



PROGRAMMATORISCHE OVERHEIDSDIENST
WETENSCHAPSBELEID

Fedra

Onderzoeksprogramma Ter Ondersteuning Van De
Federale Beleidsnota Drugs

Onderzoeksproject DR/17

**SUBST-OP : Effectiviteit en efficiëntie van
medicamenten gebruikt voor substitutie**

Samenvatting

November 2005

Jean REGGERS, Dienst voor Psychiatrie en Medische Psychologie, ULg
Laurent SOMERS, Dienst voor Psychiatrie en Medische Psychologie, ULg
Florent RICHY, Dpt Volksgezondheidswetenschappen / Epidemiologie, ULg
Paul VAN DEUN, De Spiegel - Lovenjoel
Bernard SABBE, Dienst Psychiatrie, UIA
Marc ANSSEAU, Dienst voor Psychiatrie en Medische Psychologie, ULg

1 Introductie

Dit onderzoek werd uitgevoerd in het kader van het onderzoeksprogramma van de programmatorische overheidsdienst wetenschapsbeleid bij de federale nota over de drugsproblematiek. De doelstelling van dit onderzoek is de evaluatie van de effectiviteit¹ en de efficiëntie² van de behandelingen voor opiaatverslaafden met producten die het effect van straatheroïne nabootsen, in België substitutiebehandelingen genoemd. Deze fase in de behandeling heeft tot doel de patiënt toe te laten in contact te komen met de gezondheidsvoorzieningen en ermee in contact te blijven net zo lang als de medisch-psycho-sociale en juridische condities van de patiënt het vereisen om een volgende stap te kunnen zetten; *conditio-sine-que-non* om de toekomstige abstinentie te bereiken. (Reggers en Anseau, 2000). De belangrijkste doelstelling is bij deze eerste fase is abtinent te worden van straatheroïne.

Anderzijds behandelt deze studie naast de medisch technische aspecten van deze behandelmethode de analyse van de aangeboden psychosociale begeleidingen en andere farmaceutische additieven.

De doelstelling van het onderzoek is om wetenschappelijk verantwoorde feiten aan te dragen die de effectiviteit kunnen bevestigen van verschillende substanties en hun adequate dosering bij de behandeling van opiaatafhankelijkheid, en in combinatie met deze substanties de psychosociale begeleidingen en additieven. De gebruikte techniek om deze doelstelling te bereiken is de meta-analyse. Uit de verzamelde studies die voldoen aan de methodologische vormvereisten kan de meta-analyse bewijzen putten die deze studies afzonderlijk niet kunnen bieden.

Alvorens de bekomen resultaten te bespreken worden verschillende aspecten van de afhankelijkheidsproblematiek besproken.

De verspreiding van de opiaat afhankelijkheid in België en Europa blijft een cruciale vraag. De prevalentie van opiaatafhankelijkheid in België zou zich situeren rond een half procent zonder dat dit met zekerheid geweten is. Dit prevalentiecijfer plaatst ons land in de Europese middelmaat voor zover de cijfers van de andere landen betrouwbaar zijn.

Het is vooral sinds de Aids-epidemie in de jaren '80 dat men zowel in Europa als in de wereld verschillende stoffen is gaan aanwenden in een specifieke behandelingsfase van verslaafde patiënten die farmacologisch van dezelfde familie zijn als heroïne. Daarbij was de eerste bekommernis schade te beperken: het voorkomen van besmettingen langs intraveneuze weg met ernstige ziektes als Aids, hepatitis B en C of ook nog tuberculose.

Het valt op dat er in de verschillende landen een grote verscheidenheid heerst in deze benaderingswijze zowel in termen van toegankelijkheid van deze behandelvorm als van de gebruikte stoffen (methadon, burprenorfine, LAAM, diacethylmorphine, morfine, codeïne, dexromoramide, suboxone, enz.), de dosages, de duur en de doelstelling van de behandelingen.

¹ Is de bestudeerde substantie beter dan een controleprocedure ?

² Welke dosis van de substantie is effectief ?

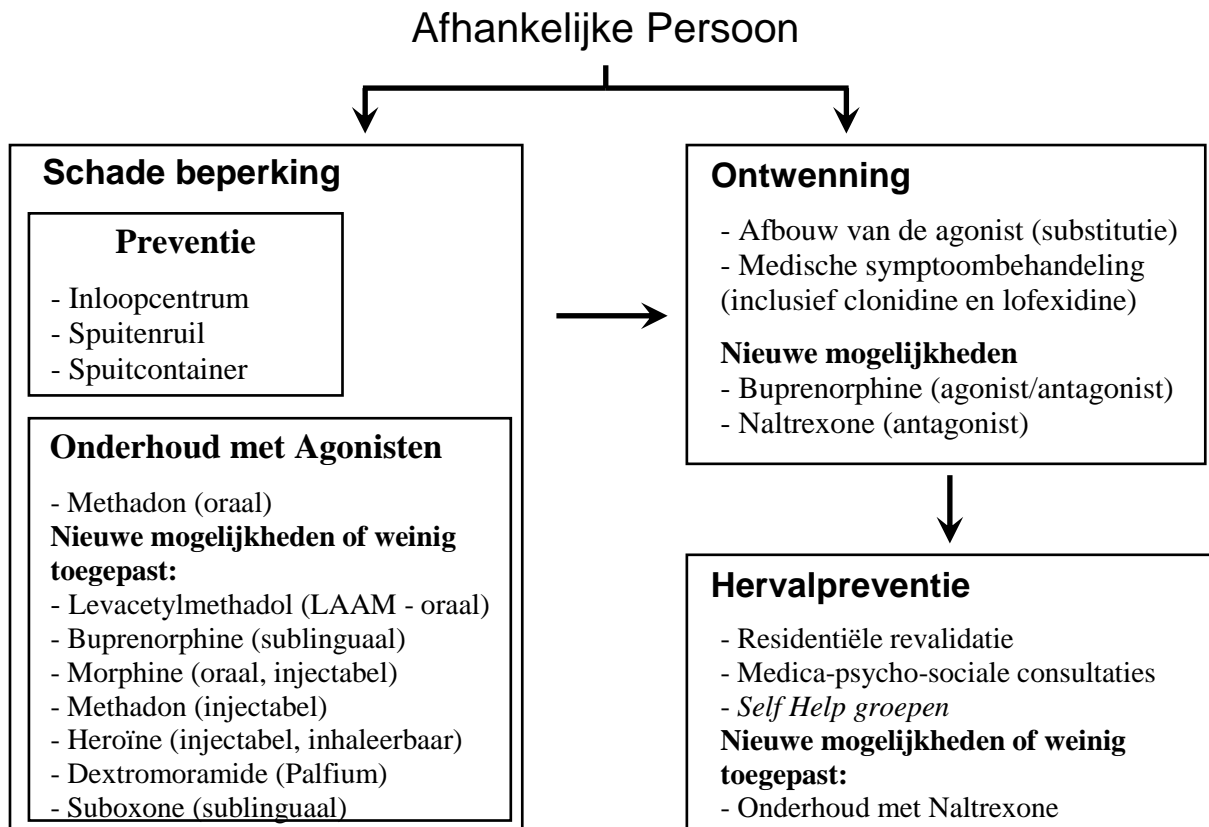
Samenvattende tabel enkel voor de situatie van Methadon.

Land	Indicatiestellings Criteria	Begin Dosis	Maximale dosis	Injecteerbare Methadon	Methadon (take-home)	Verstrekker van Methadon
Duitsland	Opiaatafhankelijkheid ICD-10, DSM4 met het oog op abstinentie		3 000 mg/maand		Na stabilisering	Gespecialiseerde Centra
Australië				Ja maar in discussie		
Oostenrijk						Huisarts
België	> 18 jaar, opiaatafhankelijk sinds minstens 1 jaar	30 à 40 mg/dag		Nee		Elke Arts
Canada					Na stabilisering	
Denemarken	Opiaatafhankelijkheid ICD-10		120 mg/dag			Artsen openbare dienst
Spanje	Opiaatafhankelijkheid	60 mg/dag		Zeer weinig gebruikt	Ja	Gespecialiseerde centra
Finland	> 20 jaar, > 4 jaar aan heroïne en meerdere mislukte ontwenningsoogingen		270 mg/dag		Indien actief betrokken, max 7d.	Ziekenhuizen
Frankrijk	Opiaatafhankelijkheid ICD-10 of DSM-IV			Nee	Nee	Enkel beschikbaar in gespecialiseerde centra
Griekenland	> 22 jaar, dagelijks gebruik, mislukte ontwenningsoogingen, geen ernstige psychopathologie, met voorrang voor seropositieve patiënten of lijdend aan AIDS, zwangere vrouwen.			Nee		Gespecialiseerde centra
Ierland	> 18 ans, Opiaatafhankelijkheid (ICD-10), > 1j. i.v. heroïnegebruik, met voorrang voor seropositieve patiënten of lijdend aan AIDS, zwangere vrouwen.	Gemiddeld 55 mg/dag		Nee		Aalgemeen geneeskundige, gespecialiseerde centra, en aangesloten klinieken.
Italië	Niet vermeld		Vrij	Nee		Artsen die samenwerken met gespecialiseerde klinieken.
Nederland	> 6 maand Opiaatafhankelijkheid					Elke arts
Portugal	> 18 jaar, seropositieve patiënten zwangere vrouwen, belangrijke antecedenten van afhankelijkheid, mislukte ontwenningsoogingen, en ernstige psychopathologie	Geen minimum dosering	Geen maximum dosering	Nee		Gespecialiseerde centra
Verenigd Koninkrijk	Niet vermeld	10 à 40 mg/dag	60 à 120 mg/dag	Soms	Ja	Algemeen geneeskundigen Gespecialiseerde centra
USA	Niet vermeld	40 mg/dag	80 à 100 mg/dag			Gespecialiseerde centra

Guidelines en aanbevelingen bij de onderhoudsbehandelingen met methadon in 16 landen

(Afgeleid van Van Beusekom & Iguchi, 2001)

Sinds enige tijd wordt afhankelijkheid van een psychotrope stof beschouwd als een chronische ziekte van het centrale zenuwstelsel. Zoals bij veel pathologieën met neurobiologische etiologie is de behandeling complex omdat ze diverse levenssferen van de patiënt omvat (somatisch, psychisch en sociaal). Bijgevolg dient de behandeling te worden uitgevoerd in een netwerk van gespecialiseerde behandelaars. Zoals hoger vermeld beperkt de behandeling zich niet meer tot het bereiken van de abstinentie, of het beheer daarvan, maar omvat zij ook de voorafgaande substitutie- of onderhoudsbehandelingen. De volgende figuur resumeert de actuele benadering in de verschillende verzorgingsfasen.



Alvorens de efficiëntie en de effectiviteit van de substitutieve stoffen te bekijken is het nodig de verwarring uit de wereld te helpen die bestaat tussen ‘substitutie’ en ‘onderhoud’ als fasen in de behandeling van de ziekte. Het voornaamste doel van een onderhoudsbehandeling is de patiënt een product te geven verwant aan heroïne om elk symptoom van ontwennen te voorkomen zodat deze, met de hulp en de steun van het verzorgend team, een acceptabel niveau van leven kan terugvinden voorafgaand aan de fase van de ontwenning. De substitutie van opiaten wordt gezien als een ontwenningstechniek in de behandeling van afhankelijkheid. Het beoogde doel is het zo snel mogelijk verminderen van de inname van de substantie om uiteindelijk helemaal te stoppen.

De meta-analyse werd in het begin van de jaren '80 uitgevonden door onderzoekers in het domein van de psychologie en de pedagogische wetenschappen. Deze methodiek poogt de resultaten van verschillende klinische studies te combineren in een gekwantificeerde en herhaalbare synthese. (Cucherat, 1997). De meta-analytische techniek bestaat er eerst in om zoveel mogelijk studies over een bepaald onderwerp te verzamelen en deze te selecteren volgens strikte criteria. De meta-analyse is een systematische en gekwantificeerde synthese. Zij is systematisch want ze past de omvattende analyse toe op alle gepubliceerde en niet-gepubliceerde klinische studies. Zij is kwantitatief want ze past een statistische berekening toe die een precieze schatting maakt van de omvang van het effect van de behandeling. De belangrijkste meerwaarde zit in het groot aantal proefpersonen dat uit al deze studies in de vergelijking wordt betrokken waardoor er soms verschillende resultaten te voorschijn komen dan in de kleine meer verspreide studies.

De klinische studies worden geselecteerd als ze voldoen aan de criteria van de ‘Randomized Clinical Trials’ RCT. Het zijn dat soort praktijktests die de hoogste mate van wetenschappelijke bewijsvoering voorstellen. Het komt erop neer dat patiënten met een gelijke problematiek bij toeval worden toegevoegd aan de behandelgroep, die het te onderzoeken product krijgt, of aan de controlegroep die een andere behandeling krijgt of een dosering van het product dat als niet werkzaam wordt beschouwd of een placebo.

2. Onderzoeksmethodologie.

De gegevens voor deze studie werden verzameld gebruik makend van verschillende databases: MEDLINE, PSYCHinfo, EMBASE, en de Cochrane Library, in oktober 2004 en mei 2005. Met de niet gepubliceerde literatuur werd geen rekening gehouden. Na gebruik te maken van selectiecriteria (zie verder) werden er 43 studies³ overgehouden (van de 63) binnen de 3 thema's: De stoffen (28 studies)⁴, de bijkomende psychosociale behandelingen (11 studies), de aanvullende farmacologische behandelingen (4 studies).

Selectiecriteria voor de studies:

- Het onderzoek moet slaan op proefpersonen die afhankelijk zijn van heroïne volgens erkende criteria (DSM-IV of ICD-10)
- Het moeten gecontroleerde gerandomiseerde klinische onderzoeken zijn of vergelijkende studies van opiaatmoleculen.
- Bij de psychosociale behandelingen moesten de studies minstens één behandeling bevatten op basis van opiaten en/of een psychologische behandeling, niet gespecificeerd.
- Gepubliceerd na 1980.
- Voor de aanvullende behandelingen moesten de protocollen een medicament vermelden dat aanvullend was bij de therapeutische opiaten vergeleken met dezelfde substitutiebehandelingen plus een placebo.

Bij de stoffen werden er 3 substanties gevonden die in voldoende studies voorkwamen zodat een meta-analyse gebruikt kon worden. Deze substanties die de plaats konden innemen van de straatheroïne worden als agonisten en agonisten/antagonisten beschouwd, in zoverre dat ze een fysiologische reactie uitlokten, geheel of gedeeltelijk de actie van de specifieke neurotransmitter imiterend.

De agonisten zijn: methadon, LAAM (methadon in 'retard'-vorm), diacetylmorfine⁵ en de agonist/antagonist is buprenorfine.

De efficiëntie en effectiviteit werden geanalyseerd volgens twee variabelen: de retentie in therapie en de abstinentie van straatheroïne ('bij'-gebruik).

De effectiviteitsanalyse vergelijkt de substanties met de controleprocedures. Volgende tabel geeft hiervan het detail.

Type van controle	Bestudeerde Substantie(s)	Studie
placebo	buprenorfine	Fudala et al. (2003)
placebo	methadon, buprenorfine	Johnson et al. (1995)
placebo	buprenorfine	Krook et al. (2002)
wachlijst	methadon	Dolan et al. (2002)
wachlijst	methadon	Yancovitz et al. (1991)
abstinentie	methadon	D'ippoliti et al. (1998)
abstinentie	methadon	Strain et al. (1993)
1mg buprenorfine	methadon, buprenorfine	Ahmadi et al. (2003)
1mg buprenorfine	buprenorfine	Ling et al. (1998)

De efficiëntie analyse bestudeert de effectiviteit van de ideale dosering. Om deze benadering te kunnen standaardiseren werd de dosering van elk van de moleculen gedichotomiseerd in hoge en lage doseringen. Deze verdeling gebeurde volgens criteria uit wetenschappelijk referentie literatuur.

³ De geselecteerde studies worden voorgesteld in paragraaf 6 pagina 8.

⁴ De studies over diacetylmorfine-heroïne uitgezonderd, want deze laatste is reeds eerder geëvalueerd geworden (Ansseau et al., 2005)

⁵ Hier niet gedetailleerd, zie vorige voetnoot.

Substantie	Lage dosis	Hoge dosis
Methadon	10 – 59 mg/dag	> 59 mg/ dag
buprenorfine	2 – 7 mg/ dag	> 7 mg/ dag
LAAM	10 – 60 mg/ dag	> 60 mg/ dag

Werden beschouwd als placebocondities de posologiën nog lager dan de lage dosissen.

Omdat er blijkbaar verschillende tradities zijn in de wijze waarop deze behandelingen worden georganiseerd werd het effect daarvan nagegaan door een variabele toe te voegen met de oorsprong van de studie. Deze originele invalshoek bij de analyse heeft de studies gecategoriseerd in studies van Noord Amerikaanse oorsprong versus andere.

Anderzijds werden er grote verschillen in behandelduur gemeten in de 28 geselecteerde klinische onderzoeken, van 2 tot 64 weken. Deze variatie zou de vergelijkingen kunnen verstoren zowel bij de effectiviteit als bij de efficiëntie. Daarom werd een bijkomende analyse gehouden die hiermee rekening hield. De onderliggende vraag was welke substantie efficiënt zou zijn, of het meest efficiënt, en met welke dosis bij aanvang en tijdens de behandeling? Het compromis tussen klinische en statistische overwegingen in het licht van de beschikbare resultaten heeft de studies in twee groepen onderverdeeld: studies met een duur lager of gelijk aan 5 maanden en studies met een langere duur.

Alle gerealiseerde meta-analyses werden voorafgegaan van een onderzoek naar de publicatie bias die de waarde van de meta-analyse zou kunnen hypothekeren. De publicatiebias kan gevonden worden dankzij de analyse volgens de ‘funnelplot’ methode van Egger & al. (1997).

3. Resultaten.

Geen enkele van de gerealiseerde meta-analyses waren onderhevig aan het publicatiebias.

De resultaten in termen van effectiviteit, substantie per substantie, worden eerst gepresenteerd vanuit de optiek van retentie en abstinentie. Op dezelfde manier worden de resultaten beschreven in termen van aangewezen dosering.

Methadon is meer effectief dan een controleprocedure zowel om patiënten in het zorgsysteem te houden (retentie) als om hen abtinent te houden van straatheroïne (abstinentie).

De hoge dosissen (> 60mg/dag) zijn meer effectief dan lagere doseringen zowel voor de retentie als de abstinentie. Hetzelfde kan gezegd worden over Buprenorfine waar de hoge doseringen deze zijn boven de 7 mg/dag. Het is spijtig genoeg niet mogelijk geweest een meta-analyse uit te voeren voor LAAM. De zoektocht in de literatuur over deze molecule heeft geen enkele klinische studie op geleverd die voldeed aan de inclusiecriteria waarbij LAAM werd vergeleken met een placebo. Enkel de efficiëntie werd gemeten en de maximale effectiviteit bleek bij doseringen hoger dan 60 mg.

Vervolgens werden de producten met elkaar vergeleken. Samenvattend blijkt methadon beter te zijn dan buprenorfine in termen van retentie terwijl beide producten ongeveer gelijk scoren voor abstinentie met een klein voordeel voor buprenorfine. Methadon en LAAM zijn even effectief zowel voor retentie als voor abstinentie. Er bestaat geen vergelijkende studie voor buprenorfine met LAAM omdat beide producten op andere momenten beschikbaar kwamen.

Uit de analyse van de resultaatsbeïnvloedende factoren zoals de geografische herkomst van de studies of de duurtijd ervan bleek dat deze de conclusies niet zouden veranderen.

Tenslotte kon er geen statistisch significant resultaat gevonden worden bij de vergelijking van de psychosociale behandelingen, wat verklaard kan worden door de beperkte duurtijd van deze protocollen die 3 tot 6 maanden betrof.

In dezelfde optiek stelde de studie de analyse voor van de behandelingen met additieven. Er werden geen globaal gunstige effecten voor deze laatste gevonden. In beide gevallen hadden het beperkt aantal studies meer dan waarschijnlijk voor gevolg dat er geen resultaten werden gevonden.

4. Conclusies

Product	Effectiviteit	Efficientie
Methadon	Ja	> 60 mg/dag
Buprenorphine	Ja	> 7 mg/dag
LAAM	N/A	> 60 mg/dag

Ook de meta-analyse heeft aangetoond dat om het even welke agonist betere resultaten opleverde op de twee variabelen (retentie en abstinentie) en dat het succes dosis afhankelijk was. Desalniettemin laat de korte duur, meer dan 95% van de studies duurden niet langer dan een jaar, niet toe om conclusies te trekken over de effectiviteit op de lange termijn van deze behandelingen die soms meerdere jaren duren.

Het valt te betreuren dat we niet de mogelijkheid hebben gehad om analyses te doen op andere pertinente variabelen zoals het geslacht. Een recente studie van Jones et al. (2005) suggereert dat methadon in vergelijking met buprenorfine meer effect heeft op de retentie bij mannen dan bij vrouwen : vrouwen met buprenorfine zouden statistisch minder straatheroïne consumeren dan vrouwen met methadon, en mannen zouden minder opiaten gebruiken als ze behandeld worden met LAAM dan met buprenorfine.

Naar de toekomst toe zou het nuttig zijn dat de studies betere gedocumenteerd zouden worden zodat we ook andere elementen in rekening kunnen brengen zoals : de frequentie van aanwezigheid van de cliënten week na week, het bestaan van psychiatrische co-morbiditeit, etc. Nieuwe studies die zich richten op bijkomende behandelingen of supplementaire psychotherapie zijn een goed begin.

Tenslotte dient opgemerkt dat de meta-analyse weliswaar de analyse krachtiger maakt maar tegelijk fijnere vergelijkingen onmogelijk maakt. Zo is het technisch niet mogelijk om het effect te onderzoeken van een combinatie van storende factoren.

5. Aanbevelingen

Deze situeren zich op tweeërlei vlak rondom het Koninklijk Besluit van maart 2004.

In eerste instantie dient de universitaire basisopleiding en de voortgezette opleidingen rekening te houden met de complexiteit van de verslaving als ziekte.

De tweede aanbeveling betreft de substanties die als effectief en efficiënt beschouwd kunnen worden in deze fase van de behandeling. Vermits de resultaten een hoge effectiviteit aantonen van de verschillende onderzochte farmacologische agentia en een verhoogde efficiëntie bij hogere doseringen is het aannemelijk dat voor substitutiebehandelingen, zowel vanuit een onderhouds optiek, als voor substitutie, alle farmacologische oplossingen voor handen zouden moeten zijn in een medische context gedefinieerd door gevormde en gespecialiseerde artsen: zeker methadon en buprenorfine, maar waarom ook geen LAAM, diacetylmorfine, suboxone of andere farmaca in de toekomst.

6. Overzicht van de SUBST-OP studies: effectiviteit en efficiëntie

Studie	Land	Behandeling	Dosage (mg)	Duur	N	Outcome	Significantie
Ahmadi et al. (2003)	Iran	Methadon Buprenorphine Buprenorphine Controle	30 8 3	18 weken	41 41 41 41	Retentie	M > Controle B 8 > Controle B 8 > B 3
D'Ippoliti et al. (1998)	Italië	Methadon Controle	44	24 weken	731 566	Retentie	M > Controle
Dolan et al. (2002)	Australië	Methadon Controle	60	24 weken	129 124	Abstinentie	M > Controle
Eder et al. (1998)	Oostenrijk	Methadon Buprenorphine	66 7	24 weken	16 18	Abstinentie	B > M
Eisenberg et al. (1997)	Verenigde Staten	LAAM LAAM LAAM	113 57 28	17 weken	62 59 59	Retentie Abstinentie	- L 113 > L 28
Fisher et al. (1999)	Oostenrijk	Methadon Buprenorphine	63 7	24 weken	31 29	Retentie Abstinentie	M > B M > B
Freedman et al. (1981)	Verenigde Staten	Methadon LAAM	26 14	52 weken	24 24	Retentie Abstinentie	- -
Fudala et al. (2003)	Verenigde Staten	Buprenorphine Controle	16	4 weken	105 109	Retentie Abstinentie	B > Controle B > Controle
Johnson et al. (1992)	Verenigde Staten	Methadon Methadon Buprenorphine	60 20 8	17 weken	54 55 53	Retentie Abstinentie	B > M 20 -
Johnson et al. (1995)	Verenigde Staten	Buprenorphine Buprenorphine Controle	8 2	2 weken	30 60 60	Retentie Abstinentie	- -
Johnson et al. (2000)	Verenigde Staten	Methadon Methadon Buprenorphine ⁶ LAAM	80 20 24 100	17 weken	55 55 55 55	Retentie Abstinentie	L > M 20 M 80 > L M 80 > M 20 L > M 20
Karp-Gelernter et al. (1982)	Verenigde Staten	Methadon LAAM	Non communiqué	40 weken	46 49	Retentie Abstinentie	- -
Kosten et al. (1993)	Verenigde Staten	Methadon Methadon Buprenorphine Buprenorphine	65 35 6 2	24 weken	35 34 28 28	Retentie Abstinentie	M 35 > B 6 -
Krook et al. (2002)	Noorwegen	Buprenorphine Controle	16	12 weken	55 51	Retentie	B 16 > Controle
Ling et al. (1996)	Verenigde Staten	Methadon Methadon Buprenorphine	80 30 8	52 weken	75 75 75	Retentie Abstinentie	- -
Ling et al. (1998)	Verenigde Staten	Buprenorphine Buprenorphine Buprenorphine Controle	16 8 4	16 weken	181 188 182 185	Retentie Abstinentie	B 16 > Controle B 8 > Controle B 4 > Controle B 16 > Controle B 8 > Controle B 4 > Controle
Marcovici et al. (1981)	Verenigde Staten	Methadon LAAM	46 51	40 weken	52 78	Retentie	-
Mattick et al. (2003)	Australië	Methadon Buprenorphine	45 8	13 weken	205 200	Retentie Abstinentie	- -
Pani et al. (2000)	Italië	Methadon Buprenorphine	60 8	24 weken	34 38	Retentie Abstinentie	- -
Petitjean et al. (2001)	Zwitserland	Methadon Buprenorphine	70 10	58 weken	31 27	Retentie Abstinentie	M > B -
Schottenfeld et al. (1997)	Verenigde Staten	Methadon Methadon Buprenorphine Buprenorphine	65 20 12 4	24 weken	28 30 29 29	Retentie Abstinentie	M 65 > B 4 -
Strain et al. (1993)	Verenigde Staten	Methadon Methadon Controle	50 20	20 weken	84 82 81	Retentie Abstinentie	M 50 > Controle M 20 > Controle M 50 > Controle

⁶ De dosage door de auteurs gebruikt varieerde tussen 16 à 32 mg buprenorfine, wat het dubbel is van de « hoge dosering » van deze meta-analyse, het is daarom dat deze studie niet werd weerhouden.

Studie	LAnd	Behandeling	Dosage (mg)	Duur	N	Outcome	Significantie
Strain et al. (a) (1994)	Verenigde Staten	Méthadone	67	16 weken	27	Retentie	-
		Buprenorphine	11		24	Abstinentie	-
Strain et al (b) (1994)	Verenigde Staten	Methadon	54	16 weken	80	Retentie	-
		Buprenorphine	9		84	Abstinentie	-
Strain et al. (1999)	Verenigde Staten	Methadon	90	40 weken	97	Retentie	-
		Methadon	45		95	Abstinentie	-
Uehlinger et al. (1998)	Zwitserland	Methadon	70	6 weken	31	Retentie	M > B
		Buprenorphine	10		27	Abstinentie	-
White et al. (2002)	Australie	Methadon	76	12 weken	32	Abstinentie	-
		LAAM	82		30		
Yancovitz et al. (1991)	Verenigde Staten	Methadon	80	64 weken (onderhoud)	147	onderhoud	M > Controle
		Controle		4 weken (abstinentie)	148	Abstinentie	M > Controle

7. Bibliografie

- Ahmadi, J. A. (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependant outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 24, 217-220.
- Ansseau, M., Gustin, F., Hodiaumont, F., Lemaître, A., Lo Bue, S., Lorant, V., Portet, M. I., Reggers, J., Tyberghein, M. & Van Deun, P. (2005). Délivrance d'héroïne sous contrôle médicale : étude de faisabilité et de suivi (DHCo), Academia Press, Gent.
- Cucherat, M., Boissel, J. P. & Leizorovicz, A. (1997). *La méta-analyse des essais thérapeutiques* (1 ed.). Paris : Masson.
- D'Ippoliti, D., Davoli, M., Perucci, C. A., Pasqualini, F. & Bargagli, A. M. (1998). Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug and Alcohol Dependence*, 52, 167-171.
- Dolan, K., Shearer, J., White, B. & Wodak, A. (2002). A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment in NSW prisons. *NDARC Technical Report N° 155*.
- Eder, H., Fischer, G., Gombas, W., Jagsch, R., Stuhlinger, G., & Kasper, S. (1998). Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. *Eur Addict Res*, 4 Suppl 1, 3-7.
- Egger, M., Smirh, G. D., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *American Medicine Journal*, 315, 629-634.
- Eissenberg, T., Bigelow, G. E., Strain, E. C., Walsh, S. L., Brooner, R. K., Stitzer, M. L., & Johnson, R. E. (1997). Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence. A randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 277, 1945-1951.
- Fischer, G., Gombas, W., Eder, H., Jagsch, R., Peterzell, A., Stuhlinger, G., Pezawas, L., Aschauer, H. N., & Kasper, S. (1999). Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction*, 94, 1337-1347.
- Freedman, R. R. & Czerko, G. (1981). A comparison of thrice weekly LAAM and daily methadone in employed heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 8, 215-222.
- Fudala, P. J., Bridge, T. P., Herbert, S., Williford, W. O., Chiang, C. N., Jones, K., Collins, J., Raisch, D., Casadonte, P., Goldsmith, R. J., Ling, W., Malkeker, U., McNicholas, L., Renner, J., Stine, S., & Tusek, D. (2003). Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med*, 349, 949-958.
- Johnson, R. E., Jaffe, J. H., & Fudala, P. J. (1992). A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 267, 2750-2755.
- Johnson, R. E., Eissenberg, T., Stitzer, M. L., Strain, E. C., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1995). A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*, 40, 17-25.
- Johnson, R. E., Chutuape, M. A., Strain, E. C., Walsh, S. L., Stitzer, M. L., & Bigelow, G. E. (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*, 343, 1290-1297.
- Jones, H. E., Fitzgerald, H., & Johnson, R. E. (2005). Males and females differ in response to opioid agonist medications. *Am J Addict*, 14, 223-233.
- Karp-Gelernter, E., Savage, C., & McCabe, O. L. (1982). Evaluation of clinic attendance schedules for LAAM and methadone: a controlled study. *Int J Addict*, 17, 805-813.
- Kosten, T. R., Schottenfeld, R., Ziedonis, D., & Falcioni, J. (1993). Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis*, 181, 358-364.
- Krook, A. L., Brors, O., Dahlberg, J., Groff, K., Magnus, P., Roysamb, E., & Waal, H. (2002). A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction*, 97, 533-542.
- Ling, W., Wesson, D. R., Charuvastra, C., & Klett, C. J. (1996). A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 401-407.
- Ling, W., Charuvastra, C., Collins, J. F., Batki, S., Brown, L. S., Jr., Kintaudi, P., Wesson, D. R., McNicholas, L., & Tusek et, a. (1998). Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*, 93, 475-486.
- Marcovici, M., O'Brien, C. P., McLellan, A. T., & Kacian, J. (1981). A clinical, controlled study of l-alpha-acetylmethadol in the treatment of narcotic addiction. *Am J Psychiatry*, 138, 234-236.
- Mattick, R. P., Ali, R., White, J. M., O'Brien, S., Wolk, S., & Danz, C. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction*, 98, 441-452.
- Pani, P. P., Maremmi, I., Pirastu, R., Tagliamonte, A., & Gessa, G. L. (2000). Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*, 60, 39-50.
- Petitjean, S., Stohler, R., Deglon, J. J., Livoti, S., Waldvogel, D., Uehlinger, C., & Ladewig, D. (2001). Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug Alcohol Depend*, 62, 97-104.
- Reggers, J. & Ansseau, M. (2000). Recommandations pour le traitement des toxicomanes aux opiacés. *Revue Médicale de Liège*, 55, 409-416.
- Schottenfeld, R. S., Pakes, J. R., Oliveto, A., Ziedonis, D., & Kosten, T. R. (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 713-720.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1993). Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med*, 119, 23-27.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1994). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)*, 116, 401-406.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry*, 151, 1025-1030.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1996). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: self-reports, urinalysis, and addiction severity index. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 16, 58-67.
- Uehlinger, C., Deglon, J., Livoti, S., Petitjean, S., Waldvogel, D., & Ladewig, D. (1998). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Swiss multicentre study. *Eur Addict Res*, 4 Suppl 1, 13-18.
- Van Beusekom, I. & Iguchi M. (2001). A Review of Recent Advances in Knowledge About Methadone Maintenance Treatment. Retrieved November 2004 From : <http://www.rand.org/publications/MR/MR1396/index.html>.
- White, J. M., Danz, C., Kneebone, J., La Vincente, S. F., Newcombe, D. A. L., & Ali, R. L. (2002). Relationship between LAAM-methadone preference and treatment outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 66, 295-301.
- Yancovitz SR, Des Jarlais DC, Peyser NP, Drew E, Friedmann P, Trigg HL, Robinson JW. (1991). A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Public Health*, 81,1185-91.