

NEPTUNE

Kokain, synthetische Kokainderivate
und Piperazine

SuPraT - Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Diese Veröffentlichung der Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE) ist durch ein Copyright geschützt. Die Reproduktion der NEPTUNE-Handlungsempfehlungen ist autorisiert, die zur Verfügung gestellten Quellen sind genehmigt.

© 2015 NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network) 2015

Club Drug Clinic/CAPS
Central and North West London NHS Foundation Trust (CNWL)
69 Warwick Road
Earls Court
SW5 9HB

<http://www.Neptune-clinical-guidance.com>
<http://www.Neptune-clinical-guidance.co.uk>

Die Handlungsempfehlungen basieren auf einer Kombination aus einem Konsens aus der überprüften Literatur und Expertenmeinungen und umfassen Informationen, die bis zum 15. März 2015 zur Verfügung standen. Wir übernehmen keine Verantwortung oder Haftung für jegliche Folgen, die aus der Anwendung der Informationen, die in diesem Dokument enthalten sind, entstehen.

Zur Zitierung dieses Dokuments wird Folgendes empfohlen:

Abdulrahim D; Bowden-Jones O, on behalf of the NEPTUNE Expert Group. *Guidance on the Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances*. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). London, 2015.

NEPTUNE wird von der Health Foundation finanziert, einer unabhängigen Hilfsorganisation, die zur Verbesserung der Qualität des Gesundheitswesens im Vereinigten Königreich tätig ist.

Diese deutsche Übersetzung und Adaption des Originaltexts wurde mit freundlicher Genehmigung der NEPTUNE-Gruppe erstellt.

SuPraT übernimmt keine Haftung und Garantie für die Richtigkeit von Originaltext und Übersetzung.

Für nähere Informationen zur deutschen Fassung sowie zum Erwerb einer Printversion dieses Dokuments (im Rahmen einer Schutzgebühr) kontaktieren Sie:

SuPraT – Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Linsenstraße 2 in 99974 Mühlhausen/ Germany

www.suprat.de

Editorial production and page design by Ralph Footring Ltd, <http://www.footring.co.uk>
Produktion und Design der deutschen Übersetzung von SuPraT - <http://www.suprat.de>

6. Kokain, synthetische Kokainderivate und Piperazine

Dieses Kapitel überprüft die Literatur zu in der Freizeit genutzten Stimulanzien, die keine Phenethylamine sind. Dies schließt Kokain genauso wie synthetische Kokainderivate und Piperazine ein. Crack wird nicht in der Freizeit als "Clubdroge" verwendet und ist deshalb aus dieser Übersicht ausgeschlossen, die sich alleine auf pulverförmiges Kokain konzentriert.

6.1 Kokain: Ein Überblick

Pulverförmiges Kokain wird im Vereinigten Königreich seit einigen Dekaden konsumiert und bleibt nach Cannabis die zweithäufigste konsumierte Droge im Land. Es ist die Droge, die im Kontext von "Clubdrogen" am meisten gebraucht wird (im Gegensatz zu Crack).

Allgemein gesprochen, sind Kliniker im Vereinigten Königreich im Umgang mit den Schäden durch pulverförmiges Kokain erfahren und es gibt eine Fülle von Belegen, die sich auf die akute Toxizität und im Besonderen auf die Abhängigkeit beziehen. Dieses Dokument beschäftigt sich deshalb mit Kokain nicht im gleichen Ausmaß und auf demselben Detailniveau wie mit den anderen neuen Substanzen. Insbesondere befasst sich dieses Kapitel nicht mit dem Management von chronischen Schäden durch (pulverförmiges) Kokain und der Kokainabhängigkeit. Störungen, die mit Kokain in Verbindung stehen, werden in der ICD-10* klar definiert und es gibt eine umfassende Datenlage zu kokainbezogenen Schäden sowie dem Umgang mit ihnen, einschließlich des Managements einer Abhängigkeit und eines Entzugs.¹⁻⁶ Dies umfasst auch eine Anzahl an Cochrane-Reviews**.[†]

Dieses Kapitel wird sich deshalb mit den häufigsten *akuten* Gesundheitsproblemen im Zusammenhang mit Kokain befassen. Zusätzlich endet es mit einem kurzen Abschnitt zu Piperazinen, die, genauso wie Kokain, eine sympathomimetische Stimulanz, jedoch kein Phenethylamin sind, so wie die anderen Stimulanzien, die in Teil 3 besprochen werden (Kapitel 7-11).

* Siehe <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/F01-F99/F10-F19/F14>

** Weiterer Beispiele stehen unter

<http://www.thecochranelibrary.com/details/browseReviews/579489/Cochrane.html>

Es gibt keine Cochrane-Reviews bezüglich akuter Intoxikationen durch Kokain und die Datenlage hierzu ist nicht so solide, wie sie es bezogen auf eine Abhängigkeit ist. Eine akute Kokainintoxikation ist im Vereinigten Königreich und anderswo in Europa ein häufiger Anlass für eine Vorstellung in Notaufnahmen,⁷ aber die Daten zeigen auch, dass es eine Unterrepräsentation hinsichtlich einer akuten Kokaintoxizität gibt bei Patienten, die mit Brustschmerzen vorstellig werden.⁸⁹

Es gibt Faktoren bei einer akuten Kokainvergiftung, die sich von der akuten Toxizität anderer Stimulanzien unterscheiden, die in den Kapiteln von Teil 3 dieses Dokuments abgedeckt werden, besonders myokardiale Ischämien und Brustschmerzen (verbunden mit Vasospasmen) und Arrhythmien (bezogen auf Effekte der Ionenkanäle). Eine durch Kokain induzierte Psychose (CIP) ist ebenfalls ein anerkannter Grund für Vorstellungen in Notaufnahmen. Deshalb konzentriert sich dieses Kapitel auf die kardiovaskulären Störungen und Psychosen.

6.2 Rechtlicher Status und Pharmakologie

Kokain ist eine Droge der Klasse A-Schedule und steht unter dem Misuse of Drugs Act 1971.

Durch ein Blocken der Wiederaufnahmetransporter von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin steigert Kokain die Aktivität der Monoaminoneurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem. Zusätzlich moduliert Kokain Preprodynorphin sowie die μ - und die δ -Rezeptoren des endogenen Opiatsystems.¹⁰ Kokain stimuliert das sympathische Nervensystem.

6.3 Prävalenz, Konsummuster, erwünschte und unerwünschte Effekte sowie Wege zur Einnahme

Der Bericht vom European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) aus dem Jahr 2013 zeigt an, dass ungefähr 2.5 Millionen junge Erwachsene (Alter 15-34) in der Europäischen Union die Droge im letzten Jahr konsumiert hatten, wobei sich ein hohes Niveau des Konsums im Vereinigten Königreich, Dänemark, Spanien, Irland und Italien konzentriert.¹¹ Allerdings melden diese Länder mit hohem Niveau des Konsums in den letzten Jahren eine abnehmende Tendenz des Kokainkonsums sowie des Behandlungsbedarfs.¹¹

Der Konsum von pulverförmigem Kokain ist im Vereinigten Königreich im Vergleich zu anderen Europäischen Ländern weiterhin hoch. Der Bericht der Crime Survey for England and Wales (CSEW) aus dem Jahr 2013/14 deutet darauf hin, dass Kokain nach Cannabis von allen Erwachsenen im Vereinigten Königreich zwischen 16 und 59 Jahren die am zweithäufigsten konsumierte Droge ist: 2.4% hatten es im letzten Jahr konsumiert. Dies war signifikant höher als 2013/14, als es von 1.9% der Erwachsenen konsumiert wurde. Es war auch signifikant höher als 1996 (0.6 %), obwohl es niedriger ausfiel als während seiner Spitzenzeit im Jahr 2008/09 (3%).

Nach einer Zeit der abnehmenden Reinheit bei pulverförmigem Kokain, das auf dem illegalen Markt im Vereinigten Königreich verkauft wurde, hat der mittlere Reinheitsgehalt der Droge im Jahr 2011 wieder zugenommen,¹² so wie dies auch in anderen Ländern mit

erheblichen Verbrauchermärkten, z.B. Frankreich und Deutschland, der Fall war.¹³ Die Auswirkungen davon auf den Gelegenheitskonsum bleiben abzuwarten.

Die erwünschten Effekte des Kokainkonsums sind Gefühle eines gestiegenen Antriebs, einer Aufmerksamkeit und einer intensiven Euphorie, ebenso wie eine Abnahme von Müdigkeit, Appetit und Schlafbedürfnis. Die unerwünschten Effekte umfassen Angst, Reizbarkeit, Panikattacken, Paranoia, ein beeinträchtigtes Urteilsvermögen, Wahnvorstellungen und Schlafstörungen. Ein Gewichtsverlust und Halluzinationen treten bei gestiegenen Dosen oder besonders wirkungsvollen Einnahmewegen auf.¹⁴ Gerade auf einen exzessiven Konsum folgend, wirken Konsumenten oft teilnahmslos, streitlustig und ängstlich sowie schlecht gelaunt.¹⁵⁻¹⁷

Eine Intoxikation mit Kokain wurde mit einer Anorexie, Schlaflosigkeit, Angst und einer motorischen Hyperaktivität in Verbindung gebracht. Sie steht mit einem vermehrten adrenergen Tonus, mit einer manifestierten Diaphoresis, mit erweiterten, aber reaktionsfähigen Pupillen, mit einer Hyperreflexie und mit einer Tachykardie in Verbindung. Bei Patienten könnten auch stereotype Bewegungen von Gesicht, Mund und Extremitäten sowie sogar generalisierte epileptische Anfälle (Grand Mal) auftreten.¹⁸

Kokain kann geraucht, gesniffelt oder intravenös konsumiert werden. Gerne wird es über die Schleimhäute absorbiert. Der Höhepunkt der Wirkungsintensität tritt 1-90 Minuten nach der Aufnahme auf, abhängig vom Einnahmeweg. Die Halbwertszeit variiert zwischen wenigen Sekunden und 20 Minuten, wiederum abhängig vom Administrationsweg (Inhalation, intravenöser Konsum oder z.B. Sniefen). Nach einem oralen Konsum ist die Halbwertszeit mit 3 Stunden am längsten.¹⁹

6.4 Sterblichkeit

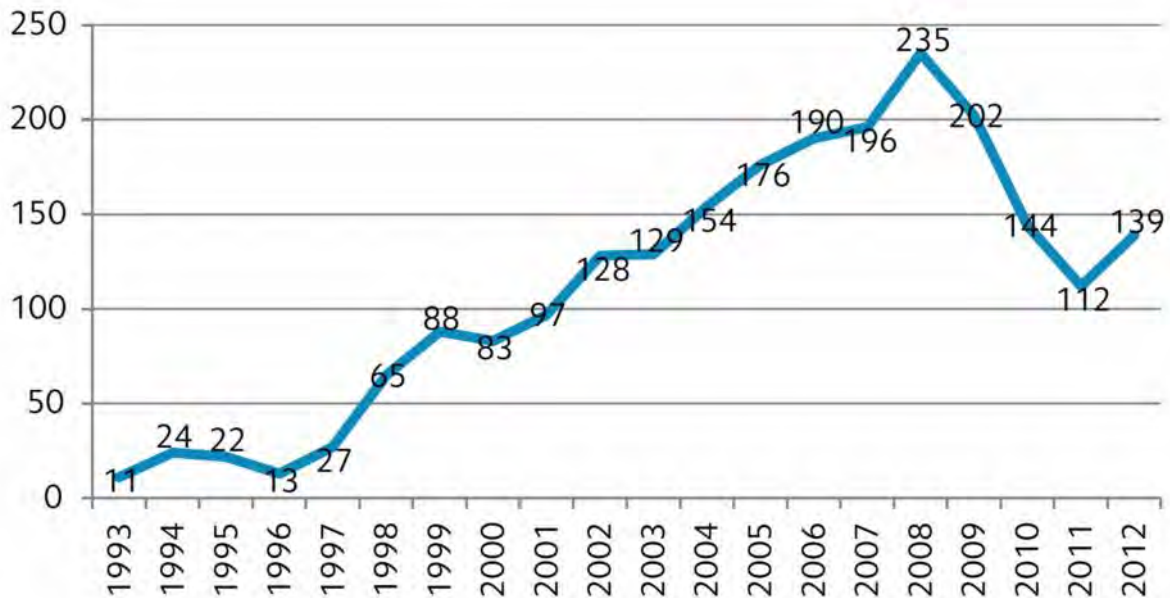
Schaubild 6.1 zeigt die Sterblichkeit, die mit einem Kokainkonsum im Vereinigten Königreich assoziiert wird (Daten stammen vom Office for National Statistics).²⁰

Kokainkonsumenten weisen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung eine gestiegene Mortalität auf.²¹⁻²³ Kardiale Erkrankungen sind häufig der Anlass eines plötzlichen Todes im Zusammenhang mit Kokain und eine Reihe von Autopsien hat ein sehr breites Spektrum bei den Serumkonzentrationen von Kokain bei Individuen ergeben, die an ihrem Kokainkonsum gestorben sind - was andeutet, dass keine Blutkonzentration immer sicher ist.²⁴ Kokainkonsumenten rauchen oft und haben einen hohen Alkoholkonsum, was ebenfalls Auswirkungen auf das Risiko hat. Bei der Kombination von Kokain und Tabak ergibt sich eine größere Steigerung der Herzfrequenz und der Vasokonstriktion als bei dem ausschließlichen Gebrauch einer der beiden Substanzen.²⁵ Ähnlich verbinden sich Kokain und Alkohol, um zu Cocaethylen, einer verstärkenden Verbindung, verstoffwechselt zu werden, wobei sie in dieser Kombination substantiell toxischer sind als jede dieser Substanzen für sich allein. Cocaethylen ist ein Kokainmetabolit, der nur in Gegenwart von Alkohol in der Leber entsteht; es dämpft den Herzmuskel, was eine Kardiotoxizität verursacht.²⁶

Eine Studie von Lucena et al. über eine aufeinanderfolgende Serie von 686 Todesfällen fand heraus, dass ein Myokardinfarkt die häufigste Erkrankung des Herzens darstellt, die für einen plötzlichen Tod in Folge von Kokainkonsum verantwortlich ist. Manche Patienten haben auch eine Verschluss thrombose der Koronarien mit einem akuten Infarkt und

wiederum andere einen organisierten rekanalisierten Thrombus und einen entfernten Infarkt.²⁷

Schaubild 6.1 Anzahl der drogenbedingten Todesfälle, in denen Kokain im Totenschein erwähnt wurde, England und Wales, Tod wurde zwischen 1993 und 2012 registriert



6.5 Akute Schäden

Probleme, die mit einer akuten Kokainintoxikation in Verbindung stehen, sind sehr häufig, obwohl viele Konsumenten keine erleben. Kokain kann eine Reihe an akuten gesundheitsbezogenen Problemen und selbst einen plötzlichen Tod verursachen (Abschnitt 6.4).

Der Konsum von Kokain wurde mit einer Reihe von medizinischen Komplikationen in Verbindung gebracht, die aus einem akuten und chronischen Konsum resultieren und je nach Konsumweg variieren können. Medizinische Komplikationen können alle wesentlichen Organe und Systeme des Körpers betreffen.²⁸

Die Schäden, die mit einer akuten Kokainintoxikation und einem chronischen Konsum in Beziehung stehen, sind wie folgt zusammengefasst worden:⁷

- kardiovaskuläre Störungen (einschließlich einer Ischämie, eines akuten Koronarsyndroms und einer Arrhythmie);
- zerebrovaskuläre Störungen und neurologische Beeinträchtigungen (Hirninfrakt oder Schlaganfall und ein Status epilepticus);
- psychiatrische Störungen (Euphorie, Dysphorie, Agitation, Suizidgedanken, paranoide Psychose und Depressionen);
- Atemwegserkrankungen, entweder akut (Lungenödem, Lungeninfarkt, Hämoptysen) oder chronisch (z.B. pulmonale Hypertonie);
- urogenitale und geburtshilfliche Störungen, entweder akut (akutes Nierenversagen, herbeigeführt durch Rhabdomyolyse oder direkte Vergiftung, Hodenin-

farkt, Plazentaablösung, Spontanabort) oder chronisch (Frühgeburt, Wachstumsretardierung);

- gastrointestinale Komplikationen (mesenteriale Ischämie oder Infarkt);
- Muskel-Skelett- und dermatologische Erkrankungen.

Ein chronischer Kokainkonsum wurde auch mit einer hepatozellulären Schädigung in Verbindung gebracht.²⁸

6.5.1 Akute Vergiftung

TOXBASE® (Zugang: 6. Januar 2015) hat folgende Merkmale einer kokainbedingten Toxizität, ausgewiesen: Euphorie, Agitation, Tachykardie, Tachypnoe, Schwitzen, Ataxie, erweiterte Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Delir und Halluzinationen. Komplikationen, die mit einer Kokaintoxizität in Verbindung stehen, beinhalten folgende: Hypertonie, Brustschmerzen (oft nicht-ischämisch), Myokardischämie und Infarkte, genauso wie Herzrhythmusstörungen, Koronararteriendissektion,²⁹ Aortendissektion, Krampfanfälle, subarachnoide und intrazerebrale Blutungen, Hirninfarkte und gastrointestinale (Darm) Ischämien. Auch Hyperpyrexie, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, hypokaliämische Lähmung,³⁰ Stoffwechselazidose und ein Herzstillstand können vorkommen. Auch choreoathetotische Bewegungen sind berichtet worden.³¹ Es kann ein Serotoninsyndrom auftreten (für mehr Informationen siehe Kapitel 7).

Die am häufigsten auftretenden akuten Gesundheitsprobleme im Zusammenhang mit Kokain umfassen neurologische Beeinträchtigungen und kardiovaskuläre sowie zerebrovaskuläre Effekte. Diese werden sowohl mit akuten Intoxikationen als auch mit einem chronischen Konsum in Verbindung gebracht.³² Typische nicht-kardiale Merkmale einer akuten Kokainvergiftung sind Krampfanfälle, Hyperthermie und intrazerebrale Blutungen oder Infarkte. Eine Hyperthermie ist möglich und kann lebensbedrohlich sein.²⁸ Agitation, Angstzustände, Aggression und kokaininduzierte Psychosen sind ebenfalls verbreitet³³ und auch Suizidgedanken können zu den psychiatrischen Symptomen gehören.²⁸

Eine spanische Studie mit 720 regelmäßigen Kokainkonsumenten im Alter von 18-20 Jahren, die nicht regelmäßig Heroin konsumierten, fand heraus, dass 27% im letzten Jahr eine akute Kokainintoxikation erlebt hatten. Von diesen boten 35% Symptome einer Psychose (Halluzinationen oder Delir) und mehr als 50% berichteten Brustschmerzen.³⁴

6.5.1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es gibt viele kardiovaskuläre Folgen eines Kokainkonsums, die durchaus schwer sein können. Kokain weist einzigartige Mechanismen einer Kardiotoxizität auf, die sympathomimetische Effekte umfassen, eine Blockade der Natrium- und Kaliumkanäle, oxidativen Stress und mitochondriale Schäden sowie eine Unterbrechung der Kopplung von Erregung und Kontraktion. In Kombination steigern diese Effekte die Sauerstoffnachfrage des Herzens, während sie simultan die Sauerstoffversorgung herabsetzen.³⁵

Kokain hat multiple kardiovaskuläre und hämatologische Effekte, die zur Entwicklung einer Myokardischämie und/oder eines Myokardinfarktes beitragen. Es blockiert die

Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin an den präsynaptischen adrenergen Nervenendigungen, was eine Anreicherung von Katecholaminen an den postsynaptischen Rezeptoren verursacht und womit es als mächtiger sympathomimetischer Wirkstoff fungiert.³⁶ Tatsächlich wurde ein Kokainkonsum mit einer Myokardischämie und/oder einem akuten Koronarsyndrom (ACS) assoziiert.^{37,38} Daten aus US-Studien deuten an, dass ein Kokainkonsum der Grund ist für ungefähr ein Viertel aller tödlichen Myokardinfarkte bei Patienten, die 45 Jahre oder jünger sind.³⁹

Nicht-traumatische Brustschmerzen sind ein verbreitetes Symptom bei Menschen, die sich in Notaufnahmen vorstellen.⁴⁰ Brustschmerzen und andere Beschwerden, die auf eine Koronarischämie hindeuten, sind bei Patienten, die nach Kokainkonsum in Notaufnahmen vorstellig werden, unter den häufigsten Beschwerden.⁴¹⁻⁴⁵ Kokainbedingte Brustschmerzen wurden so beschrieben, dass sie eine druckähnliche Qualität haben.⁴⁶

Allerdings ist das Vorhandensein von Brustschmerzen in Fällen eines kokainbedingten Herzinfarkts nicht zu verallgemeinern. Die Handlungsrichtlinien der American Heart Association zum Management von kokainbezogenen Brustschmerzen und von Myokardinfarkten deuten an, dass Brustschmerzen für die Unterscheidung einer ischämischen von einer nicht-ischämischen Ursache bei diesen Patienten wenig Wert haben.³⁶ In einer Studie berichteten nur 44% von 91 Patienten mit einem mit Kokain verbundenen Myokardinfarkt von vorübergehenden Brustschmerzen. Eine andere Studie über 130 Patienten mit einem Kokainassoziierten Myokardinfarkt zeigte eine gleiche Verteilung zwischen den anterioren (45%) und den inferioren (44%) Myokardinfarkten, wobei die meisten (61%) ohne Q-Welle waren.⁴⁷ Kokainassoziierte Brustschmerzen könnten nicht nur durch einen Myokardinfarkt verursacht werden, sondern auch durch eine Aortendissektion, wobei die Handlungsrichtlinien der American Heart Association empfehlen, dass dies als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden muss.³⁶

Bei Personen mit ansonsten relativ kleinem Risiko hat sich gezeigt, dass das Risiko eines akuten Myokardinfarkts in den 60 Minuten nach dem Konsum von Kokain, wenn die Blutkonzentration davon am höchsten ist, um den Faktor 24 ansteigt.^{37,46,48} Allerdings ist dies nicht immer der Fall, da das Einsetzen der Symptome auch mehrere Stunden nach der Zufuhr der Droge berichtet wurde, wenn die Blutkonzentration von Kokain niedrig oder schon gar nicht mehr nachweisbar ist.^{37,49}

Das Risiko steht nicht mit der eingenommenen Menge, mit dem Einnahmeweg und der Konsumfrequenz in Beziehung; bei allen Administrationswegen und sowohl bei gewohnheitsmäßigen als auch bei erstmaligen Konsumenten wurde es für Dosen berichtet, die sich im Spektrum sehr kleiner Mengen bis zu 2000 mg bewegten.^{24,40} Es gibt auch Belege dafür, dass ein kokainbezogener Myokardinfarkt bei Individuen aufgetreten ist, die die Droge nur selten konsumieren (z.B. weniger als einmal im Monat).^{27,37} Es wurde angedeutet, dass Kokainkonsumenten mit einer atherosklerotischen koronaren Herzkrankheit möglicherweise einem größeren Risiko für ein ischämisches Ereignis nach einem Kokainkonsum ausgesetzt sind als Kokainkonsumenten ohne Erkrankung der Herzkranzgefäße.^{50,51}

Die akkurate Identifikation von Patienten mit einem kokainbezogenen Myokardinfarkt könnte aus mehreren Gründen schwierig sein.⁴⁰ Das Elektrokardiogramm könnte bei vielen Patienten mit Brustschmerzen nach einem Kokainkonsum selbst ohne einen Myokardinfarkt eine Anomalie aufweisen. Hinzu kommt, dass die Serumkonzentration der Kreatinkinase kein zuverlässiger Indikator für eine myokardiale Schädigung ist, da sie bei

der Hälfte der Kokainkonsumenten, die keinen Myokardinfarkt haben, erhöht ist.⁴⁰ Es wurde angedeutet, dass diese Erhöhung der Serumkreatinkinase eventuell an einer Rhabdomyolyse liegen könnte.^{50,51}

Es gibt nur wenige Informationen zur Prävalenz eines kürzlichen Kokainkonsums bei Individuen, die sich mit Brustschmerzen und/oder einem vermuteten akuten Koronarsyndrom (ACS) im Vereinigten Königreich oder anderswo in der Notaufnahme vorstellen. Eine retrospektive Analyse aller mutmaßlichen Myokardischämien/ACS-Präsentationen in einer Notaufnahme in London im Laufe von 12 Monaten (1. Januar bis 31. Dezember 2008) fand 54 Fälle (1.9% der 2 810 Vorstellungen) mit einem selbstberichteten Kokainkonsum vor Einsetzen der Symptome. Unter diesen selbstberichtenden Kokainkonsumenten hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung in einer Notaufnahme 20 Individuen (37.0%) ein oder mehrere Merkmale einer potentiellen sympathomimetischen Kokainvergiftung. Agitation/Angstzustände wurden dabei am häufigsten beobachtet (14 Fällen), gefolgt von Tachykardie (10), systolischer Hypertonie (6), diastolischer Hypertonie (2) und einer Hyperpyrexie (1).³⁸

US-Studien haben gezeigt, dass ungefähr 6% der Patienten, die mit kokainassoziierten Brustschmerzen in die Notaufnahme kommen, einen enzymatischen Nachweis eines Myokardinfarkts haben.^{46,52}

Es gibt potentielle kardiovaskuläre Komplikationen, die aus einem mit Kokain verbundenen Myokardinfarkt resultieren.^{36,40,48} Eine Studie mit 130 dieser Patienten fand heraus, dass 38% zusätzlich noch kardiale Komplikationen hatten; Herzversagen trat bei 7% und eine Arrhythmie bei bis zu 43% auf. Auffallend ist, dass 90% dieser Komplikationen innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Aufnahme im Krankenhaus auftraten.⁴⁸ Es wurde berichtet, dass Patienten, die nach ihrer ersten Klinikeinweisung weiterhin Kokain zu sich nehmen, ein höheres kumuliertes Risiko für einen Myokardinfarkt und damit verbundene Komplikationen haben.³⁶

Der Konsum von Kokain verursacht auch eine erhöhte endotheliale Produktion von Endothelin, einem potenten Vasokonstriktor,⁵³ und eine verminderte Produktion von Distickstoffmonoxid, einem potenten Vasodilatator⁵⁴ - Effekte, die eventuell eine Vasokonstriktion befördern.⁴⁰ Der Konsum von Kokain wurde bei Individuen, die keine anderen atherosklerotischen Risikofaktoren haben, mit einer zugenommenen koronaren Atherosklerose in Verbindung gebracht. In der Studie von Lucena et al. war dies bei 76% der plötzlichen Todesfälle so, die mit Kokain in Verbindung standen.²⁷

Orte einer atherosklerotischen Verengung stellen zudem einen Herd für Plaquerupturen mit folgender Thrombozytenaggregation sowie Thrombusbildung dar, womit sie als Reaktion auf Kokain eine verstärkte Vasokonstriktion der Koronararterien bedingen.⁵⁵ Die Autopsien langjähriger Kokainkonsumenten haben eine verfrühte koronare Herzerkrankung gezeigt, die eventuell mit solch einem Herd und einer entsprechenden Thrombusbildung assoziiert wurde,⁵⁶ und Kokain könnte eine Thrombusbildung in den Koronararterien hervorrufen.⁵⁷ Es wurde angedeutet, dass eine Thrombusbildung vielleicht durch die Tatsache gefördert wird, dass der Konsum von Kokain mit einer verstärkten Thrombozytenaktivität und -aggregation⁵⁸⁻⁶⁰ sowie mit einer Zunahme der Konzentration des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors verbunden ist, was eine Thrombosebildung fördern könnte.

Der dauerhafte Konsum von Kokain ist auch mit einer kokaininduzierten, myokardialen Dysfunktion assoziiert und kann eine linksventrikuläre Hypertrophie⁶² sowie eine systolische⁴⁰ und diastolische Dysfunktion⁶³ verursachen. In einigen Fällen kann dies durch Stoffwechselstörungen und Säure-Basen-Störungen (oder beides), die die Kokainintoxikation begleiten, verursacht werden. In anderen Fällen kann es durch eine direkte toxische Wirkung der Drogen verursacht sein. Es gibt auch einige Belege dafür, dass eine wiederholte Exposition gegenüber Kokain eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion hervorrufen könnte.⁴⁰

Herzrhythmusstörungen werden ebenfalls mit der Droge assoziiert. Die Eigenschaft, dass Kokain den Natriumkanal blockiert und seine Fähigkeit, einen verstärkten ausgeglichenen Zustand hervorzurufen, produzieren oder verschlimmern wahrscheinlich Herzrhythmusstörungen.⁴⁰ Kokain kann eine Arrhythmie entweder durch die Erzeugung einer Myokardischämie hervorrufen oder als direktes Ergebnis von Veränderungen des Ionenkanals. Es kann eine Arrhythmie ohne jegliche Myokardischämien verursachen.⁶⁴⁻⁶⁶ Es wurde angedeutet, dass dies an der Wirkweise von Kokain und seinen wesentlichen Metaboliten auf die Funktion der Ionenkanäle des Herzens und einer Veränderung des "normalen" Aktionspotentials des Herzens liegt.⁶⁷

Eine kokainbedingte lebensbedrohliche Arrhythmie und plötzliche Todesfälle aufgrund einer Arrhythmie treten meist bei Patienten mit einer Myokardischämie oder einem Myokardinfarkt oder bei denen mit einer nicht-ischämischen myozellulären Schädigung auf.⁴⁰ Der dauerhafte Konsum von Kokain wird mit einem erhöhten Volumen der linken Herzkammer und deren Wandstärke assoziiert, was als Risikofaktor für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bekannt ist. Es wurde angedeutet, dass dies eventuell das Substrat darstellt, das bei einigen Kokainkonsumenten die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen begünstigt.⁴⁰

Der Konsum von Kokain kann sowohl eine akute als auch eine chronische Aortendissektion verursachen,⁶⁸ ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, bei dem es zu Blutungen in und entlang der Aortenwand kommt. Dies resultiert wahrscheinlich aus dem massiven vorübergehenden Anstieg des systemischen arteriellen Blutdrucks, den die Droge verursacht.⁷

Zusätzlich zu einem Myokardinfarkt und einer Aortendissektion könnte der Konsum von Kokain zu einer pulmonalen Hypertonie und den damit verbundenen Brustschmerzen sowie einer Dyspnoe führen.⁶⁹

Die intravenöse Injektion aller Drogen wird mit einer Endokarditis assoziiert, jedoch hat eine Studie angedeutet, dass der Konsum von Kokain ein größerer unabhängiger Risikofaktor zu sein scheint als der Konsum anderer Drogen.⁷⁰ Zusätzlich zu einer Endokarditis wird davon ausgegangen, dass der Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, der aus dem Konsum von Kokain resultiert, möglicherweise zu einer Verletzung von Klappen und Gefäßen führt und dabei für einen Bakterienbefall prädisponiert; die immunsuppressiven Effekte von Kokain könnten das Infektionsrisiko noch zusätzlich steigern.^{32,71}

6.5.1.2 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Der akute und chronische Konsum von Kokain könnte hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle verursachen; bereits viele Jahre lang ist ein Zusammenhang zwischen einem Kokaikonsum und Schlaganfällen beobachtet worden,⁷²⁻⁷⁵ obgleich er in einigen Studien angezweifelt wird.³⁹ Kürzlich hat ein systematischer Review ergeben, dass epidemiologische Hinweise darauf hindeuten, dass der Konsum von Kokain das Schlaganfallrisiko steigert, jedoch mehr Forschungsanstrengungen erforderlich sind, um dieses Risiko mengenmäßig zu erfassen; solche Forschungsanstrengungen sollten die verschiedenen Arten eines Schlaganfalls, Blutdruckschwankungen, Häufigkeit und Dauer des Kokaikonsums sowie einen zusätzlichen Gebrauch von Amphetaminen in Betracht ziehen.⁷⁶

Eine Reihe von Faktoren könnte daran beteiligt sein, einschließlich Vasospasmen, einer zerebralen Vaskulitis, einer vermehrten Thrombozytenaggregation, kardialer Embolien und hypertensiver Krisen, die mit einer veränderten zerebralen Autoregulation einhergehen.⁷⁷

Mit Kokain assoziierte Krampfanfälle treten typischerweise nach einem chronischen Konsum auf, könnten sich aber auch nach einem anfänglichen Konsum von Kokain ergeben, unabhängig von der Art der Zufuhr. Krampfanfälle können bei Patienten mit und ohne eine Vorgeschichte von Anfallsleiden auftreten, jedoch ist die Prävalenz kokain-induzierter Anfälle bei Menschen mit einer kokain-unabhängigen Anfallsanamnese doppelt so hoch wie bei denen ohne eine solche Vorgeschichte. Durch Kokain verursachte Anfälle können tödlich sein, in erster Linie wegen einer von Kokain herbeigeführten Hyperthermie, einer systemischen Azidose, Herzrhythmusstörungen und einem Herzstillstand.⁷

6.5.1.3 Durch Kokain induzierte Psychose

Eine durch Kokain induzierte Psychose ist seit Dekaden insbesondere in Notaufnahmen wahrgenommen worden.⁷⁹ Kokain bewirkt ein großes Spektrum neuropsychiatrischer Effekte, einschließlich vorübergehender psychotischer Symptome. Diese Symptome umfassen eine Paranoia und Halluzinationen,⁸⁰⁻⁸² Gewalttätigkeit und Aggressivität,^{4,83-89} repetitive und stereotype einfache Verhaltensweisen und repetitive komplexe Verhaltensweisen, wie Malen und Schreiben. Der Begriff "kokaininduzierte Psychose" (CIP) wurde verwendet, um dieses Syndrom zu beschreiben. Diese Symptome verschwinden typischerweise mit einer Abstinenz.⁹⁰⁻⁹²

Wie andere Psychostimulanzien auch, kann Kokain bei gesunden Individuen ein psychotisches Syndrom hervorrufen. Bei der Mehrzahl derjenigen mit einer Schizophrenie verschlimmert der Konsum von Kokain die psychotischen Symptome bereits in einer Dosis, die bei gesunden Individuen nicht psychogen wäre.¹⁸ Auch wenn diejenigen, bei denen eine Schizophrenie diagnostiziert wurde, Compliance für ihre antipsychotische Medikation zeigen, verhindert dies keinen Rückfall und keine Verschlechterung der psychotischen Symptomatik, wenn Stimulanzien, einschließlich Kokain, konsumiert werden.⁹³ Es ist schwer, die CIP-Prävalenz unter Kokaikonsumern einzuschätzen; verschiedene Studien haben berichtet, dass sich die Prävalenz von 48% bis 88% bewegt.⁹⁴⁻⁹⁶ Eine CIP kommt bei Patienten, die von Kokain abhängig sind und eine Behandlung suchen, häufig vor.⁷⁹ Die Faktoren, die das Risiko für eine CIP steigern,

beinhalten die Menge des konsumierten Kokains^{79,97-99} sowie einen frühen Beginn des Kokainkonsums.^{82,95,98} Es gibt Berichte, dass der frühe Beginn einer Kokainabhängigkeit oder der Beginn in vulnerablen Zeiträumen der Hirnentwicklung die Schwere einer CIP steigern könnte.^{98,100} Allerdings fand eine Studie heraus, dass die Anzahl der Jahre des Kokainkonsums mit einer CIP nicht in Verbindung stand.¹⁰¹ Im Vergleich zur nasalen Insufflation (Sniefen) könnte ein Rauchen⁹⁹ oder ein intravenöser Konsum¹⁰² von Kokain das Risiko für eine CIP steigern. Die Vorgeschichte einer Cannabisabhängigkeit wurde in einer Studie mit einer CIP assoziiert⁷⁹ und eine weitere Studie fand heraus, dass ein Beginn des Cannabiskonsums im Jugendalter das Risiko für eine CIP bei kokainabhängigen Individuen steigert.⁹⁵

Es wurde auch berichtet, dass die Prävalenz der psychotischen Symptome mit der Schwere der Suchterkrankung zusammenhängt und dass die CIP-Prävalenz bei abhängigen Individuen höher ist als bei anderen Kokainkonsumenten⁹⁴ sowie bei den meisten schwer abhängigen Patienten.^{94,95} Einige Studien haben festgestellt, dass drogenabhängige Individuen mit einer durch Kokain hervorgerufenen Paranoia ein höheres Risiko der Entwicklung psychotischer Störungen aufweisen.^{15,103} Eine CIP steht mit feinseligen Verhaltensweisen und einer dissozialen Persönlichkeitsstörung (antisocial personality disorder, ASPD) in Verbindung.⁷⁹ Studien haben ein Muster angedeutet, dass Stimulanzien eine Feindseligkeit durch eine psychotische Wahrnehmung hervorrufen. Beispielsweise kann der Konsum von Kokain dazu führen, dass die Umgebung feindlich und als lebensbedrohlicher Ort wahrgenommen wird und die Reizbarkeit gesteigert ist. Dadurch kann eine CIP feindselige Verhaltensweisen triggern.^{104,105}

6.6 Management kokainbezogener akuter Schäden

6.6.1 Krankenhausvorstellungen wegen einer akuten Kokainintoxikation

Mit 138 Fällen pro 100.000 Einwohner ist Kokain die illegale Droge in den Vereinigten Staaten, die im Jahr 2009 zu den meisten Vorstellungen in Notaufnahmen führte.¹⁰⁶ In der Europäischen Union wurde eine Studie durchgeführt, die sich die kokainbezogenen Einweisungen in Notaufnahmen näher ansah; die Daten wurden aus 17 Mitgliedsstaaten erfasst. Im aktuellsten Jahr, in dem Daten zur Verfügung standen, berichtete das Vereinigte Königreich die meisten kokainbezogenen Notfälle, gefolgt von Spanien, Italien und den Niederlanden.¹⁰⁷

Im Vereinigten Königreich wurde bei 2247 stationären Krankenhausentlassungen im Jahr 2010/11 eine Kokainvergiftung aufgeführt und bei 4209 stationären Entlassungen wurden psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain vermerkt.⁷ Es besteht breites Einverständnis darüber, dass diese Zahlen die gesamte Prävalenz der Patienten, die mit einer akuten kokainbezogenen Toxizität vorstellig werden, grob unterschätzen, da die Diagnosestellung oft auf den Symptomen basiert (z.B. Brustschmerzen) anstatt auf deren Ursache (z.B. Kokainkonsum).³³ Zusätzlich wird eine akute Kokainvergiftung bei den Patienten, die mit Brustschmerzen vorstellig werden, zu selten erkannt und obgleich sich z.B. die Assistenzärzte in einer Klinik in London darüber bewusst waren, dass Kokain für eine ACS und einen akuten Myokardinfarkt ein Risikofaktor ist, hat die Studie u.a. gezeigt, dass sie in der routinemäßigen Praxis eher nicht danach fragen oder in ihren Fallaufzeichnungen nicht aufzeichnen, ob es konsumiert wurde oder nicht.⁸

6.6.2 Management von kokaininduzierten kardiovaskulären Störungen

Es wurde argumentiert, dass es essentiell ist, dass Patienten, die mit Brustschmerzen oder einer mutmaßlichen ACS vorstellig werden, hinsichtlich eines Kokainkonsums befragt werden,^{8,38} da sich das Management dieser Patienten vom Management derjenigen mit ACS und sekundär "klassischen" kardiovaskulären Risikofaktoren unterscheidet.^{36,40,45,108}

Einige Handlungsanweisungen zum Management von kardiovaskulären Störungen, die durch einen Kokainkonsum hervorgerufen wurden, stehen durch die American Heart Association³⁶ und durch andere Institutionen^{40,45,108} zur Verfügung. Auch die Evidenz zum Management anderer kokainbezogener Störungen wurde geprüft, einschließlich für die Behandlung von Patienten mit einer kokainbezogenen Arrhythmie¹⁰⁹ und des Managements kokaininduzierter Herzrhythmusstörungen aufgrund einer Dysfunktion der Ionenkanäle des Herzens.⁶⁷

Der Umgang mit kokaininduzierten kardiovaskulären Schäden kann komplex sein und die Leser sollten auf TOXBASE[®] nach aktuellen Handlungsempfehlungen schauen.

Für aktuelle Handlungsempfehlungen zum Management einer akuten Kokainvergiftung wird empfohlen, dass Informationen vom National Poisons Information Service (NPIS) bezogen werden, insbesondere über die 24-Stunden-Telefonhotline und durch Informationen zu Vergiftungen in der Datenbank von TOXBASE[®]

<http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/C-Products/Cocaine/>

Es wird empfohlen, dass in Frage kommende Kliniker und Behörden registriert sind, um diese Anlagen zu erhalten.

Leser, die nicht aus dem Vereinigten Königreich stammen, sollten ihre lokalen oder nationalen die Handlungsempfehlungen zu Rate ziehen.

Es wurde argumentiert, dass eine Kokainvergiftung ein dynamischer Prozess ist, weshalb die Patienten genau überwacht werden sollten, bis eine Stabilität gewährleistet ist.¹⁰⁹ Allerdings ist in den meisten Fällen die Behandlung einer Kokainintoxikation insgesamt hilfreich.

Die Datenlage zum Management kokainbezogener kardiovaskulärer Störungen reflektiert einige der Kontroversen hinsichtlich therapeutischer Strategien. Dies schließt den Dissens zum Einsatz von Betablockern beim Umgang mit kokaininduzierten Brustschmerzen und mit einem Myokardinfarkt ein. Leitlinien in der Kardiologie, z.B. von der oben erwähnten American Heart Association, sprechen sich wegen einer potentiellen Letalität einer Interaktion zwischen Kokain und beta-adrenergen Rezeptorantagonisten, die u.a. in einem kürzlich erschienenen Fallreport dargestellt wurde,¹¹² gegen ihren Gebrauch aus.^{36,110,111}

Allerdings haben einige kürzlich argumentiert, dass bestimmte Betablocker bei der Verbesserung der kardiovaskulären ebenso wie der zentralnervösen Effekte von Kokain eine Rolle spielen könnten.¹¹³ Eine retrospektive Studie fortlaufender Patienten, die zwischen 2001 und 2006 mit Brustschmerzen und mit positiven Urintests auf Kokain in das General Hospital von San Francisco eingewiesen wurden, fand heraus, dass es nicht so schien, als dass Betablocker mit negativen Ereignissen bei Patienten mit Brust-

schmerzen und einem kürzlichen Kokainkonsum zusammenhängen.¹¹⁴

Ähnlich ist die Kontroverse über das Management von mit Kokain assoziierten Herzrhythmusstörungen, einschließlich des Einsatzes von Natriumbikarbonat und Lidocain.⁶⁷

6.6.3 Umgang mit kokaininduzierten Psychosen

Ein systematischer Review hat gefolgert, dass, solange keine besseren Daten verfügbar sind, die Behandlung einer stimulanzen-induzierten Psychose, einschließlich der CIP, Anstrengungen umfassen sollte hinsichtlich einer Abstinenz von Stimulanzen und einer Behandlung mit Antipsychotika, bis sich die akuten Symptome legen. Es wird auch argumentiert, dass bei denjenigen, die mehr als eine psychotische Episode erlebt hatten, in der Folge regelmäßig niedrige Dosen an Antipsychotika gegeben werden sollten.

Die Behandlung einer CIP umfasst die Bereitstellung eines sicheren Umfelds, das Management von Erregungszuständen und die Ansprache der zugrunde liegenden Substanzkonsumstörung. Von Nunes et al. wurde argumentiert, dass keine einfache Lösung für ihr klinisches Management existiert, weil eine Schizophrenie und der Konsum von Kokain multifaktorielle Konditionen aufweisen. Da das Vertrauen auf die etablierten Behandlungsleitlinien und Best Practice der optimale Modus Operandi ist, müssen Kliniker die Vorstellungen von Patienten individuell bewerten, um eine korrekte, maßgeschneiderte Managementstrategie einzuführen.¹⁸

6.6.4 Entlassung und Überweisung

Es wurde argumentiert, dass bei entlassungsfähigen Patienten die Überweisung in eine Suchthilfeeinrichtung wahrscheinlich die wichtigste Intervention ist, um dabei zu helfen, einer Wiederholung der Notfallvorstellungen vorzubeugen.¹⁰⁹ Allerdings liegen Beweise dafür vor, dass Besuche in Notaufnahmen wegen kokainbezogener Brustschmerzen oft eine verpasste Chance darstellen, um für Patienten den Kontakt mit einer Behandlungseinrichtung herzustellen, weshalb Interventionen benötigt werden, die die Patienten motivieren, sich Hilfe zu suchen.¹¹⁵

6.7 Chronischer Konsum und Abhängigkeit sowie ihr klinisches Management

6.7.1 Kokainabhängigkeit und ihre Handhabung

Der Konsum von Kokain wird mit einer Abhängigkeit assoziiert. Dies ist ein bedeutendes öffentliches Gesundheitsproblem, das durch Rückfälligkeit und als Auslöser medizinischer und psychosozialer Komplikationen charakterisiert ist.¹¹⁶

Es gibt eine umfangreiche Datenlage zum Management einer Kokainabhängigkeit und den damit verbundenen Schäden,¹⁻⁶ einschließlich einer Reihe an Cochrane-Reviews.^{***} Für eine pharmakologische Behandlung gibt es noch immer keine nachgewiesene Effizienz. In den letzten zwei Dekaden wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt, die Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika und dopaminerge Medikamente einsetzen. Es wurde ein potentieller Nutzen von Disulfiram berichtet und es besteht Interesse daran, einen Einsatz von Psychostimulanzien im Rahmen einer Ersatzstofftherapie zu bewerten.¹¹⁷ Gegenwärtig werden Arbeitsanstrengungen bezüglich eines Impfstoffs für Kokain unternommen, der dazu führen könnte, dass das Immunsystem bestimmte Antikörper generiert, die die Droge, solange sie sich noch im Blutkreislauf befindet, absorbieren würden und dadurch verhindern, dass sie das Gehirn erreicht.¹¹⁸

Psychosoziale Interventionen bleiben der Eckpfeiler der Behandlung. Obwohl bei den neuropsychiatrischen und medizinischen Folgen von Kokain im Vergleich zu einer Amphetaminbezogenen Störung bedeutende Unterschiede existieren, gibt es derzeit keine Evidenz für unterschiedliche Behandlungseffekte je nach psychosozialer Betreuung bei diesen Störungen.¹¹⁹ Für detaillierte Informationen zu psychosozialen Interventionen, die für Kokainkonsumenten relevant sind, sehen Sie Kapitel 2.

*** Für weitere Beispiele siehe:

<http://www.thecochranelibrary.com/details/browserReviews/579489/Cocaine.html> (Zugriff: 31. Oktober 2013)

6.7.2 Zugang zu Behandlungsangeboten bei einer Kokainabhängigkeit im Vereinigten Königreich

Das UK National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS) berichtet, dass in England im Jahr 2013/14 etwa 5% aller Erwachsenen in einer Drogenbehandlung ein primäres Problem mit pulverförmigem Kokain hatten (10 610 Individuen). Diese Gruppe hatte ein Durchschnittsalter von 30 Jahren, was niedriger ist als das Durchschnittsalter derjenigen, die ausschließlich Opiate konsumieren (38 Jahre), aber älter als bei denen, die sich wegen eines Cannabismisbrauchs in Behandlung befinden (Durchschnittsalter 26 Jahre). Die Daten, die durch das Treatment Outcome Profile (TOP) bereitgestellt wurden, deuten an, dass Menschen, die wegen eines Missbrauchs von pulverförmigem Kokain behandelt wurden, bei einer Überprüfung nach 6 Monaten mit 76% als abstinent oder zumindest gebessert klassifiziert wurden, womit sie typischerweise ein besseres Ergebnis aufweisen als Opiatkonsumenten. Eine Analyse neuer Behandlungsvorschläge über 9 Jahre (von 2005/06 bis 2013/14) fand heraus, dass Kokainkonsumenten häufiger als andere mit primären Drogenproblemen eine Behandlung abgeschlossen hatten, 55% taten dies, ohne in der Folge zurückzukehren.¹²⁰

Diese Daten spiegeln diejenigen wieder, die eine eingehende Untersuchung der NDTMS-Daten bezüglich der Konsumenten von pulverförmigem Kokain innerhalb einer Periode von 6 Monaten (2008-09) berichtet: "Für Menschen, die ein Problem mit pulverförmigem Kokain haben, steht eine effektive Behandlung zur Verfügung – sieben von zehn, die in eine Behandlung kommen, stellen den Konsum entweder ein oder verringern ihn innerhalb von 6 Monaten substantiell". Der Bericht zeigte, dass 61% innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn den Kokainkonsum mindestens 28 Tage lang einstellten und weitere 11% hatten diesen signifikant eingeschränkt.¹²¹

6.8 Synthetische Kokainderivate

"Synthetisches Kokain" ist ein umgangssprachlicher Begriff, der manchmal für Substanzen gebraucht wird, die online als legale Kokainalternative verkauft werden.¹²² Eine kleine Anzahl an Kokainersatzstoffen steht zur Verfügung und umfasst folgende, kürzlich erwähnte Verbindungen:

RTI 111 (dichloro-2-(3-(3,4-dichlorophenyl)tropan-2-yl)oxypropanoat, RTI-111, O-401),

RTI 121 ((-)-2-(3-(4-iodophenyl)tropan-2-yl)oxypropanoat, RTI-121, IPCIT) und
RTI-126 ((-)-2-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)tropan-3-yl)oxypropanoat).

Mit einer Struktur, die in enger Beziehung zu Kokain steht, wurde Fluorotropakokain (pFBT) in der Europäischen Union im Jahr 2008 erstmalig aus Finnland gemeldet. Seine negativen Auswirkungen wurden 2010 zuerst aus Irland gemeldet, wo es in zwei Produkten identifiziert wurde, die in "Head Shops" (Geschäften, in denen Drogenutensilien und/oder sogenannte Legal Highs angeboten werden) verkauft wurden. Sowohl 3-(p-fluorobenzoyloxy)tropan (pFBT) als auch Dimethocain wurden auf Einzelhandels-Webseiten als "Forschungschemikalie" verkauft oder wurden in "Legal Highs" identifiziert.^{123,124}

Im Vereinigten Königreich gibt es Berichte zum Konsum synthetischen Kokains und in einer im Juli 2011 in Londoner Schwulennachtclubs durchgeführten Umfrage berichteten

9.9% der Umfrageteilnehmer einen lebenszeitlichen Konsum "synthetischen Kokains" und 3.5% berichteten, dass sie es im letzten Monat genommen hatten.¹²⁵ Es standen keine Informationen zur Verfügung, um welche Art synthetischen Kokains es sich handelte.

Über die detaillierte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von *p*FBT bei Menschen ist wenig bekannt.¹²³ Allerdings hat die Droge enge strukturelle Ähnlichkeiten zu Kokain und hat mit einer großen Wahrscheinlichkeit auch eine ähnliche Pharmakologie.¹²⁴ Tierstudien haben gezeigt, dass es im Gegensatz zu Kokain eine längere Halbwertszeit besitzt, was nahe legt, dass seine Effekte wahrscheinlich auch länger anhalten.¹²⁴ Bei Tieren hat Dimethocain stimulierende Effekte und hemmt die Dopaminwiederaufnahme fast genauso effektiv wie Kokain. Tierstudien demonstrieren im Vergleich zu Kokain eine niedrigere Potenz von Dimethocain.¹²⁶ Konsumenten in Internetforen merken an, dass Dimethocain einen milden stimulierenden Effekt hervorruft.¹²³

Wie bei Kokain auch, wird von *p*FBT anekdotisch berichtet, dass es bei Menschen eine Hypertonie, eine Tachykardie, Angstzustände und vorübergehende Psychosen verursacht.¹²⁷ Die Symptome einer akuten Intoxikation beinhalten eine gestiegene Herz- und Atemfrequenz und einen erhöhten Blutdruck. Patienten erleben unterschiedliche Level von Angst und auch eine kleine Anzahl psychotischer Episoden wurde berichtet.¹²⁷ Ein Fallbericht beschrieb einen Patienten, der sich mit Erregungszuständen, einer Xerostomie (trockener Mund), Brustschmerzen, Dyspnoe, Tachykardie und Hypertonie vorstellte. Sein Blutzucker und die Kreatinkinase waren erhöht.¹²²

Zum Zeitpunkt der Schriftlegung unterliegt keine dieser Substanzen einer internationalen Kontrolle und außer in Dänemark (*p*FBT) und Rumänien (Dimethocain) gibt es in der Europäischen Union keine nationalen Kontrollen.

6.9 Piperazine

Andere Stimulanzien, die keine Phenethylamine sind, schließen Piperazine ein.

Piperazine, vor allem 1-benzylpiperazin (BZP), ist eine Stimulans mit einer ähnlichen Wirkung wie Amphetaminsulfat und mit Effekten, die denen von Dextroamphetamin (allerdings mit nur ungefähr einem Zehntel der Potenz) und anderen Sympathomimetika gleichen.

Zu einem großen Ausmaß ist der Konsum von BZP im Vereinigten Königreich seit seiner Überwachung im Jahr 2009 zurückgegangen. Oft wurde es als Hydrochlorid verkauft, normalerweise als weißes Pulver in Kapseln oder als Tabletten gepresst. Eine typische Dosis beträgt 100-250 mg. Tabletten sind oft als Ecstasy weitergegeben worden, obwohl sie auch als BZP verkauft werden. In einer Befragung, die in Londoner Schwulennachtclubs durchgeführt wurde, berichteten 9.3% der Umfrageteilnehmer von einem BZP-Konsum und 1.6% hatten es im vergangenen Monat konsumiert.¹²⁵

Hohe BZP-Dosen werden mit einem sympathomimetischen Toxidrom in Verbindung gebracht.¹²⁸ Die am häufigsten berichteten negativen Effekte, die mit BZP assoziiert werden, sind Herzrhythmusstörungen, Agitation, Erbrechen, Angstzustände, Verwirrtheit und Anfälle.^{129,130} Die gravierendsten Effekte sind Stoffwechselazidosen, Krampfanfälle, eine Verlängerung der ventrikulären Repolarisation und möglicherweise auch eine paranoide Psychose sowie eine Hyponatriämie. Es wurden zwei schwere Fälle einer BZP-Vergiftung berichtet, die mit einem multiplen Organversagen assoziiert wurden.¹²⁸

Es wurde berichtet, dass viele der Rezepturen, die in diesen Tabletten als BZP verkauft werden, auch andere Drogen enthalten, einschließlich 1-(3-trifluoromethylphenyl)-piperazin (TFMPP). Es wurde berichtet, dass diese Kombination subjektive Effekte produziert, ähnlich derer, die bei MDMA (Ecstasy – sehen Sie Kapitel 10) beobachtet wurden, obwohl Studien beim Menschen begrenzt sind.¹²⁴ Als Ergebnis dieser Kombination sind ein induzierbarer Klonus, dissoziative Symptome, Bruxismus (übermäßiges Zähneknirschen) und Übelkeit beschrieben worden.¹³¹

6.10 Referenzen

- 1 Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006306.
- 2 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders (Review). *Cochrane Library*. 2008, issue 3. doi: 10.1002/14651858.CD003023.pub2.
- 3 Amato L, Minozzi S, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, Zuccaro P, Davoli M. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD003352. doi: 10.1002/14651858.CD003352.pub3.
- 4 Anderson AL, Reid MS, Li SH, Holmes T, Shemanski L, Slee A, Smith EV, Kahn R, Chiang N, Vocci F, Ciraulo D, Dackis C, Roache JD, Salloum IM, Somoza E, Urschel HC 3rd, Elkashef AM. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Sep 1;104(1–2):133–9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.015.
- 5 Bisaga A, Aharonovich E, Garawi F, Levin FR, Rubin E, Raby WN, Nunes EV. A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Feb 28;81(3):267–74.
- 6 Bisaga A, Aharonovich E, Cheng WY, Levin FR, Mariani JJ, Raby WN, Nunes EV. A placebo-controlled trial of memantine for cocaine dependence with high-value voucher incentives during a pre-randomization lead-in period. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Sep 1;111(1–2):97–104. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.04.006.
- 7 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency Health Consequences of Cocaine Use in Europe. A Review of the Monitoring of Drug-Related Acute Emergencies in 30 European Countries (Technical Report). 2014. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies>.
- 8 Wood DM, Hill D, Gunasekera A, Greene SL, Jones AL, Dargan PI. Is cocaine use recognised as a risk factor for acute coronary syndrome by doctors in the UK? *Postgrad Med J*. 2007 May;83(979):325–8.
- 9 Hollander JE, Brooks DE, Valentine SM. Assessment of cocaine use in patients with chest pain syndromes. *Arch Intern Med*. 1998 Jan 12;158(1):62–6.
- 10 Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev*. 2005;57:1–26.
- 11 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report. Trends and Developments. 2013.
- 12 2012 National Report (2011 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. United Kingdom Focal Point Report 2012. United Kingdom Drug Situation: Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2011. 2012.
- 13 United Nations Office for Drugs and Crime. World Drug Report. 2014.
- 14 Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. 2001;39:32–41.
- 15 Satel SL, Edell WS. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *Am J Psychiatry*. 1991;148(12):1708–11.
- 16 Mendoza R, Miller BL, Mena I. Emergency room evaluation of cocaine-associated neuropsychiatric disorders. *Recent Dev Alcohol*. 1992;10:73–87.
- 17 Tueth MJ. High incidence of psychosis in cocaine intoxication and preventing violence in the ED. *Am J Emerg Med*. 1993;11(6):676.
- 18 Nunes JV, Broderick PA. Novel research translates to clinical cases of schizophrenic and

- cocaine psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Aug;3(4):475–85.
- 19 Vroegop MP, Franssen EJ, van der Voort PH, van den Berg TN, Langeweg RJ, Kramers C. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth J Med*. 2009 Apr;67(4):122–6.
 - 20 Office for National Statistics. *Statistical Bulletin: Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013*.
 - 21 Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, McLaren J, Kerr T, Mehta S, Kirk G, Hall WD. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Jan 15;113(2–3):88–95. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.07.026.
 - 22 Sánchez J, Rodríguez B, de la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Roca J, Royuela L. Opiates or cocaine: mortality from acute reactions in six major Spanish cities. State Information System on Drug Abuse (SEIT) Working Group. *J Epidemiol Community Health*. 1995 Feb;49(1):54–60.
 - 23 Pavarin R, Lugoboni F, Mathewson S, Ferrari AM, Guizzardi G, Quaglio G. Cocaine-related medical and trauma problems: a consecutive series of 743 patients from a multicentre study in Italy. *Eur J Emerg Med*. 2011 Aug;18(4):208–14. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3283440f25.
 - 24 Lange RA, Hillis LD. Sudden death in cocaine abusers. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):271–3. doi: 10.1093/eurheartj/ehp503.
 - 25 Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Bohrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med*. 1994;330:454–9.
 - 26 Freye E. Special pathologies in chronic cocaine use. In: *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*, pp. 69–74. Springer 2010.
 - 27 Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, Thiene G, Basso C. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in southwest Spain. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):318–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehp557.
 - 28 Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, Proença JB, Santos A, Magalhães T. Clinical and forensic signs related to cocaine abuse. *Curr Drug Abuse Rev*. 2012 Mar;5(1):64–83.
 - 29 Eskander KE, Brass NS, Gelfand ET. Cocaine abuse and coronary artery dissection. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:340–1.
 - 30 Nalluri P, Venkatesh S, Rao A. Cocaine-induced hypokalaemic paralysis. *Muscle Nerve*. 2000 Nov;23(11):1773.
 - 31 Weiner WJ, Rabinstein A, Levin B, Weiner C, Shulman LM. Cocaine-induced persistent dyskinesias. *Neurology*. 2001;56:964–5.
 - 32 Egred M, Davis GK. Cocaine and the heart. *Postgrad Med J*. 2005;81(959):568–71.
 - 33 Wood DM, Dargan PI. Putting cocaine use and cocaine-associated cardiac arrhythmias into epidemiological and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 May;69(5):443–7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03630.x.
 - 34 Santos S, Brugal MT, Barrio G, Castellano Y, Domingo-Salvany A, Espelt A, Bravo MJ, de la Fuente L; ITINERE Project Group. Assessing the effect of patterns of cocaine and alcohol use on the risk of adverse acute cocaine intoxication. *Drug Alcohol Rev*. 2012 Jun;31(4):439–46. doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00411.x.
 - 35 Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Dec 26. pii: S1050-1738(14)00250-3. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.013.
 - 36 McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;117:1897–

907. doi: 10.1161/CIRCULATIO- NAHA.107.188950.

- 37 Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation*. 1999;99:2737–41.
- 38 Bishop CR, Dargan PI, Greene SL, Garnham F, Wood DM. Emergency department presentations with suspected acute coronary syndrome – frequency of self-reported cocaine use. *Eur J Emerg Med*. 2010 Jun;17(3):164–6. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832f4399.
- 39 Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. 2001;103:502–6.
- 40 Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):351–8.
- 41 Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990;88:325–31.
- 42 Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med*. 1982;136:444–6.
- 43 Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med*. 1991;115:797–806.
- 44 Hollander JE, Ho man RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med*. 1992;10:169–77.
- 45 Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;40:65–76.
- 46 Hollander JE, Ho man RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P, Whelan C, Schwartzwald E. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med*. 1994;1:330–9.
- 47 Hollander JE, Lozano M, Fairweather P, Goldstein E, Gennis P, Brogan GX, Cooling D, Thode HC, Gallagher EJ. ‘Abnormal’ electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest pain are due to ‘normal’ variants. *J Emerg Med*. 1994;12:199–205.
- 48 Hollander JE, Ho man RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction: mortality and complications. *Arch Intern Med*. 1995;155:1081–6.
- 49 Isner JM, Estes NAM III, Thompson PD, et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med*. 1986;315:1438–43.
- 50 Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1991;115:277– 82.
- 51 Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;135:245–5.
- 52 Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med*. 2000 Aug;7(8):873–7.
- 53 Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by incubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation*. 1998;98:385–90.
- 54 Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:708–14.
- 55 Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Effect of cocaine on coronary artery

- dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:74–9.
- 56 Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1553–60.
- 57 Stenberg RG, Winniford MD, Hillis LD, Dowling GP, Buja LM. Simultaneous acute thrombosis of two major coronary arteries following intravenous cocaine use. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:521–4.
- 58 Rezkalla SH, Mazza JJ, Kloner RA, Tillema V, Chang SH. Effects of cocaine on human platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1993;72:243–6.
- 59 Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation.* 1993;88:876–83.
- 60 Rinder HM, Ault KA, Jatlow PI, Kosten TR, Smith BR. Platelet alpha-granule release in cocaine users. *Circulation.* 1994;90:1162–7.
- 61 Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med.* 1994;96:492–6.
- 62 Brickner ME, Willard JE, Eichhorn EJ, Black J, Grayburn PA. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation.* 1991;84:1130–5.
- 63 Pitts WR, Vongpatanasin W, Cigarroa JE, Hillis LD, Lange RA. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation.* 1998;97:1270–3.
- 64 Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol.* 1990;65:303–8.
- 65 Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J.* 1988;115:1068–76.
- 66 Mittleman RE, Wetli CV. Death caused by recreational cocaine use. A nupdate. *JAMA.* 1984; 252: 1889–93.
- 67 Wood DM, Dargan PI, Hoffman RS. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. *Clin Toxicol (Phila).* 2009 Jan;47(1):14–23. doi: 10.1080/15563650802339373.
- 68 Brownlow HA, Pappachan J. Pathophysiology of cocaine abuse. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Jun;19(6):395–414.
- 69 Murray RJ, Smialek JE, Golle M, Albin RJ. Pulmonary artery medial hypertrophy in cocaine users without foreign particle microembolization. *Chest.* 1989;96:1050–3.
- 70 Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med.* 1987;106:833–6.
- 71 Pozner CN, Levine M, Zane R. The cardiovascular effects of cocaine. *J Emerg Med.* 2005 Aug;29(2):173–8.
- 72 Levine SR, Brust JC, Futrell N, et al. Cerebrovascular complications of the use of the 'crack' form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med.* 1990;323:699–704.
- 73 Levine SR, Welch KM. Cocaine and stroke. *Stroke.* 1988;19:779–83.
- 74 Kibayashi K, Matri AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol.* 1995;26:659–63.
- 75 Lichtenfeld PJ, Rubin DB, Feldman RS. Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting. *Arch Neurol.* 1984;41:223–4.
- 76 Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk

- of stroke: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Sep 1;142:1–13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.06.041.
- 77 Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J.* 2007 Jun;83(980):389-94.
- 78 Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. *Heart Lung.* 1997 Nov– Dec;26(6):466-83.
- 79 Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, Eiroa-Orosa FJ, Casas M. Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. *Eur Psychiatry.* 2013 Mar;28(3):141–6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.012.
- 80 Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry.* 1991;148:495–8.
- 81 Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:509–12.
- 82 Cubells JF, Feinn R, Pearson D, et al. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Drug Alcohol Depend.* 2005;80:23–33.
- 83 Honer WG, Gewirtz G, Turey M. Psychosis and violence in cocaine smokers. *Lancet.* 1987;2:451.
- 84 Brower KJ, Blow FC, Beresford TP. Forms of cocaine and psychiatric symptoms. *Lancet.* 1988;1:50.
- 85 Brody SL. Violence associated with acute cocaine use in patients admitted to a medical emergency department. *NIDA Res Monogr.* 1990;103:44–59.
- 86 Giannini AJ, Miller NS, Loiselle RH, Turner CE. Cocaine-associated violence and relationship to route of administration. *J Subst Abuse Treat.* 1993;10:67–9.
- 87 Rosse RB, Miller MW, Deutsch SI. Violent antisocial behavior and Wisconsin Card Sorting Test performance in cocaine addicts. *Am J Psychiatry.* 1993;150:170–1.
- 88 Miller NS, Gold MS. Criminal activity and crack addiction. *Int J Addict.* 1994;29:1069–78.
- 89 Miller NS, Gold MS, Belkin BM. The diagnosis of alcohol and cannabis dependence in cocaine dependence. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1990;8:33–42.
- 90 Schiorring E. Psychopathology induced by 'speed drugs'. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;14(Suppl 1):109–2.
- 91 Segal DS, Kuczenski R. Behavioral alterations induced by an escalating dose-binge pattern of cocaine administration. *Behav Brain Res.* 1997;88:251–60.
- 92 McClung C, Hirsh J. Stereotypic behavioral responses to free-base cocaine and the development of behavioral sensitization in *Drosophila*. *Curr Biol.* 1998;8:109–2.
- 93 Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2004 Sep;185:196–204.
- 94 Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry.* 2009;50(3):245–50.
- 95 Kalayasiri R, Gelernter J, Farrer L, Weiss R, Brady K, Gueorguieva R, et al. Adolescent cannabis use increases risk for cocaine-induced paranoia. *Drug Alcohol Depend.* 2010;107(2–3):196–201.
- 96 Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Pearson D, Cubells JF. Transient cocaine-associated behavioral symptoms rated with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Am J Addict.* 2009;18(5):339–45.

- 97 Mahoney 3rd JJ, Kalechstein AD, De La Garza 2nd R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine-versus methamphetamine dependent participants. *Am J Addict.* 2008;17(2):83–98.
- 98 Floyd AG, Boutros NN, Struve FA, Wolf E, Oliwa GM. Risk factors for experiencing psychosis during cocaine use: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 2006;40(2):178–82.
- 99 Mooney M, Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Hatsukami DK. Preliminary observations of paranoia in a human laboratory study of cocaine. *Addict Behav.* 2006;31(7):1245–51.
- 100 Bartlett E, Hallin A, Chapman B, Angrist B. Selective sensitization to the psychosis-inducing effects of cocaine: a possible marker for addiction relapse vulnerability? *Neuropsychopharmacology.* 1997;16(1):77–82.
- 101 Reid MS, Ciptet D, O’Leary S, Branchey M, Buydens-Branchey L, Angrist B. Sensitization to the psychosis-inducing effects of cocaine compared with measures of cocaine craving and cue reactivity. *Am J Addict.* 2004;13(3):305–15.
- 102 Kalayasiri R, Sughondhabiroom A, Gueorguieva R, Coric V, Lynch WJ, Morgan PT, et al. Self-reported paranoia during laboratory ‘binge’ cocaine self-administration in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;83(2):249–56.
- 103 Kranzler HR, Satel S, Apter A. Personality disorders and associated features in cocaine-dependent inpatients. *Compr Psychiatry.* 1994;35(5):335–40.
- 104 Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Cubells JF. Comorbid psychiatric diagnoses and their association with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent subjects. *Am J Addict.* 2007;16(5):343–51.
- 105 Lapworth K, Dawe S, Davis P, Kavanagh D, Young R, Saunders J. Impulsivity and positive psychotic symptoms influence hostility in methamphetamine users. *Addict Behav.* 2009;34(4):380–5.
- 106 DAWN. Illicit Drug-Related Emergency Department Visits in Metropolitan Areas of the United States: 2009. Center for Behavioral Health Statistics and Quality (formerly the Office of Applied Studies), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) 2011. http://media.samhsa.gov/data/2k11/WEB_DAWN_023/DAWN_023_IllicitDrugEDVisits_plain.pdf (accessed 15 January 2015).
- 107 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency Health Consequences of Cocaine Use in Europe. A Review of the Monitoring of Drug-Related Acute Emergencies in 30 European Countries. EMCDDA, April 2014.
- 108 Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOXACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med.* 2001; 37:S78–S90.
- 109 Hoffman R. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol.* May 2010;69(5):448–57.
- 110 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110(9):e82–e293.
- 111 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic

- Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1–e157.
- 112 Fareed FN, Chan G, Hoffman RS. Death temporally related to the use of a beta-adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *J Med Toxicol.* 2007 Dec;3(4):169–72.
- 113 Damodaran S. Cocaine and beta-blockers: the paradigm. *Eur J Intern Med.* 2010 Apr; 21(2):84–6. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.010.
- 114 Rangel C, Shu RG, Lazar LD, Vittingho E, Hsue PY, Marcus GM. Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. *Arch Intern Med.* 2010 May 24;170(10):874-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.115.
- 115 Fortney JC, Tripathi SP, Walton MA, Cunningham RM, Booth BM. Patterns of substance abuse treatment seeking following cocaine-related emergency department visits. *J Behav Health Serv Res.* 2011 Apr;38(2):221–33. doi: 10.1007/s11414-010-9224-9.
- 116 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The State of the Drugs Problem in the European Union and Norway. 2010.
- 117 Amato L, Del GC, Ferri M, Minozzi S, Schifano P, Davoli M. Acceptability, efficacy and safety of pharmacological interventions for cocaine dependence: an overview of Cochrane reviews (Protocols). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 Issue: 3. Art. No.: CD009696. doi: 10.1002/14651858. CD009696.
- 118 Maoz A, Hicks MJ, Vallabhjosa S, Synan M, Kothari PJ, Dyke JP, Ballon DJ, Kaminsky SM, De BP, Rosenberg JB, Martinez D, Koob GF, Janda KD, Crystal RG. Adenovirus capsid-based anti-cocaine vaccine prevents cocaine from binding to the nonhuman primate CNS dopamine transporter. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Oct;38(11):2170–8. doi: 10.1038/npp.2013.114.
- 119 Vocci FJ, Montoya ID. Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2009 May;22(3):263–8. doi: 10.1097/YCO.0b013e32832a3b44.
- 120 Public Health England. Adult drug statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS) 1 April 2013 to 31 March 2014. <http://www.nta.nhs.uk/uploads/adult-drug-statistics-from-the-national-drug-treatment-monitoring-system-2013-14.pdf> (accessed 13 January 2015).
- 121 National Treatment Agency. Powder Cocaine: How the Treatment System Is Responding to a Growing Problem. 2010. <http://www.nta.nhs.uk/uploads/ntapowdercocaine1march2010d.pdf> (accessed 11 January 2015).
- 122 Locatelli CA, Lonati D, Buscaglia E, Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Chiara F, Aloise M, Corsini E, Papa P, Rolandi L, Rocchi L, Rimondo C, Seri C, Serpelloni G. Synthetic cocaine as legal cocaine hides synthetic cannabinoids. *Clinical Toxicol.* May 2013;51(4):346–7.
- 123 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cocaine derivatives drug profile. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cocaine-derivatives> (accessed 25 October 2013).
- 124 McNabb CB, Russell BR, Caprioli D, Nutt DJ, Gibbons S, Dalley JW. Single chemical entity legal highs: assessing the risk for long term harm. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012 Dec;5(4):304–19.
- 125 Wood DM, Hunter L, Measham F, Dargan PI. Limited use of novel psychoactive substances in South London nightclubs. *QJM.* 2012 Oct;105(10):959–64.

- 126 Wilcox KM, Rowlett JK, Paul IA, Ordway GA, Woolverton WL. On the relationship between the dopamine transporter and the reinforcing effects of local anesthetics in rhesus monkeys: practical and theoretical concerns. *Psychopharmacology*. 2000 Dec;153(1):139–47.
- 127 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA–Europol 2010 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA2011.
- 128 Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8):705-19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318.
- 129 Gee P, Gilbert M, Richardson S, Moore G, Paterson S, Graham P. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. *Clin Toxicol*. 2008 Nov;46(9):802–7.
- 130 Gee P, Richardson S, Woltersdorf W, Moore G. Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. *N Z Med J*. 2005 Dec 16;118(1227):U1784.
- 131 Wood DM, Button J, Lidder S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. Dissociative and sympathomimetic toxicity associated with recreational use of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) and 1-benzylpiperazine (BZP). *J Med Toxicol*. 2008 Dec;4(4):254–7.