrische Universitätsklinik
Zürich

M. Herdener, R. Oppliger, R. Stohler, C. Caflisch

Behandlung der Kokainabhängigkeit

Treating Cocaine Addiction



Abb. 1: Improvisierte Wasserpfeife zum Rauchen von Freebase.

Key messages

- Patienten mit einer **Kokainabhängigkeit** werden in den nächsten Jahren **eher zunehmend** eine Behandlung aufsuchen.
- Es gibt **keine Standardbehandlung**, aber erfolgversprechende psychotherapeutische und pharmakologische Ansätze.
- Insbesondere bei Polytoxikomanie und Dualdiagnosen sind die Prinzipien der **«harm reduction therapy»** zu beachten.
- Die **Chancen** für die Überwindung einer Kokainabhängigkeit sind **gut**.

Medikamentöse Strategien zur Behandlung der Kokainabhängigkeit («off-label-use»)

- Disulfiram (ANTABUS[®]), 200mg/d
- Baclofen (z.B. LIORESAL[®]), 100 - 250mg/d
- N-Acetylcystein (z.B. FLUIMUCIL[®]), - 2400mg/d
- Modafinil (MODASOMIL[®]) 200–400mg/d

- Methylphenidat (z.B. CONCERTA[®]), 36 - 54mg/d
- Lisdexamphetamin (ELVANSE[®]), 30 - 70mg/d



Therapy Manuals for Cocaine Addiction

- **Cognitive-Behavioral Approach: Treating Cocaine Addiction (Manual 1) 1998**
- **Community Reinforcement Approach: Treating Cocaine Addiction (Manual 2)**
- **Individual Drug Counseling Approach to Treat Cocaine Addiction: The Collaborative Cocaine Treatment Study Model (Manual 3)**
- **Drug Counseling for Cocaine Addiction: The Collaborative Cocaine Treatment Study Model (Manual 4)**
- **Brief Strategic Family Therapy for Adolescent Drug Abuse (Manual 5)**

DATOS

Drug Abuse Treatment Outcome Studies

ORIGINAL ARTICLE

A National 5-Year Follow-up of Treatment Outcomes for Cocaine Dependence

D. Dwayne Simpson, PhD; George W. Joe, EdD; Kirk M. Broome, PhD

Arch Gen Psychiatry. 2002;59:538-544

Simpson 2002

RESULTATE

- 1 Jahr nach Ende der Therapie hatten nur noch 21% der Patienten einen wöchentlichen Kokainkonsum, der Rest konsumierte seltener oder überhaupt nicht mehr.
- Nach 5 Jahren waren es 25%, die noch wöchentlich konsumierten. Die Urinproben waren bei 26% positiv, was eine sehr gute Übereinstimmung ergab.

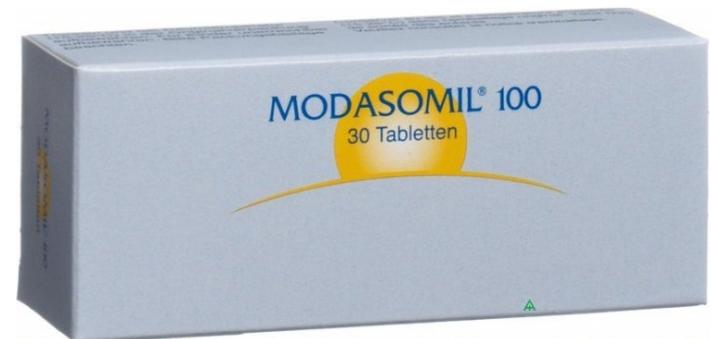
- Die deutliche Abnahme des Kokainkonsums ein Jahr nach Ende der Behandlung konnte auch nach 5 Jahren bestätigt werden.
- Je schwerer die Drogen- und psychosozialen Probleme bei Behandlungsbeginn, desto schlechter der Verlauf.

Bei Gesamtproblemlast (bio-psycho-sozial):

- „leicht“: genügte kürzere ambulante Therapien
- „mittelschwer“: waren ambulante Therapien von mindestens 3 Monaten Dauer optimal
- „schwer“: waren stationäre Therapien von mindestens 3 Monaten Dauer am effektivsten



STIMULANZIEN



Clinical potential of methylphenidate in the treatment of cocaine addiction: a review of the current evidence

This article was published in the following Dove Press journal:
Substance Abuse and Rehabilitation
17 June 2015

Kenneth M Dürsteler^{1,2}
Eva-Maria Berger¹
Johannes Strasser¹
Carlo Caflisch²
Jochen Mutschler²
Marcus Herdener²
Marc Vogel¹

¹Center for Addictive Disorders, Psychiatric University Clinics Basel, Basel, Switzerland; ²Center for Addictive Disorders, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Psychiatric Hospital, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Though there are promising data in the literature, mainly from case reports and open-label studies, the results of randomized controlled trials have been disappointing so far and do not corroborate the use of MPH as a substitute for cocaine dependence in patients without attention deficit hyperactivity disorder.

Original Investigation

Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder

A Randomized Clinical Trial

Frances R. Levin, MD; John J. Mariani, MD; Sheila Specker, MD; Marc Mooney, PhD; Amy Mahony, LMHC; Daniel J. Brooks, MA; David Babb, BA; Yun Bai, MS; Lynn E. Eberly, PhD; Edward V. Nunes, MD; John Grabowski, PhD

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Extended-release mixed amphetamine salts in robust doses along with cognitive behavioral therapy are effective for treatment of co-occurring ADHD and cocaine use disorder, both improving ADHD symptoms and reducing cocaine use. The data suggest the importance of screening and treatment of ADHD in adults presenting with cocaine use disorder.

TRIAL REGISTRATION clinicaltrials.gov Identifier: NCT00553319

JAMA Psychiatry. 2015;72(6):593-602. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.41
Published online April 18, 2015.



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Psychostimulant drugs for cocaine dependence (Review)

Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D

Authors' conclusions (2016)

...

Existing evidence does not clearly demonstrate the efficacy of any pharmacological treatment for cocaine dependence, but **substitution treatment with psychostimulants appears promising and deserves further investigation.**

Stand 2018



Kapitel: Kokain

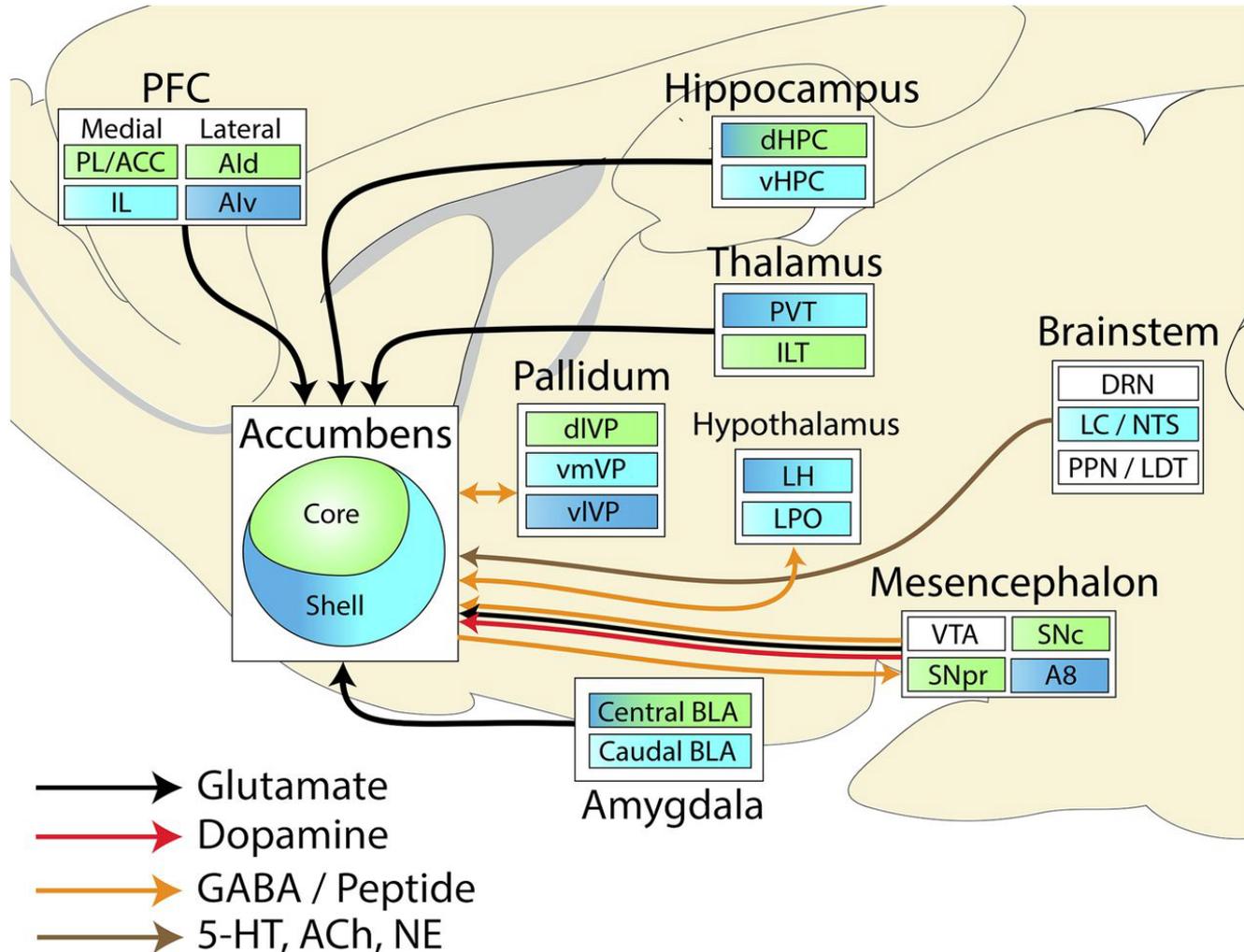
Prof. M. Herdener

Prof. B. Quednow

Derzeit existiert **keine zugelassene pharmakologische Behandlungsstrategie** für die Indikation einer Kokainabhängigkeit oder einer Kokainkonsumstörung. Daher stehen psychotherapeutische und psychosoziale Angebote in der Behandlung einer Kokainkonsumstörung nach wie vor im Vordergrund.

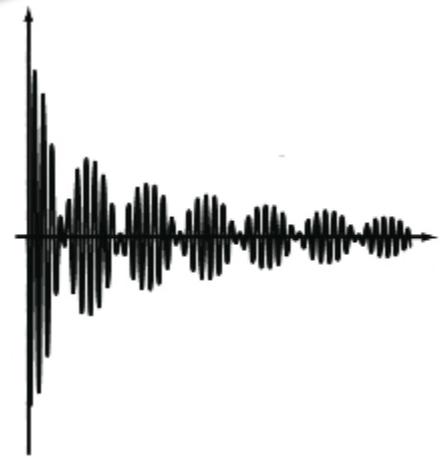
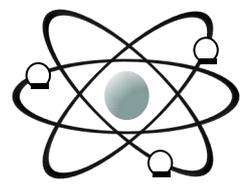
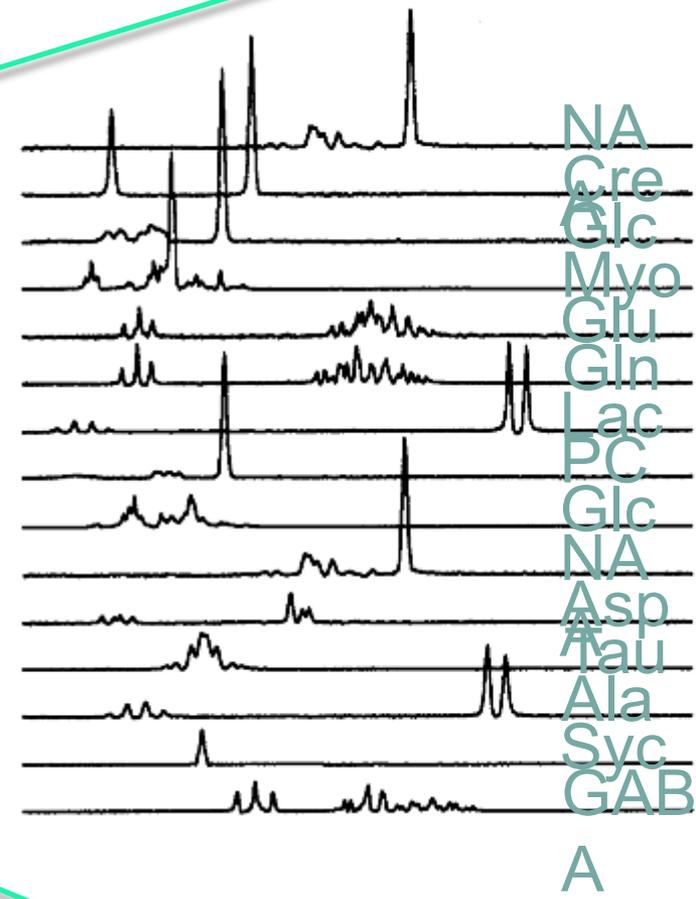
FORSCHUNG

Nucleus accumbens - zentrale Struktur für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Suchterkrankungen und "gut vernetzt"



Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

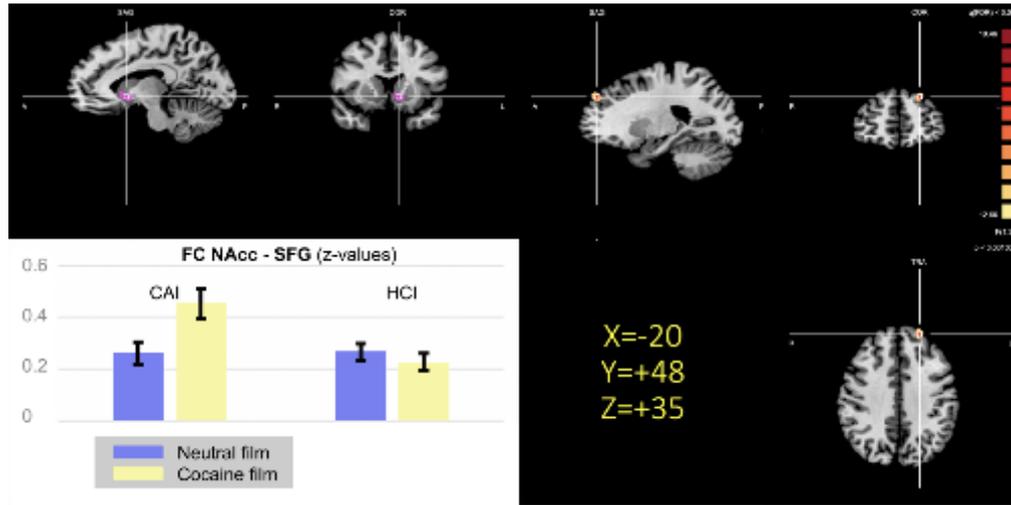
- nicht-invasives Verfahren
- Bestimmung von regionalen Neurometaboliten und -transmittern möglich



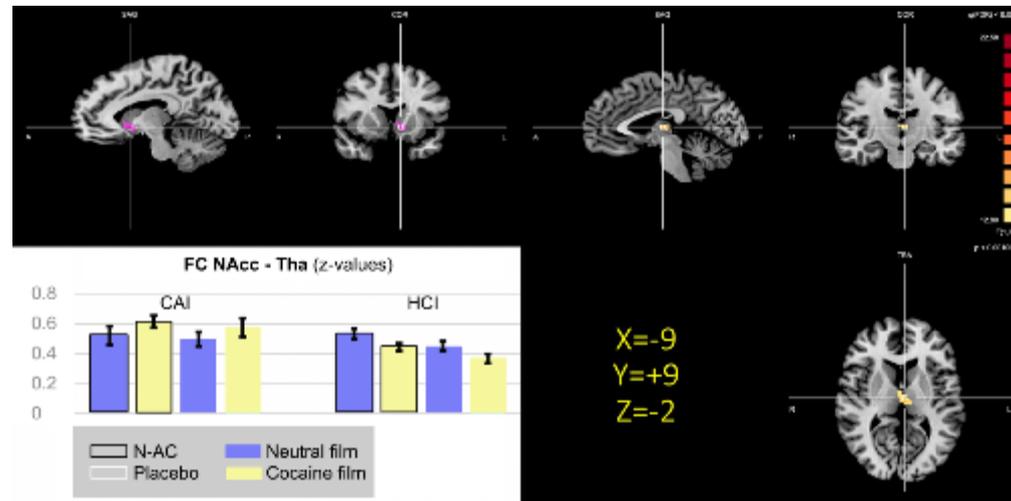
Aber:

- MRS des nucleus accumbens schwierig (Grösse, Lage); Artefakte
- Bis anhin keine guten Daten zu glutamatergen Veränderungen in dieser Region beim Menschen

Cue-induzierte Veränderungen der funktionellen Konnektivität des Nucleus accumbens (N. acc.)



Zunahme der funktionellen Konnektivität (rsfMRI) zwischen N. acc. und präfrontalem Kortex **nach Kokainfilm**



Zunahme der funktionellen Konnektivität (rsfMRI) zwischen N. acc. und Thalamus nach Kokainfilm

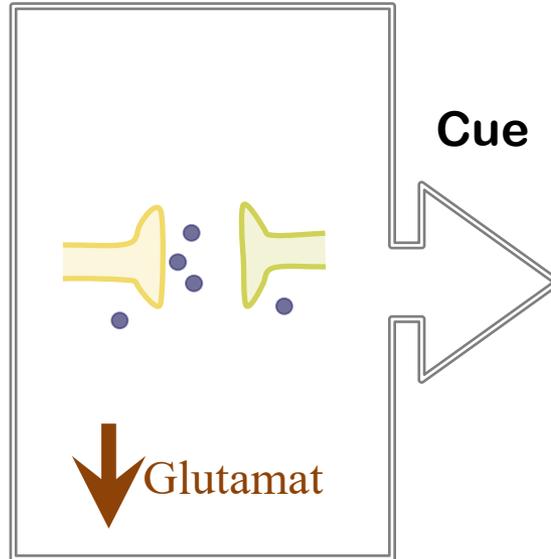
The glutamate homeostasis hypothesis of addiction

Peter W. Kalivas

Abstract | Addiction is associated with neuroplasticity in the corticostriatal brain circuitry that is important for guiding adaptive behaviour. The hierarchy of corticostriatal information processing that normally permits the prefrontal cortex to regulate reinforcement-seeking behaviours is impaired by chronic drug use. A failure of the prefrontal cortex to control drug-seeking behaviours can be linked to an enduring imbalance between synaptic and non-synaptic glutamate, termed glutamate homeostasis. The imbalance in glutamate homeostasis engenders changes in neuroplasticity that impair communication between the prefrontal cortex and the nucleus accumbens. Some of these pathological changes are amenable to new glutamate- and neuroplasticity-based pharmacotherapies for treating addiction.

Veränderungen des Glutamatstoffwechsels im Nucl. accumbens im Tiermodell von Suchterkrankungen sind verantwortlich für reizinduziertes Craving/Rückfallverhalten

Abhängigkeit (Baseline, abstinent Phase)



Craving/Rückfall

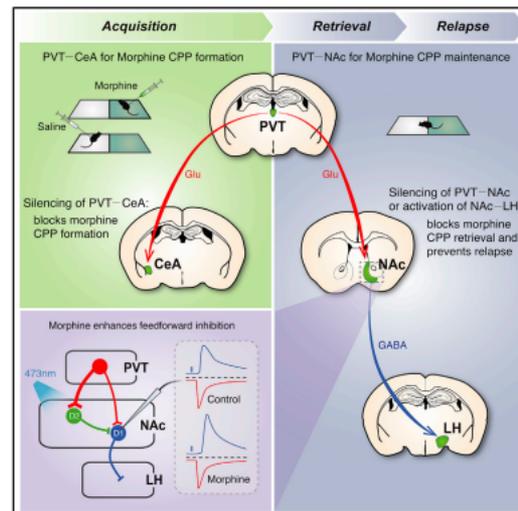


Adapted from Kalivas, Nature Reviews Neuroscience, 2009

- Bei Menschen mit **Kokainabhängigkeit** besteht ein **veränderter Glutamat-Stoffwechsel im nucleus accumbens** analog zum **Tiermodell** (Engeli et al., Mol Psychiatry, 2020)
- Diese Veränderungen sind auf Netzwerkebene assoziiert mit einer **veränderten funktionellen Konnektivität zwischen nucleus accumbens und Thalamus** (Engeli et al., submitted)
- Jüngere Befunde aus Tiermodellen weisen auf eine **zentrale Rolle des Thalamus** und seiner **glutamatergen Projektionen** für **Rückfallverhalten** hin (Keyes et al., Neuron, 2020)

Orchestrating Opiate-Associated Memories in Thalamic Circuits

Graphical Abstract



Authors

Piper C. Keyes, Eliza L. Adams, Zijun Chen, ..., Marc Tessier-Lavigne, Yingjie Zhu, Xiaoke Chen

Correspondence

yj.zhu1@siat.ac.cn (Y.Z.), xkchen@stanford.edu (X.C.)

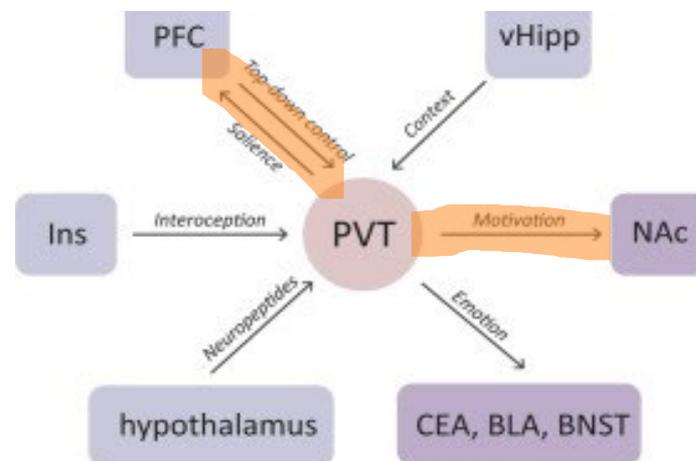
In Brief

Keyes et al. establish the PVT as a key node in the opiate-associated memory network. The PVT → CeA pathway associates opiate reward to the environment, whereas transient manipulation of the PVT → NAc pathway during retrieval erases opiate-associated memory and causes enduring protection against relapse to opioid use.

Review

The paraventricular thalamic nucleus: A key hub of neural circuits underlying drug addiction

Kuikui Zhou, Yingjie Zhu*



mGluR5-Antagonisten reduzieren Kokainkonsum im Tiermodell metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5)

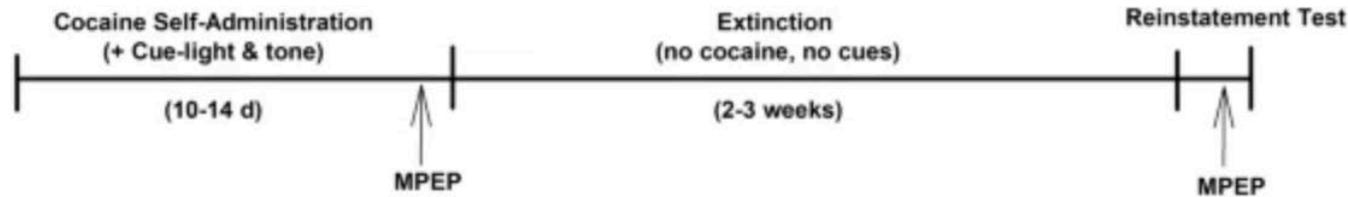
mGluR5 antagonism inhibits cocaine reinforcement and relapse by elevation of extracellular glutamate in the nucleus accumbens via a CB1 receptor mechanism

Xia Li , Xiao-Qing Peng, Chloe J. Jordan, Jie Li, Guo-Hua Bi, Yi He, Hong-Ju Yang, Hai-Ying Zhang, Eliot L. Gardner & Zheng-Xiong Xi 

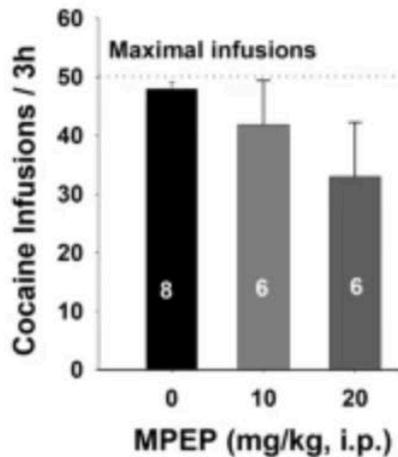
Scientific Reports 8, Article number: 3686 (2018) | [Cite this article](#)

Figure 1

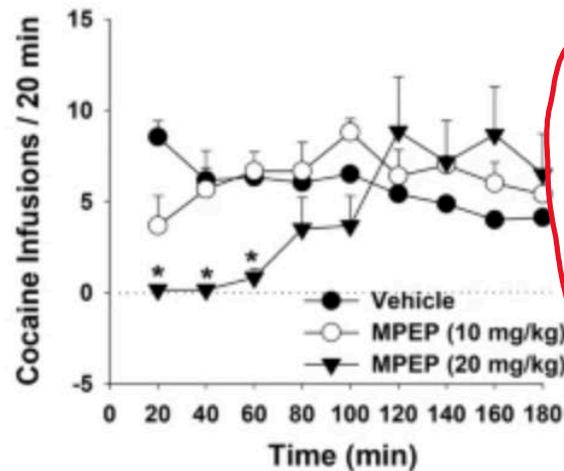
A: Timeline of the experiment



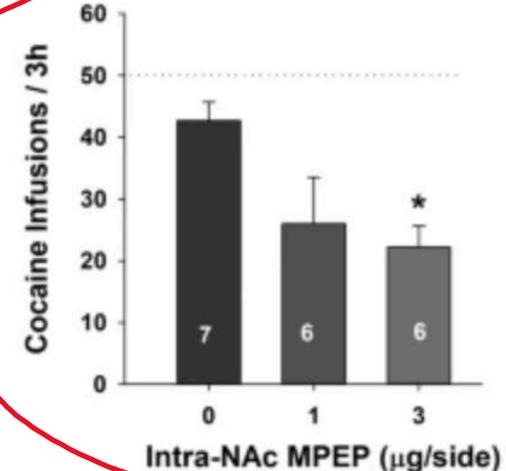
B



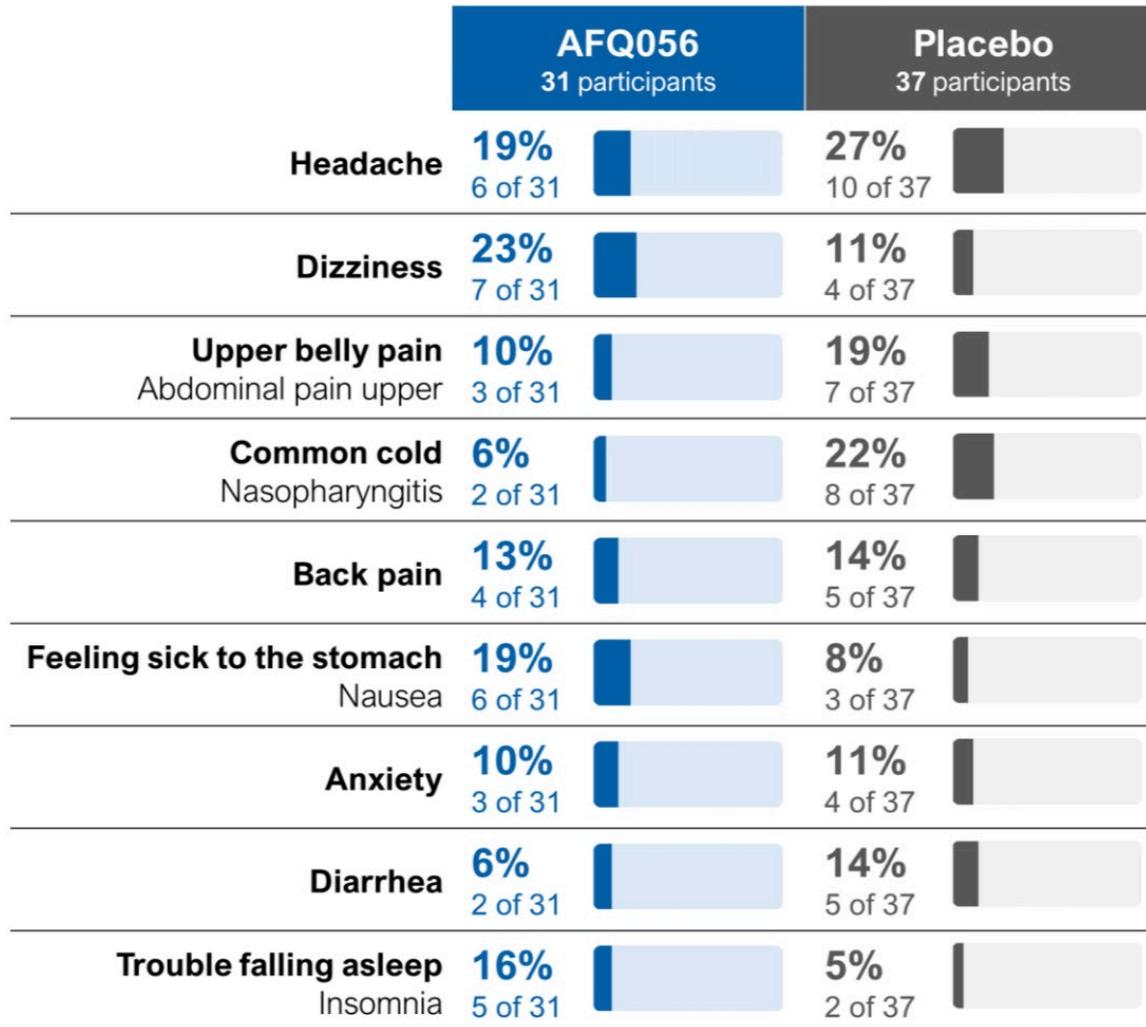
C



D

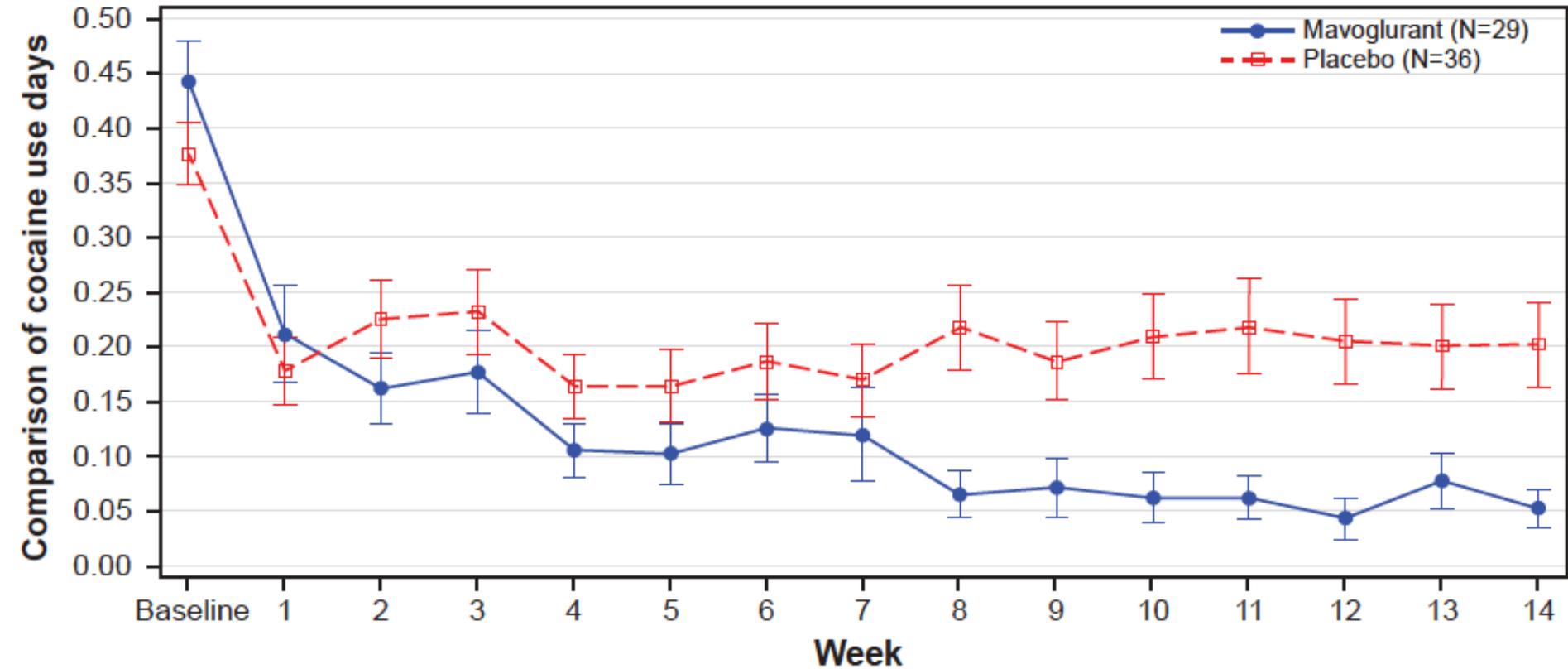


*mGluR5-Antagonist **Mavoglurant** (AFQ056) bei Kokainabhängigkeit* *(Proof-of-Concept Studie)* ***Nebenwirkungen***



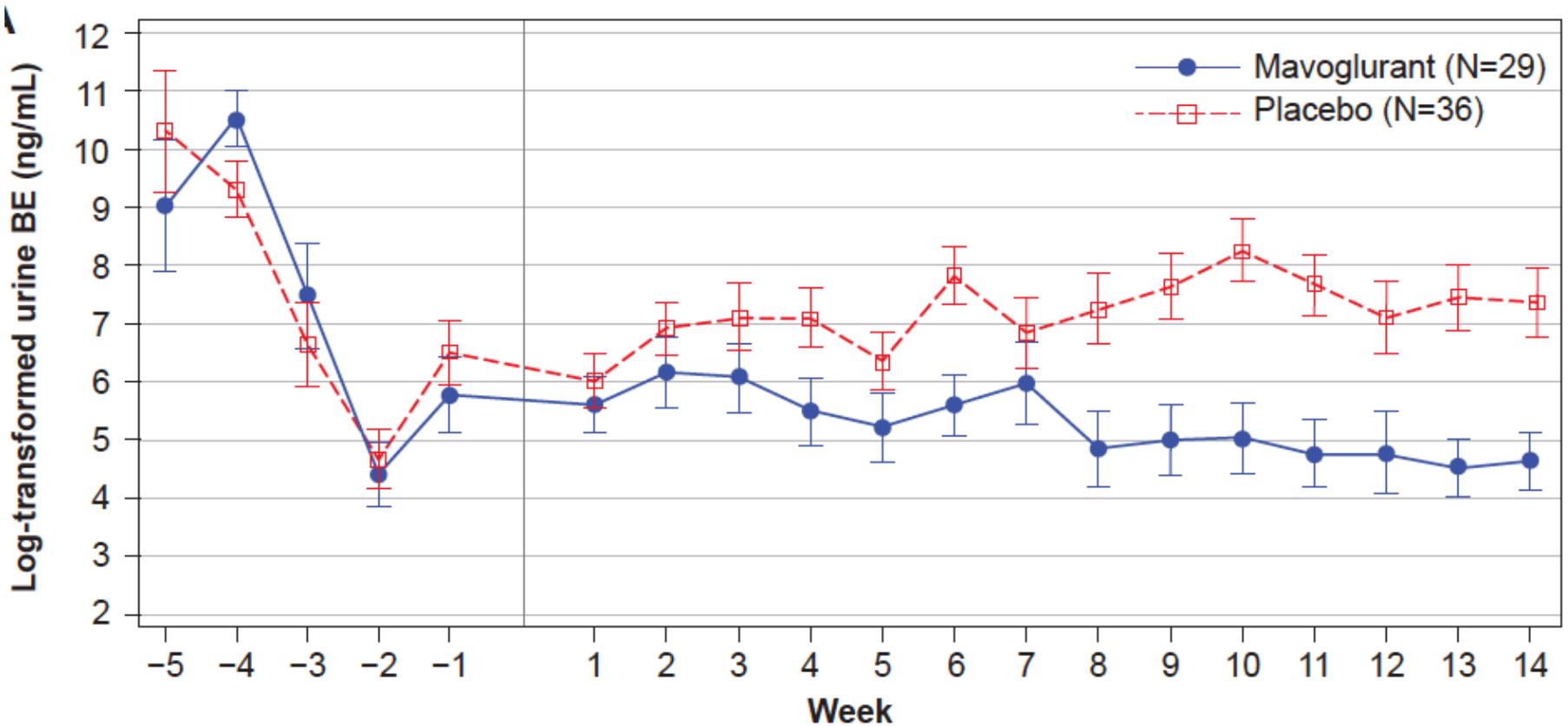
mGluR5-Antagonist Mavoglurant (AFQ056) bei Kokainabhängigkeit (Proof-of-concept Studie)

Kokainkonsumtage (Selbstangabe mittels Timeline-Follow-Back)



mGluR5-Antagonist Mavoglurant (AFQ056) bei Kokainabhängigkeit (Proof-of-concept Studie)

Kokainkonsum (Urinproben)



A Single Ketamine Infusion Combined With Mindfulness-Based Behavioral Modification to Treat Cocaine Dependence: A Randomized Clinical Trial

Elias Dakwar, M.D., Edward V. Nunes, M.D., Carl L. Hart, Ph.D., Richard W. Foltin, Ph.D., Sanjay J. Mathew, M.D., Kenneth M. Carpenter, Ph.D., C.J. "Jean" Choi, M.S., Cale N. Basaraba, M.P.H., Martina Pavlicova, Ph.D., Frances R. Levin, M.D.

FIGURE 2. Time to first use or dropout, by treatment group, in a randomized controlled trial of ketamine and a mindfulness-based behavioral modification for cocaine dependence

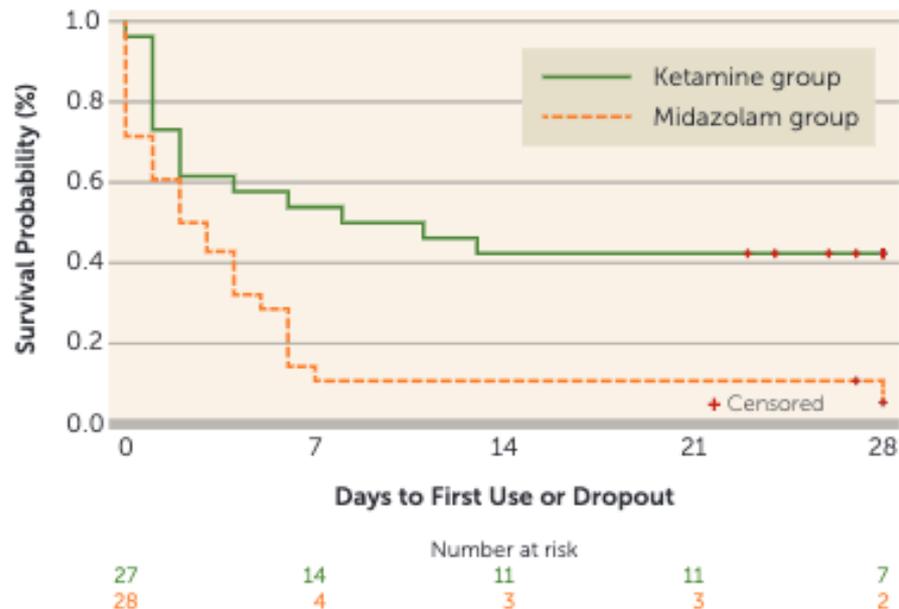
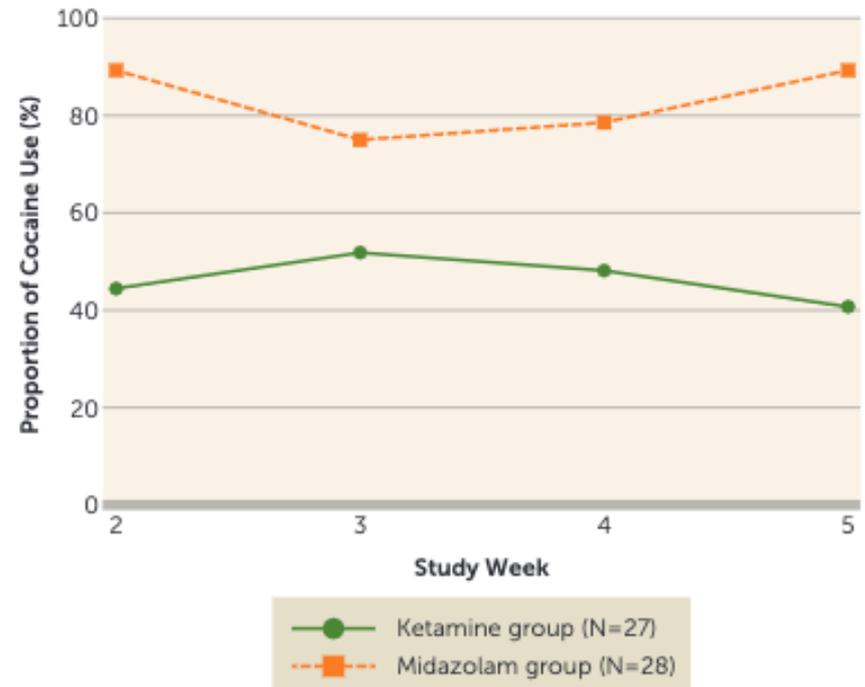


FIGURE 3. Observed proportion of cocaine use over time, by treatment group, in a randomized controlled trial of ketamine and a mindfulness-based behavioral modification for cocaine dependence



KETAMIN

Ketamin Nasenspray
5mg pro Hub

Dosierungen:
20mg bis 80mg

SPRAVATO
28mg / 56mg / 84mg



PHARMAKOTHERAPIE bei Crack-/Kokainabhängigkeit

- Behandlung der Intoxikation
- Unterstützung der Abstinenz nach Entzug
- „Substitution“ bzw. Behandlung mit Agonisten
- Behandlung komorbider Störungen

Behandlung komorbider Störungen

- Alkohol und Kokain
- Heroin und Kokain

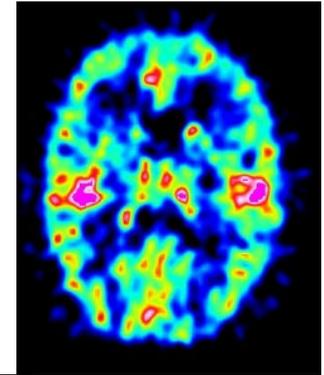
- Trauma und Kokain
- Psychose und Kokain
- ADHS und Kokain
- ASS und Kokain

- Somatische Störungen



Sozialpsychiatrische Überlegungen zur Behandlung von Menschen mit einer Crack-/Kokain-Abhängigkeit

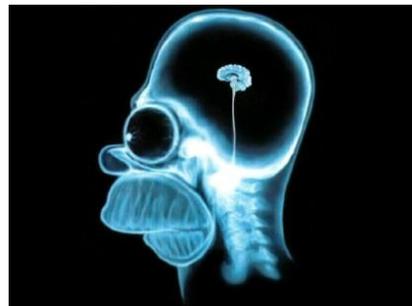
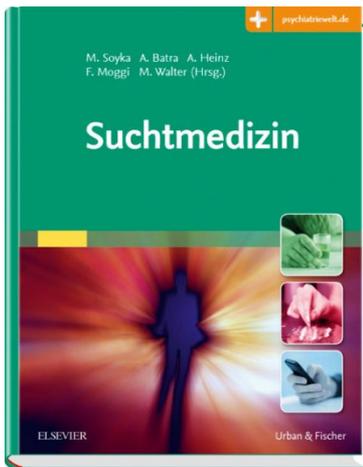
- „Seeking Safety“
- „Housing First“
- Konsumräume („Kontakt- und Anlaufstellen“)
- Niederschwellige integrierte psychiatrische und somatische Versorgung ambulant und stationär
 - Harm Reduction Psychotherapy
 - Harm Reduction Pharmacotherapy
 - Stimulanzen (off label)
 - Ketamin (off label)



Fragen?



Abb. 1: Improvisierte Wasserpfeife zum Rauchen von Freebase.



Ende