

Disulfiram als behandeling voor cocaïneafhankelijkheid

I. DE MULDER, G. DOM

ACHTERGROND De huidige omvang van cocaïnemisbruik en -afhankelijkheid vormt een belangrijk maatschappelijk en medisch probleem. De behandeling van cocaïneafhankelijkheid bestaat momenteel voornamelijk uit psychosociale en psychotherapeutische interventies. Een effectieve farmacotherapeutische behandeling is, ondanks de noodzaak ervan, nog niet voorhanden. Recent zijn er in toenemende mate aanwijzingen gevonden dat disulfiram (DSF) cocaïnegebruik reduceert bij cocaïneafhankelijke patiënten.

DOEL Onderzoeken van de doeltreffendheid van disulfiram bij de behandeling van cocaïneafhankelijkheid.

METHODE Literatuuronderzoek in PubMed naar gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) met disulfiram als behandeling voor cocaïneafhankelijkheid.

RESULTATEN Zes RCT's werden gevonden. Alle toonden een positief effect op primaire cocaïne-uitkomstmaten. De kwaliteit van deze studies is echter sterk wisselend, vooral wat betreft de omvang en samenstelling van de onderzochte groepen. Het gunstige effect van disulfiram bleek onafhankelijk van al dan niet bijkomend alcoholmisbruik. De neurobiologische verklaring kan liggen in het inhibitiemechanisme van dopamineβtahydroxylase, dat leidt tot lagere concentraties norepinefrine.

CONCLUSIE Disulfiram lijkt waardevol bij de behandeling van cocaïneafhankelijkheid. De resultaten dienen evenwel met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd gezien de kleine omvang van de onderzochte groepen. Verder onderzoek ter bevestiging van deze eerste positieve resultaten is dus zeker aangewezen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)1, 51-58]

TREFWOORDEN cocaïneafhankelijkheid, disulfiram

De huidige omvang van cocaïnemisbruik en -afhankelijkheid vormt een belangrijk maatschappelijk en medisch probleem. Zowel de eerstelijns geneeskunde als de verslavingszorg wordt steeds meer geconfronteerd met vragen naar behandeling voor cocaïneproblemen. Registratiecijfers uit de Nederlandse verslavingszorg toonden tussen 1994 en 2005 een verviervoudiging van het aantal hulpzoekers met een primair cocaïneprobleem (Van Laar 2009). Deze toename is ver-

moedelijk sterk vergelijkbaar met cijfers in België.

De behandeling van cocaïneafhankelijkheid is niet eenvoudig. Abstinentie van cocaïne gaat gepaard met intense *craving*. Patiënten met cocaïneproblemen hebben bovendien vaak psychiatrische stoornissen die de prognose negatief beïnvloeden. Tot slot kenmerken patiënten met cocaïneproblemen zich door een hoge graad van drop-out uit behandeling. In sommige studies loopt deze op tot meer dan 50% van de patiënten (Van

den Brink & Dom 2009). Dit alles maakt de behandeling van cocaïneafhankelijkheid complex en de uitkomsten ervan teleurstellend.

De behandeling bestaat momenteel vooral uit psychosociale en -therapeutische interventies. Cognitieve gedragstherapie en contingentmanagement zijn hierbij veelbelovend (Van den Brink & Dom 2009). In tegenstelling tot de behandeling van alcohol- of heroïneafhankelijkheid zijn er echter nauwelijks farmacotherapeutische behandelingen van cocaïneafhankelijkheid. Recent zijn er in toenemende mate aanwijzingen gevonden dat behandeling met disulfiram (DSF) cocaïnegebruik reduceert bij cocaïneafhankelijke patiënten.

Disulfiram is een geneesmiddel dat reeds zeer lang in de psychiatrie bekend is en voornamelijk wordt gebruikt bij de behandeling van alcoholproblemen. De combinatie van disulfiram met alcohol roept een sterke aversieve reactie op. In dit artikel geven wij een overzicht van de RCT's waarin de doeltreffendheid van disulfiram bij cocaïneafhankelijkheid werd geëvalueerd.

METHODE

Een zoekactie in Medline met de zoektermen 'disulfiram' en 'cocaine abuse or dependence' met als beperkingen 'RCT' en een periode van 15 jaar leverde in december 2010 15 publicaties op. De literatuurverwijzingen in deze artikelen werden verder onderzocht, maar deze leverden geen bijkomende publicaties op.

Alleen studies met als primaire uitkomst cocaïnegebruik werden geïnccludeerd. Er werden 9 studies geëxcludeerd: 4 met als primaire uitkomst de farmacokinetiek van disulfiram bij cocaïnegebruik (Baker e.a. 2007; Hameedi e.a. 1995; McCance-Katz e.a. 1998a; b), 2 met een patiëntenpopulatie zonder cocaïneafhankelijkheid, maar met dextroamfetamineafhankelijkheid en een groep alcoholverslaafden met een comorbide depressie (Petrakis e.a. 2007; Sofuoglu e.a. 2008), 3 met een andere primaire uitkomstmaat, respectievelijk het effect van cognitieve gedragstherapie, kosteneffectiviteit en

het effect van motivatie (Grassi e.a. 2007; Jofre-Bonet e.a. 2004; Pantaloni e.a. 2002). De 6 overgebleven studies werden in dit literatuuroverzicht opgenomen.

RESULTATEN

In tabel 1 geven wij een overzicht van de demografische gegevens, behandelcondities en resultaten van alle opgenomen studies.

Studies zonder placebo

Carroll e.a. (1998) includeerden 122 cocaïne- en alcoholafhankelijke patiënten. De studieopzet bestond uit 12 weken behandeling met een vijfjarig behandelontwerp. Verschillende vormen van psychosociale behandeling werden al dan niet gecombineerd met disulfiram. Na 12 weken behandeling bleek toediening van disulfiram significant samen te gaan met een betere therapietrouw en een langere abstinentietijd wat betreft het gebruik van cocaïne, alcohol en de gelijktijdige combinatie daarvan.

In een follow-uponderzoek tot 1 jaar na behandeling (Carroll e.a. 2000) bleef de afname in cocaïnegebruik bij behandeling met DSF significant in vergelijking met geen medicatie. Opvallend daarbij was dat het effect van DSF op alcoholgebruik echter niet significant bleef na 1 jaar.

Placebogecontroleerde studies

Pettinati e.a. (2008) includeerden 208 patiënten met een gecombineerde cocaïne- en alcoholafhankelijkheid. De verschillen werden nagegaan bij behandeling met DSF, naltrexon, placebo en een combinatie hiervan. Na 11 weken behandeling werd er geen significant verschil gevonden tussen placebo en een van de andere medicatiegroepen wat betreft cocaïnegebruik. Wel bleken de patiënten die disulfiram kregen sneller een gecombineerde abstinentie van cocaïne en alcohol te bereiken. Dit resultaat was echter niet significant. In een post-hocanalyse werd een significante superi-

TABEL 1 Overzicht geïncludeerde gerandomiseerde gecontroleerde trials met disulfiram als ondersteunend middel om cocaïnegebruik te verminderen

Auteur+jaar	Aantal deelnemers	Demografische gegevens	Controle-groep	Dosering disulfiram	Duur studie; percentage follow-up voltooid	Bijwerkingen disulfiram	Resultaten cocaïnegebruik
Carroll 1998	122 cocaïne- en alcoholafh. patiënten	Behandeling zoekende, DSM-III-R-criteria 73% mannen; 61% Afro-Amerikaans of Spaans	Geen medicatie	1. DSF/CGT; 2. DSF/TSF; 3. DSF/CM; 4. CGT alleen; 5. TSF (DSF-dosis 250-500 mg)	12 wk DSF > geen medicatie; DSF/CGT: 8,8 wk; DSF/TSF: 8 wk; CGT/geen medicatie: 6,3 wk; TSF/geen medicatie: 5,3 wk; geen follow-up (FU)	1 Disulfiram-gerelateerde rash	DA: DSF > geen medicatie RF: niet-significant RK: niet-significant
Carroll 2000	122 cocaïne- en alcoholafh. patiënten	Behandeling zoekende, DSM-III-R-criteria 58% Afro-Amerikaans, 70% mannen, gem. leeftijd 31 jaar	Geen medicatie	Idem	12 wk, 12 maanden FU; geen % genoemd	Niet gerapporteerd	DA: DSF > geen medicatie RF: DSF > geen medicatie RK: niet gerapporteerd
George 2000	20 cocaïne- en opiaatafh. patiënten zonder alcohol/sedativum-anxiolyticumafh.	Disulfiramgroep: 63,6% mannen, 63,6% blank Placebogroep: 55,6% mannen; 88,9% blank	Placebo	1. DSF/BUP/groep drugcounseling; 2. PLAC/ BUP/groep drugcounseling	12 wk Complete FU: DSF=PLAC; DSF: 72,7%; PLAC: 77,8%	Niet gerapporteerd	DA: DSF > PLAC RF: niet gerapporteerd RK: niet gerapporteerd
Petrakis 2000	67 opiaat- en cocaïneafh. patiënten in methadonprogramma (23% diagnose van alcoholafh.)	Patiënten van methadonkliniek, DSM-III-R; 52% vrouwen; 51% blank	Placebo	1. DSF/methadon; 2. PLAC/methadon (DSF-dosis 250 mg)	12 wk DSF=PLAC, 7 van de 67 ptn complete FU	1 'Skin rash'; 1 epileptisch insult na cocaïnegebruik; 1 psychose	DA: niet gerapporteerd RF: DSF > PLAC RK: DSF > PLAC
Carroll 2004	121 cocaïne- of cocaïne- en alcoholafh. patiënten zonder opiaat- of barbituraatafh.	DSM-IV, 74% mannen, 63% blank	Placebo	1. DSF/CGT; 2. DSF/IP; 3. PLAC/CGT; 4. PLAC/IP (DSF-dosis 250 mg)	12wk 58 van de 121 patiënten complete FU	Niet-significant	DA: DSF > PLAC RF: niet gerapporteerd RK: niet gerapporteerd
Pettinati 2008	208 cocaïne- en alcoholafh. patiënten	DSM-IV, DSF, NTX, DSF+NTX, PLAC: mannen resp 67,9%, 75,0%, 67, 3%, 70,4%. Afro-Amerikaans resp 88,7%, 86,5%, 87,8% en 92,6%	Placebo	1. DSF; 2. NTX; 3. DSF+NTX; 4. PLAC (DSF-dosis 250 mg)	11 wk Complete FU: DSF 77,4%, NTX 67,3%, DSF+NTX 59,2% en PLAC 59,3%	Niet-significant	Primaire uitkomst: 1. abstinentie alcohol; 2. abstinentie cocaïne; 3. abstinentie van beide = niet-significant: wel eerder bereiken van uitkomst 3) bij patiënten DSF > PLAC Secundaire uitkomst: abstinentie hevig drinken = significant: DA: DSF/NAL (34,7% 3 wk abstinentie) > PLAC (15% 3 wk abstinentie)

*Weergegeven als: duur abstinentie (DA), reductie in frequentie (RF), reductie in kwantiteit (RK).

BUP = buprenorfine; CGT = cognitieve gedragstherapie; CM = klinisch management; DSF = disulfiram; IPT = interpersonal psychotherapy; NTX = naltrexon; PLAC = placebo; TSF = twelve step facilitation.

oriteit aangetoond van de combinatie van disulfiram en naltrexon ten opzichte van de andere drie groepen. Het bereiken van deze drie weken abstinentie bleek niet alleen een voorspellende waarde te hebben voor het abtinent blijven gedurende de trial, maar ook voor abstinentie tijdens een follow-upconsult na zes maanden (Pettinati e.a. 2008).

George e.a. (2000) onderzochten bij 20 patiënten met een gecombineerde cocaïne- en heroïneafhankelijkheid de effectiviteit van DSF- versus placebobehandeling op cocaïnegebruik. De patiënten waren wat betreft hun heroïnegebruik gestabiliseerd middels buprenorfine. Na 12 weken behandeling was er, in het voordeel van DSF, sprake van een verhoogd aantal weken abstinentie van cocaïne, waarbij ook abstinentie gedurende 3 weken achtereenvolgend werd bereikt.

Petrakis e.a. (2000) onderzochten 67 patiënten die methadon als onderhoudsbehandeling kregen en cocaïneafhankelijk waren. Zowel de hoeveelheid als de frequentie van cocaïnegebruik was lager onder disulfirambehandeling dan in de placebo-groep.

Carroll e.a. (2004) toonden bij 121 patiënten met hetzij een cocaïneafhankelijkheid, hetzij een gecombineerde alcohol- en cocaïneafhankelijkheid, dat DSF effectiever was in het verminderen van cocaïnegebruik dan placebo bij de niet-alcoholafhankelijke, cocaïneafhankelijke patiënten. Bij de alcohol- en cocaïneafhankelijke patiënten bleek er geen significant verschil tussen DSF en placebo.

DISCUSSIE

Effectiviteit bij cocaïneafhankelijkheid

De resultaten van deze studies suggereren een, bescheiden, gunstig effect voor behandeling met disulfiram bij de vermindering van het cocaïnegebruik in vergelijking met placebo- of naltrexonbehandeling. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met een recente cochrane-review over dit onderwerp (Pani e.a. 2010). In deze review includeerden zij studies gepubliceerd tot

januari 2009. In de drie jaar hier opvolgend zijn er geen nieuwe studies meer gepubliceerd.

Het blijft onduidelijk waarom er, ondanks de aanbeveling hiertoe in de cochrane-review, geen studies op grotere schaal werden uitgevoerd. De laatste studie dateert inmiddels uit 2008 (Pettinati e.a. 2008). Mogelijk heeft dit te maken met de moeilijkheden betreffende de therapietrouw bij het gebruik van disulfiram. Dit probleem is zeer bekend bij de behandeling van alcoholproblemen. Alleen inname onder toezicht blijkt daar bewezen effectief (van den Brink & Dom 2009).

Een andere, waarschijnlijker reden, is de grote zorg over bijwerkingen van disulfiram; een zorg die evenwel niet terecht lijkt.

Bijwerkingen

Op basis van de studies binnen dit overzicht lijkt behandeling met disulfiram (voor cocaïneafhankelijke patiënten) goed te worden verdragen. Dit werd ook bevestigd in een onderzoek van McCance-Katz e.a. (1998) naar de effecten van acuut cocaïnegebruik bij patiënten met een langdurige disulfirambehandeling. Disulfiram in doses van 250 of 500 mg bleken niet alleen even effectief, maar ook acceptabele bijwerkingen te hebben ongeacht de dosis.

In alle studies die wij in dit overzicht bespreken, excludeerde men patiënten met psychotische of (bipolaire) stemmingsstoornissen. Deze stoornissen komen echter vaak voor in combinatie met cocaïnemisbruik of -afhankelijkheid. In het verleden werden escalaties van psychotische of manische symptomen, vooral in gevalsbeschrijvingen, gemeld als gevolg van disulfirambehandeling. Dit maakte behandelaren erg terughoudend in het voorschrijven van dit middel. Recentere studies toonden echter aan dat disulfiram veilig (en effectief) gebruikt kan worden bij de behandeling van patiënten met schizofrenie en verslaving (Green e.a. 2008; Petrakis e.a. 2006). Een goede monitoring wat betreft hepatotoxiciteit en psychotische symptomen is aangewezen bij het opstarten van disulfiram en bij dosisverhoging ervan (Green e.a. 2008).

Werkingsmechanisme

Aanvankelijk ging men uit van de hypothese dat disulfiram louter doeltreffend was bij patiënten met cocaïne- en alcoholafhankelijkheid (Kitson e.a. 1977). De veronderstelling was dat (matig) alcoholgebruik een ontremmende stap was naar cocaïnegebruik en/of dat de combinatie cocaïne met alcohol zou leiden tot de vorming van cocaëthyleen, dat zou zorgen voor een extra hevige gevoel van roes (Dean e.a. 1991). Disulfiram zou hier, door het blokkeren van alcoholgebruik, kunnen voorkómen dat de stap naar cocaïne wordt gezet. De latere studies tonen evenwel aan dat disulfiram even, en zelfs meer doeltreffend is bij cocaïneafhankelijke patiënten zonder alcoholprobleem.

Dit doet vermoeden dat disulfiram verschillende mechanismen op neurobiologisch niveau beïnvloedt. Het werkingsmechanisme van disulfiram op alcoholgebruik is reeds langer bekend. Het is terug te brengen op een tijdelijke blokkering van acetaldehydedehydrogenase door disulfiram. Hierdoor stijgt tijdelijk de concentratie van acetaldehyde in het bloed. Acetaldehyde is een toxische stof. Het veroorzaakt in combinatie met alcohol een disulfiram-ethanolreactie met flushing, nausea, hoofdpijn, hypotensie en palpitations (Dean e.a. 1991).

Meer recent is duidelijk geworden dat disulfiram ook op het centrale dopaminerge systeem inwerkt. Disulfiram inhibeert dopaminebètahydroxylase (DBH). Dit enzym zet dopamine om in norepinefrine. Door disulfiram wordt de centrale concentratie van dopamine verhoogd en die van norepinefrine verlaagd. Het effect is vergelijkbaar met dat van dopamineagonisten (zoals cocaïne, die de heropname van dopamine blokkeert). Het gebruik van cocaïne bij inname van disulfiram leidt tot extra hoge concentraties dopamine en een verlaagde synthese van norepinefrine.

Causaal verband tussen disulfiram en verminderd cocaïnegebruik

Er zijn verschillende hypothesen die kunnen verklaren waarom disulfiram, als DBH-inhibitor, kan leiden tot vermindering van cocaïnegebruik. Allereerst is het mogelijk dat disulfiram werkt als een 'dopamine- (of cocaïne?)vervangtherapie'. Daarnaast is het mogelijk dat disulfiram het beloningseffect van cocaïne vermindert. Ook kan disulfiram in combinatie met cocaïne leiden tot onaangename, aversieve klachten. Té hoge dopamineconcentraties blijken inderdaad samen te hangen met klachten van agitatie en angst. Neurobiologisch, vooral dierexperimenteel, onderzoek, levert echter tegenstrijdige bevindingen op. Er is momenteel dan ook onvoldoende grond voor een van deze hypothesen (Gaval-Cruz & Weinschenker 2009).

Een vierde hypothese lijkt meer onderbouwd. Gaval-Cruz en Weinshenker (2009) suggereren dat de verlaagde concentratie norepinefrine ten gevolge van disulfiram het belangrijkste mechanisme zou zijn dat bijdraagt tot het verminderen van cocaïnegebruik. In dierexperimenteel onderzoek blijkt de modulatie van centrale norepinefrinetransmissie de door stress geïnduceerde *reinstatement* (een veelgebruikt dierexperimenteel model van terugval in gebruik) bij cocaïnegebruik sterk te beïnvloeden (Weinshenker & Schroeder 2007). Een verminderde noradrenerge transmissie lijkt hier de stressrespons af te zwakken en het risico op terugval uitgelokt door omgevingssignalen of stress te verminderen (Gaval-Cruz & Weinshenker 2009).

Beperkingen

Ondanks de relatief gunstige teneur is voorzichtigheid bij de interpretatie van de studies geboden vanwege belangrijke beperkingen van de beschreven studies. Allereerst betrof een aantal studies zeer kleine patiëntengroepen. Verschillende studies vergeleken disulfiram met een andere actieve behandeling, maar niet met een

placeboconditie. Ook is er in de meeste studies sprake van alcohol- of opiaatafhankelijkheid naast de cocaïneafhankelijkheid. Polydruggebruik en psychiatrische comorbiditeit zijn kenmerkend voor patiënten met cocaïneproblemen. In geen van de beschreven studies werd echter rekening gehouden met deze bijkomende factoren en hun effect op uitkomst. Ook wat betreft type gebruik (snuiven, roken of injecteren) zijn er momenteel geen data beschikbaar. Nieuwe studies, met grotere populaties én analyse van de effecten van deze mogelijke vertekenende factoren, zijn dan ook nodig om de eerste positieve bevindingen over disulfiram bij de behandeling van cocaïneafhankelijke patiënten te bevestigen.

Een belangrijke beperking van dit literatuuroverzicht is dat we alleen RCT's geïncludeerd hebben. Gevalsbeschrijvingen, observationele studies, andere overzichtsartikelen en opiniestukken werden uitgesloten. Uiteraard geven deze aanvullende informatie. Echter, gezien de al extreem grote verschillen tussen de verschillende RCT's wat betreft het aantal deelnemers, types geïncludeerde patiënten en de gebruikte behandelvormen kozen wij voor deze beperking.

CONCLUSIE

De gevonden resultaten suggereren dat disulfiram een goede (en goedkope) behandeling kan zijn voor cocaïneafhankelijke patiënten met of zonder bijkomende alcoholafhankelijkheid of -gebruik. Dit is belangrijk want tot op heden zijn er geen doeltreffende farmacotherapeutische interventies voor de behandeling van cocaïne- en stimulantia problemen. Verder onderzoek is aangewezen om deze eerste positieve resultaten zo mogelijk te bevestigen en om de mogelijkheden van disulfirambehandeling in combinatie met psychosociale interventies te verkennen.

Tot slot is er op basis van het veronderstelde neurochemische werkingsmechanisme ook een rol mogelijk voor gebruik van disulfiram bij de behandeling van andere stimulantia problemen zoals amfetamineafhankelijkheid.

Op grond van ons onderzoek zijn er voldoende argumenten om een RCT van voldoende omvang in Nederland en België uit te voeren naar de effectiviteit van disulfiram bij de behandeling van cocaïneverslaving.

LITERATUUR

- Baker JR, Jatlow P, McCance-Katz EF. Disulfiram effects on responses to intravenous cocaine administration. *Drug Alcohol Depend* 2007; 87: 202-9.
- Brink W van den, Dom G. Stoornissen in het gebruik van middelen. In: Hengeveld MW, van Balkom AJLM, red. *Leerboek psychiatrie*. Utrecht: De Tijdstroom; 2009. p. 457-79.
- Carroll KM, Rounsavill BJ, Bryant KJ. Alcoholism in treatment-seeking cocaine abusers: clinical and prognostic significance. *J Stud Alcohol* 1993; 54: 199-208.
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998; 93: 713-28.
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Frankforter TL, Rounsaville BJ. One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained affects of treatment. *Addiction* 2000; 95: 1335-49.
- Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, e.a. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 264-72.
- Dean RA, Christian CD, Sample RH, Bosron WF. Human liver cocaine esterases: Ethanol-mediated formation of ethylcocaine. *FASEB J* 1991; 5: 2735-9.
- Gaval-Cruz M, Weinshenker D. Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: Antabuse and cocaine relapse. *Mol Interv* 2009; 9: 175-80.
- George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1080-6.
- Grassi MC, Cioce AM, Giudici FD, Antonilli L, Nencini P. Short-term efficacy of disulfiram or naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers: a pilot study. *Pharmacol Res* 2007; 55: 117-21.
- Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: Pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34: 61-71.

- Hameedi FA, Rosen MI, McCance-Katz EF, McMahon TJ, Price LH, Jatlow PI, e.a. Behavioral, physiological, and pharmacological interaction of cocaine and disulfiram in humans. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 560-3.
- Jofre-Bonet M, Sindelar JL, Petrakis IL, Nich C, Frankforter T, Rounsaville BJ, e.a. Cost effectiveness of disulfiram: treating cocaine use in methadone-maintained patients. *J Subst Abuse Treat* 2004; 26: 225-32.
- Kitson TM. The disulfiram-ethanol reaction: a review. *J Stud Alcohol* 1977; 38: 96-113.
- Laar M van. Epidemiologie. In: Franken I, van den Brink W, red. *Handboek verslaving*. Utrecht: De Tijdstroom; 2009. p. 27-62.
- McCance-Katz EG, Kosten TR, Jatlow P. Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug Alcohol Depend* 1998a; 52: 27-39.
- McCance-Katz EG, Kosten TR, Jatlow P. Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: initial results. *Biol Psychiatry* 1998b; 43: 540-3.
- Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD00702. DOI: 10.1002/14651858.CD007024.pub2.
- Pantalon MV, Nich C, Frankforter T, Carroll KM; University of Rhode Island Change Assessment. The URICA as a measure of motivation to change among treatment-seeking individuals with concurrent alcohol and cocaine problems. *Psychol Addict Behav* 2002; 16: 229-307.
- Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankforter T, e.a. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction* 2000; 95: 219-28.
- Petrakis IL, Nich C, Ravelski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophr Bull* 2006; 32: 644-54.
- Petrakis IL, Ralevski E, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankforter T. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 160-5.
- Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Rabinowitz AR, e.a. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addict Behav* 2008; 33: 651-67.
- Sofuoglu M, Poling J, Waters A, Sewell A, Hill K, Kosten T. Disulfiram enhances subjective effects of dextroamphetamine in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90: 394-8.
- Weinshenker D, Schroeder JP. There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32, 1433-51.

AUTEURS

IRIS DE MULDER, arts in opleiding tot psychiater, Afdeling Spinnaker, Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Norbertus, Duffel.

GEERT DOM, gastprofessor Verslavingspsychiatrie CAPRI (Universiteit Antwerpen), en hoofdgeneesheer Psychiatrisch Centrum Broeders Alexianen, Boechout.

Correspondentieadres: dr. Iris De Mulder, Afdeling Spinnaker, Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Norbertus, Stationsstraat 22c, 2570 Duffel, België.

E-mail: irisdemulder@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-5-2011.

SUMMARY

Disulfiram as a treatment for cocaine dependency – I. De Mulder, G. Dom –

BACKGROUND Cocaine abuse and dependency have a considerable impact on society and health issues. Current treatment of cocaine dependency consists primarily of psychosocial and therapeutic interventions. There is a marked need for effective pharmacological treatments in addition to the currently available treatment options. Recently, there is some evidence that disulfiram (DSF) might reduce use of cocaine in patients presenting with cocaine dependency.

AIM To explore the efficacy of disulfiram as a treatment for cocaine dependency.

METHOD We performed a Medline search for randomised controlled trials (RCTs) relating to disulfiram as a treatment for cocaine dependency.

RESULTS We found six RCT's for this review. Disulfiram seemed to have a positive effect on the primary cocaine outcomes. In addition, a positive effect of disulfiram seemed to be independent of alcohol abuse. However, the quality of these studies was extremely variable both in terms of sample size and composition. A possible neurobiological explanation for this would be an inhibitory effect of disulfiram on dopamine beta-hydroxylase, thus generating lower levels of norepinefrine.

CONCLUSION Disulfiram seems to be a valuable drug for the treatment of cocaine dependency. Due to the limited number and quality of the published studies, further research is needed in order to support the early positive results.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)1, 51-58]

KEY WORDS cocaine dependency, disulfiram