

Buprenorfin og metadon til opiatavhengige – en randomisert studie

Sammendrag

Bakgrunn. Metadonstøttet rehabilitering ved opiatavhengighet ble godkjent i 1998, buprenorfin i 2000.

Materiale og metode. 50 pasienter, i alderen 27–44 år, som tilfredsstilte de norske inntakskriteriene, ble randomisert til metadon (n = 25) og buprenorfin (n = 25). Pasientene fikk enten en fast dose sublingval buprenorfin 16 mg eller individuelt tilpasset mengde metadon i solbærsaft, i 26 uker. Inntakene ble overvåket. Alle fikk i tillegg et rehabiliteringsprogram. Retensjon i behandling, risikofølelse, rusmestring (selvopplevd og urinkontroll), samt fysisk og psykisk helse ble undersøkt med spørreskjemaer og laboratorieprøver.

Resultater. Både høydosert buprenorfin og metadon var velegnet. Det var signifikant større bortfall i buprenorfingruppen, både målt med retensjonsrate (36 % mot 85 %, $p < 0,0005$) og ved antall dager under behandling (114 mot 167, $p < 0,001$). Det var en signifikant lavere andel opiatpositive (20 % mot 24 %, $p < 0,01$) og cannabispositive (33 % mot 45 %, $p < 0,001$) urinprøver i metadongruppen. Metadongruppen kom også best ut når det gjaldt risikofølelse (bruk av sprøyter) og bedring i psykisk helse. Bare buprenorfin gav signifikant bedring i fysisk helse.

Fortolkning. For eldre, slitne opiatavhengige med lang sykehistorie, stor komorbiditet og mislykket medikamentfri behandling synes metadon å være mest velegnet. Dersom metadon ikke kan brukes pga. bivirkninger eller dårlig effekt, er buprenorfin et godt alternativ.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Øistein Kristensen

oistein.kristensen@sshf.no

Olav Espegren

Reidun Åsland

Else Jakobsen

Øystein Lie

Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling

Sørlandet sykehus

4632 Kristiansand

Stephen Seiler

Institutt for helse og idrett

Høgskolen i Agder

4604 Kristiansand

Da metadonstøttet rehabilitering for opiatavhengige ble gjort landsdekkende i 1998, manglet det ikke på advarsler både av politisk og faglig art. Hermstad og medarbeidere (1) viste at kunnskapsgrunnlaget for slik behandling var svak. Studier som kunne påvise en eventuell bedring i fysisk og psykisk helse, endret risikofølelse og redusert kriminalitet, ble etterspurt.

I 2000 ble også høydose buprenorfin godkjent for samme indikasjon. En oversiktsartikkel om stoffets farmakologi er tidligere publisert i Tidsskriftet (2). Buprenorfin er en partiell agonist med minskende effekt i høyere doseringer, mens metadon er en full agonist med tilnærmet lineær dose-responskurve. I praksis betyr dette at buprenorfin er mindre toksisk enn metadon ved høye doser. Teoretisk skulle buprenorfin være spesielt egnet til vedlikeholdsbehandling fordi det generelt gir en mer avdempet klinisk effekt og er tryggere i bruk (3).

Utpørving av buprenorfin ble i Norge lagt til tre sentre: Oslo, Bergen og Kristiansand. Oslo-undersøkelsen viste at medikamentet var mer effektivt enn placebo (4). Farmakologiske forskjeller i buprenorfins favør tilsier at det bør foretas sammenliknende studier med metadon. Tidligere komparative studier har vært karakterisert av for lave, ikke-optimale doser buprenorfin (2–8 mg), kort observasjonstid (4–16 uker) og dårlig beskrevet pasientutvalg (5–10). Validerede sosiale funksjonsmål har manglet, og tilpassing til norske forhold er ikke systematisk undersøkt.

Hensikten med undersøkelsen i Kristiansand 1999–2001 var å få svar på spørsmålet: Hvilket medikament, metadon eller buprenorfin, er mest velegnet for eldre, tungt opiatavhengige pasienter, forutsatt ekvivalent høydosebehandling over tid? Studien

ble godkjent av regional etisk komité og Statens legemiddelverk. Skriftlig informert samtykke ble innhentet fra samtlige pasienter.

Materiale og metode

Vi inkluderte 50 pasienter med diagnosen ICD-10 F11.2: Opiatavhengighet. Alle var godkjent for medikamentassistert rehabilitering, men behandlingen var ikke igangsatt. Inklusjonskriteriene var alder over 25 år, minst ti år veldokumentert intravenøst opiatmisbruk og gjentatte forsøk på medikamentfri behandling uten å lykkes. Eksklusjonskriteriet var graviditet. Før oppstart hadde de fleste fast kvote med opiat fra sin allmennlege (buprenorfin 0,4–3,2 mg/dag eller morfin 200–800 mg/dag). Noen hadde i tillegg kvote på benzodiazepin. Majoriteten misbrukte medikamentene ved å løse dem opp og sette dem intravenøst. Seks pasienter avslø deltagelse og foretrakk fortsatt kvote hos lege. Seks nye pasienter erstattet disse. Før oppstart ble pasientene avgiftet og det ble forlangt at urinprøven var negativ med henblikk på opiater, amfetamin og benzodiazepiner. Fallende verdier for cannabis ble akseptert.

Pasientene ble randomisert til enten buprenorfin eller metadon. Utvalgte egenskaper i de to gruppene fremgår av tabell 1.

Prosedyre

Pasientene i buprenorfingruppen ble innstilt på 16 mg i form av buprenorfin sublingvaltabletter. Metadongruppen ble innstilt individuelt på metadon 80–160 mg (gjennomsnittlig 106 mg) i solbærsaft. Begge gruppene ble behandlet i seks måneder etter oppnådd vedlikeholdsdose. Alle inntak ble gjort under tilsyn. Ingen fikk medikamenter med hjem. Opptrappingen skjedde for halvparten ved poliklinikken, for de resterende enten i avrusingsavdeling eller i fengsel.



Hovedbudskap

- Bruk av høydose buprenorfin og metadon i et rehabiliteringsprogram reduserer heroinbruk og bedrer rusmestring hos opiatavhengige pasienter
- For eldre, tungt opiatavhengige med lang misbrukskarriere, er vedlikeholdsbehandling med metadon fortsatt gullstandard

Det ble brukt tre forskjellige opptrappings-skjemaer, ett for buprenorfin og to for metadon. Pasienter i fengsel hadde oftest vært lengre tid uten heroin, og medikament-dosen ble derfor trappet opp noe langsommere.

Opptrapping til vedlikeholdsdosen for buprenorfin (16 mg) tok 15 dager. Etter en måned med daglig inntak fikk pasientene dobbelt dose på lørdag og ingen på søndag. Etter ytterligere to måneder fikk pasientene dobbelt dose hver annen dag.

For dem i fengsel startet opptrapping med metadon med 20 mg den første dagen og sluttet med 90 mg den 19. dagen. Poliklinisk opptrapping startet med 30 mg og nådde 90 mg etter åtte dager. Deretter skjedde det en individuell tilpassing til vedlikeholdsdose, basert på klinisk undersøkelse og serumkontroll.

Annen behandling

Hver pasient fikk utarbeidet en individuell plan, og det ble avholdt månedlige ansvarsgruppemøter. Samtlige pasienter fulgte et standard rehabiliterings-/habiliteringsprogram. De som ikke var i jobb eller på skole fikk ukentlig en times undervisning med emner som førerkort, bilkjøring, alkohol- og vanedannende medikamenter, illegale stoffer og vedlikeholdsbehandling, hepatitt og annen fysisk sykdom, psykiske lidelser, ernæring, økonomi og nettverk. Pasienter i jobb/skole fikk to timer psykoedukativ gruppeterapi per uke i ti uker. Pasientene fikk videre hjelp til å danne selvhjelpsgruppe (Anonyme metadonbrukere, MA). Pårørende ble invitert to ganger.

Instrumenter

Alle spørreskjemaer/intervjuer ble foretatt før oppstart, etter tre måneder og seks måneder. Dersom pasienten avsluttet før tiden, ble avsluttende intervju foretatt på avslutnings-tidspunktet.

Symptom Check List (SCL-90-R) er et spørreskjema for selvrapporing av psykopatologiske symptomer og problemer (11).

Maudsley Addiction Profile (MAP) er et kort intervjukskjema utarbeidet av Marsden og medarbeidere (12) for å få frem rusmiddelbruk, risikoatferd, fysisk og psykisk helse, samt sosiale aspekter og kriminell atferd.

Visuell analog skala (VAS) med skala 0–10 ble brukt for vurdering av selvpålevd rusmestring (0 = daglig massiv rusing, 10 = ingen rusing). Misbruk av opiater ble vurdert for seg, mens andre rusmidler (amfetamin, benzodiazepiner, cannabis og alkohol) ble vurdert kollektivt.

Analyse av serum- og urinprøvebestemmelser er utført ved Avdeling for legemidler i Trondheim med LC/MS-teknikk. Urinprøver ble tatt under overvåking og undersøkt to ganger per uke for opiater, benzodiazepiner, amfetamin og cannabis, i alt 2 000 prøver. Alle tester positive med henblikk på rusmidler ble inkludert, i tillegg ble avtalte, ikke avlagte prøver også regnet som positive.

Tabell 1 Karakteristikk av 50 pasienter med diagnose ICD-10: F11.2 Opiatavhengighet, randomisert til behandling. Tallene er presentert som gjennomsnitt og standardavvik. Det er ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av variablene

	Metadon (n = 25)	Buprenorfin (n = 25)	Totalt
Kvinner	7	5	12
Menn	18	20	38
Alder, gjennomsnitt (spredning)	36 (26–44)	36 (26–42)	36 (26–44)
<i>Misbruksanamnese</i>			
Alder ved start av intravenøs bruk, år	18 (4,2)	18 (4,8)	18 (4,5)
Alder ved start av heroinbruk, år	18 (4,6)	18 (4,7)	18 (4,6)
År med heroinmisbruk, år	18 (4,3)	18 (4,4)	18 (4,4)
Tidligere kvote med Temgesic eller Dolcontin, antall pasienter	22	20	42
<i>Selvopplevd rusmestring opiater siste 3 md. før inntak, VAS-skåre, 0–10</i>			
	4,3 (3,6)	3,4 (4,8)	4,0 (4,4)
<i>Psykisk symptombelastning, SCL-90-R, global skåre</i>			
	1,03 (0,71)	1,07 (0,84)	1,05 (0,78)
<i>Fysisk helse</i>			
Hepatitt A, antall pasienter	1	1	2
Hepatitt B, antall pasienter	7	5	12
Hepatitt C, antall pasienter	25	23	48
HIV/AIDS	0	0	0
MAP-indeks, 0–40	13,0 (8,5)	13,5 (6,9)	
I lønnet arbeid		1	1
Annen trygdeytelse	16	17	33
Uføretrygd, antall pasienter	9	7	16
I fengsel ved oppstart	3	3	6

Tabell 2 Årsak til avsluttet behandling

	Metadon (n = 25)	Buprenorfin (n = 25)
Fullført 26 uker	21	9
Ikke hentet medisin 4 påfølgende dager	2	4
Utskrevet pga. massiv rusing, juks med urinprøver, salg av medikament	0	2
Frivillig utskrivning (misnøye med medikament, bivirkninger)	1	10
Dødsfall	0	0
Andre grunner	1	0

Tabell 3 Selvpålevd bedring i rusmestring. Forandring i VAS-skåre. Gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Ingen rusing = 10, daglig rusing = 0; positiv forandringsskåre indikerer bedre mesting

	Metadon (n = 25)	Buprenorfin (n = 25)	P-verdi for forskjell
Opiater siste 3 md.	5,2 (4,3–6,1)	5,9 (5,1–6,7)	Ikke signifikant
Andre rusmidler siste 3 md.	1,4 (1,0–1,8)	0,5 (0,1–0,9)	< 0,05

Endepunkter

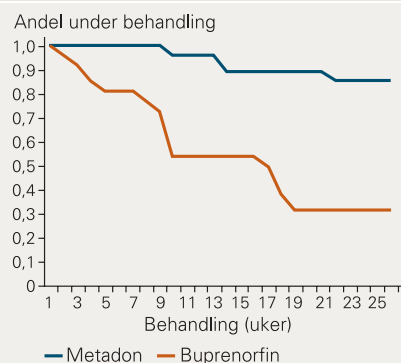
Primære endepunkter var retensjon i behandling, selvpålevd rusmestring og urin-kontroll. Sekundære endepunkter var risikoatferd, fysisk helse og psykisk helse.

Statistikk

Utvalgsstørrelsen på 50 pasienter ble bestemt ut fra tilgjengelig materiale og styrkeberegning. Retensjonsraten, dvs. andel pasienter under behandling, ble analysert ved overlevelsesanalyse, Kaplan-Meier og log-ranktest. Sammenlikning mellom gruppene

for rusmiddelpositive prøver, VAS-skala for selvrapporing og endring i fysisk og psykisk helse, risikoatferd og livskvalitet ble utført med Mann-Whitneys U-test. Behandlingsintensjonsanalyse ble benyttet. For dem som falt ut før fullført løp, brukte vi fremskrivning fra siste observasjon (LOCF-prinsippet). Siste observasjon før frafall ble trukket med til endepunktet. For urinprøvene brukte vi resultatet fra de fire siste testene på opiater og andre rusmidler før frafall, idet vi regnet med at pasientene ikke ville prestere bedre uten behandling.

Figur 1



Kaplan-Meier-urve som viser frafall i behandling med metadon (n = 25) og buprenorfin (n = 25), p < 0,0005 (logranktest)

Resultater

Ingen pasienter døde så lenge de mottok behandling. En pasient omkom i en ikke-rusrelatert ulykke to måneder etter at han hadde valgt å gå ut av behandlingen. Andel pasienter som fortsatt var under behandling i 180-dagersperioden fremgår av figur 1. Bare ni pasienter fullførte i buprenorfingruppen mot 21 i metadongruppen (logranktest, p < 0,0005). Metadonpasientene var gjennomsnittlig i behandling 167 dager mot 114 dager for buprenorfingruppen; differanse 53 dager (95 % konfidensintervall 26–80 dager, p < 0,001). Årsakene til ikke-fullført behandling fremgår av tabell 2.

Pasientene var svært fornøyd med sin bedrede mestring av opiatbruk under behandlingen og skåret ved avslutningen gjennomsnittlig like under 10 som er full rusmestring og ingen rusing. Det var selvopplevd en massiv bedring i forhold til tiden før inntak (p < 0,05), men det var ingen signifikant forskjell mellom buprenorfin- og metadongruppen. Når det gjaldt selvopplevd rusmestring for andre rusmidler var endringen beskjeden. Metadongruppen kom best ut (p < 0,05 (tab 3).

77 % av alle urinprøver var negative med henblikk på heroin og illegale opiater. Det var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i metadons favør for opiater (80 % mot 76 %, p < 0,01) og cannabis. Særlig for cannabis var forskjellen stor; 68 % mot 55 %, p < 0,001. Illegale benzodiazepinbruk var et stort problem i begge grupper, amfetaminbruk noe mindre. Utviklingen over 26-ukersperioden viste en økning i positive urinprøver i begge grupper for opiater og benzodiazepiner, i metadongruppen også for amfetamin. Dette fremgår av figur 2.

Selvrapportert sprøytesetting siste 30 dager, deling av sprøyter og ubeskyttet sex før og etter behandling ble brukt som mål for endring av risikoatferd. Man fant en betydelig reduksjon i bruk av injeksjoner fra gjennomsnittlig 18 dager per måned (95 % KI 13–25) til en dag 95 % KI (0,2–2) for metadongruppen, og til seks dager per måned 95 % KI (1–11) for buprenorfingruppen. Forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant (p < 0,05) og har klinisk betyd-

ning. Sprøytedeling var det lite av. Ubeskyttet sex var fortsatt like utbredt.

Den fysiske helsen var i utgangspunktet meget skrøpelig. Ved bruk av Maudsley Addiction Profiles før/etter helseindeks med initial skåre over 10, fant vi en bedring i begge grupper. Etter stabilisering og god rusmestring er det lettere å få gjort noe med plagene. Bedringen var mest uttalt i buprenorfingruppen (p < 0,05) (fig 3a).

Så man alle pasientene under ett, vurdert med SCL-90-R, ble det ikke registrert noen endring i psykisk helse. Tok vi derimot bare med dem som angav psykiske plager og hadde en Global Symptom Index (GSI)-skåre på over 1,0 ved inntak, fant vi en nominell bedring i begge grupper, men statistisk signifikant (p < 0,05) bare for metadongruppen (fig 3b).

Diskusjon

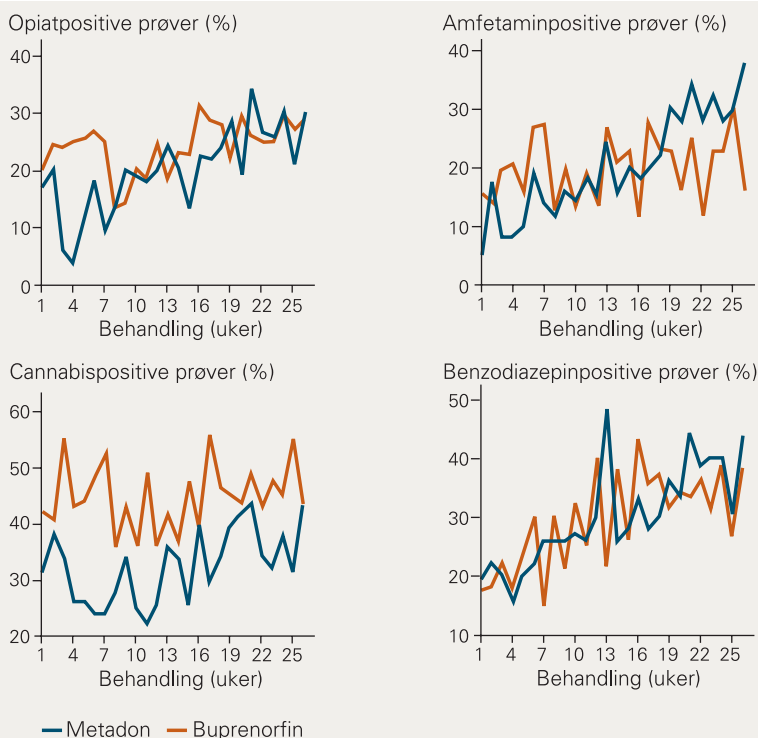
Vi har vist at både høydose buprenorfin og metadon i ekvivalente doser er effektive virkemidler i vedlikeholdsbehandling av opiatavhengighet.

I vårt utvalg med eldre, slitne opiatavhengige med lang sykehistorie, stor komorbiditet og mislykket medikamentfri behandling, synes metadon å være best egnet. Dette gjelder både i forhold til retensjonsgrad, urintesting og risikoatferd. Den mest påfallende forskjellen mellom gruppene var selvvalgt avslutning av behandlingen. Pasienter som avbrøt buprenorfinbehandlingen klaget over fortsatt sug, fortsatt rus effekt av heroin, eller bivirkninger som uro, oppgirethet, hodepine, svette, utslett og søvnproblem. Klage- ne over uro og oppgirethet var i flertall. Det var imidlertid ingen som gav uttrykk for at dosen var for lav, og det var ingen krav om høyere dose. Inntrykket er derfor at flere pasienter var misfornøyd med virkningen av buprenorfin. Det var også noen flere som fusket med urinprøver i buprenorfingruppen og som uteble fra medikamentheating. De som fullførte perioden med buprenorfinbehandling angav at de var stabile, våkne og klare i hodet. Dette ble opplevd positivt. I metadongruppen var det kun to som skrev seg ut selv, en pga. bivirkninger og en fordi han ønsket å leve medikamentfritt.

Internasjonalt er det gjort flere sammenliknende studier, men inklusjonskriteriene varierer fra land til land sammen med dosering, observasjonstid og validerte funksjonsmål (5–10). I Skandinavia er det ikke utført noen. Tre metaanalyser foreligger og konklusjonene har vært at medikamentene ser ut til å være jevnbyrdige, men at metadon kommer noe bedre ut med hensyn til å få pasientene til å bli værende under behandling (13). Vår studie med en retensjonsgrad på 36 % for buprenorfin og 85 % for metadon bekrefter denne oppfatningen.

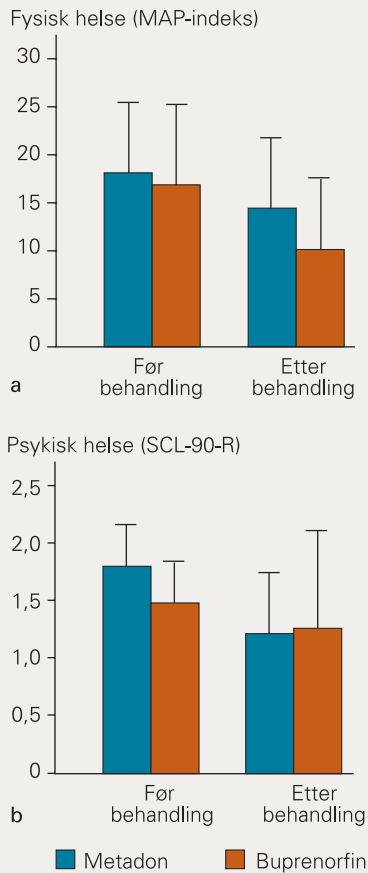
Pasientene i begge grupper rapporterte god rusmestring i forhold til heroin og illegal opiatbruk. Urinprøvene viste likevel et visst misbruk. Det var 80 % opiatnegative

Figur 2



Urinkontroll av pasienter behandlet med metadon og buprenorfin

Figur 3



a) Bedring i fysisk helse (MAP fysisk helseindeks, indeksskåre > 10 ved inntak) etter behandling med metadon ($n = 23$, $p = 0,06$) og buprenorfin ($n = 16$, $p = 0,01$).
 b) Bedring i psykisk helse (SCL-90-R, Global Symptom Index (GSI) $\geq 1,0$ ved inntak) etter behandling med metadon ($n = 10$, $p = 0,04$) og buprenorfin ($n = 14$, $p = 0,11$)

urinprøver i metadongruppen og 76 % i buprenorfingruppen, en forskjell som er signifikant i metadons favør. Resultatet anses som meget bra, tatt i betraktning at også alle avtalte, ikke avlagte prøver er regnet som opiatpositive, samt bruk av LOCF-prinsippet for dem som faller fra, der de fleste hadde positive prøver på tidspunktet for frafall. Pani og medarbeidere (9) hadde for eksempel dårligere resultat med 66 % og 60 % opiatnegative prøver.

Det er beskjeden eller ingen bedring i bruk av andre rusmidler. Selvrappertert er pasientene noe mindre fornøyd, selv om rusmestringen her vurderes gjennomsnittlig til åtte av ti mulige poeng. Urinprøvene viser at 1/5 er positive med henblikk på amfetamin og noe under 1/3 på illegale benzodiazepiner, og at misbruket øker i løpet av studieperioden. Studien viser at verken buprenorfin eller metadon beskytter mot amfetamin- og benzodiazepinmisbruk. Det var en statistisk signifikant forskjell i favør av metadon når det gjaldt cannabispositive urinprøver. Dette kan ha sammenheng med buprenorfinets

aktiviserende egenskap som gjorde at flere hadde søvnproblemer. Det var et gjennomgående trekk at pasientene fortalte at de røykte hasj for å få sove. På dette området er studien viktig. I internasjonal litteratur finnes det svært sjelden undersøkelser som går på cannabismisbruk.

Risikoatferd i form av sprøytesetting bedret seg i begge grupper, men endringen var størst i metadongruppen. Siden mange i buprenorfingruppen fortsatte med sprøytebruk, peker dette på at man bør være forsiktig med å gi doser for hjemmebruk. Kombinasjonspreparatet buprenorfin + nalokson kan redusere dette problemet.

Designen i vår studie kan kritiseres for manglende blinding og manglende placebo-arm. Et dobbeltblindt forsøk med to administrasjonsformer lot seg praktisk sett ikke gjennomføre innenfor våre rammer. En annen innvending er at vi har vurdert fast dose buprenorfin mot en fleksibel dose metadon. Både fast-fleksibel og fleksibel-fleksibel dose er brukt ved internasjonale studier. Valg av fleksibel dose metadon hadde sin sammenheng med at vi i tillegg til klinisk effekt også hadde et anbefalt terapeutisk serumnivå å støtte oss til, når det gjaldt å bestemme dosen. For buprenorfin var dette ikke tilfellet. Ling og medarbeidere (5) hadde slått fast at 8 mg som var den vanligst brukte og sammenliknende dose ikke var optimal, og Caplehorn og medarbeidere (14) mente at 12,5 mg skulle være det ideelle. Dette var imidlertid basert på en alkoholisk oppløsning og ikke på sublingvaltabletter som absorberes dårligere. Buprenorfinløsningen har en biotilgjengelighet på 30–50 %, sublingvaltablettene på 20–40 % (15, 16). Derfor valgte vi 16 mg buprenorfin som fast dose. Denne dosen skulle være tilnærmet lik 106 mg metadon som ble metadongruppens gjennomsnittsverdi (1 mg metadon = 0,15 mg buprenorfin). En viss usikkerhet forblir uavklart i forhold til at noen kan ha hatt behov for høyere dose. Det er av interesse å bestemme referansenivået for serum buprenorfin som støtte for klinisk vurdering.

Konklusjon

I denne åpne, randomiserte studien kom metadonbehandling best ut, både når det gjaldt negativ urintesting, bedring i risikoatferd og bedring i psykisk helse. Selv angav pasientene, både i buprenorfin- og metadongruppen, at rusmestringen var blitt bra. Langt flere pasienter falt imidlertid ut av behandlingen med buprenorfin, og forskjellen var mer uttalt enn i de fleste internasjonale studier. Totalt sett synes høydose metadon fortsatt å være gullstandard i vedlikeholdsbehandling av opiatavhengighet hos eldre, tungt belastede pasienter med lang ruskarriere og høy komorbiditet.

Vi takker Helge Waal for råd under utformingen av manuskriptet. Studien ble finansiert av Sosial- og helsedepartementet.

Oppgitte interessekonflikter: Øistein Kristensen og Olav Espegren har fått dekket deltaking på en internasjonal kongress av Schering-Plough.

Litteratur

- Hermstad R, Johannessen G, Michelsen K. Hvilke effekter har vedlikeholdsbehandling med metadon på rehabilitering av heroinavhengige. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3139–41.
- Bramness JG, Bachs LC, Waal H. Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering av heroinavhengige. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2452–4.
- Nutt DJ. Receptor pharmacology of buprenorphine. Res Clin Forums 1997; 19: 9–16.
- Krook AL, Brørs O, Dahlberg J et al. A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. Addiction 2002; 97: 533–42.
- Ling W, Wesson DR, Charuvastra C et al. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 401–7.
- Eder H, Fischer G, Gombas W et al. Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. Eur Addict Res 1998; 4: 3–7.
- Uehlinger C, Deglon J-J, Livoti S et al. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate dependence. Eur Addict Res 1998; 4: 13–8.
- Johnson RE, Chutuape EA, Strain EC et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 2000; 343: 1290–7.
- Pani PP, Maremann I, Pirastu R et al. Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Depend 2000; 60: 39–50.
- Petitjean S, Stohlen R, Deglon J-J et al. Double blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. Drug Alcohol Depend 2001; 62: 97–104.
- Derogatis LR. SCL-90-R. Administration, scoring and procedure manual. Baltimore: Clinical Psychometric Research, 1992.
- Marsden J, Gossop M, Stewart D et al. The Maudsley addiction profile. A brief instrument for treatment outcome research. Development and user manual. London: National Addiction Centre, 1998.
- Mattick NK, Kimber J, Breen C et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Library, 2003; 1: 1–28.
- Caplehorn JR, McNeil DR, Kleinbaum DG. Clinical policy and retention in methadone maintenance. Int J Addict 1993; 28: 73–89.
- Mendelson J, Upton RA, Everhart ET et al. Bioavailability of sublingual buprenorphine. J Clin Pharmacol 1997; 37: 31–7.
- Schuh KJ, Johanson CE. Pharmacokinetic comparison of the buprenorphine sublingual liquid and tablet. Drug Alcohol Depend 1999; 56: 55–60.