

Methadon-Zusatzdosen : Sinnvolle Intervention bei Opiatcraving?

Autor(en): **Strasser, Johannes / Dürsteler-Macfarland, Kenneth M.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **SuchtMagazin**

Band (Jahr): **32 (2006)**

Heft 1

PDF erstellt am: **16.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-800943>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Methadon-Zusatzdosen: Sinnvolle Intervention bei Opiatcraving?

Einige Argumente sprechen dafür, dass die Verordnung von Extra- bzw. Reservedosen bei methadonsubstituierten PatientInnen trotz adäquater Dosierung Sinn machen kann.

JOHANNES STRASSER, KENNETH M. DÜRSTELER-MACFARLAND*

Dem Opiatcraving, definiert als das bewusste Erleben eines Wunsches, Opiate einzunehmen¹, wird bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Störungen durch Opiate sowie bei der Wiederaufnahme des Opiatkonsums nach Phasen der Abstinenz eine wesentliche Rolle zugeschrieben. Sowohl im DSM-IV («a strong subjective drive to use opiates»)² als auch im ICD-10 («starker Wunsch oder eine Art Zwang, Opiate zu konsumieren»)³ wird Craving denn auch als Leitsymptom bzw. entscheidendes Charakteristikum einer Abhängigkeitsstörung beschrieben. Obschon in der Fachliteratur bis anhin keine Einigkeit darüber besteht, was unter Craving genau zu verstehen sei und wie es am besten operationa-

lisiert werden könne, wird es im Allgemeinen als subjektiver, motivationaler Zustand konzeptualisiert, der für den Substanzkonsum eines Betroffenen mitverantwortlich ist.⁴ Während einige theoretische Ansätze dem Cravingerleben in Bezug auf Rückfälle eine prädiktive Rolle zuschreiben, gehen andere Modelle davon aus, dass zwischen Craving und Substanzkonsum kein direkt kausaler Zusammenhang besteht, dass jedoch das Erleben von Opiatcraving zum anhaltenden Heroinkonsum und gar zum Auftreten von Rückfällen bei abstinenten Drogenabhängigen beiträgt.^{5,6} Im Wesentlichen lassen sich zwei Cravingtheorien unterscheiden, die davon ausgehen, dass das Verlangen nach einer Substanz entweder primär durch konditionierte Entzugssymptome («relief» oder «negative craving»)^{7,8} oder durch die appetitiven, positiven Anreize einer Substanz («reward» oder «positive craving»)^{8,9,10} entsteht. Auch wenn das Craving nach wie vor ein äusserst divergent diskutiertes Phänomen im Bereich der Substanzstörungen verkörpert, dürfte ihm aus klinischer Sicht doch eine zentrale Bedeutung zukommen, wofür etwa die hohen Rückfallquoten von heroinabhängigen Menschen während und nach einer Entzugstherapie sprechen.^{11,12,13} Als bisher wirksamste Strategie in der Reduktion des Opiatcravings hat sich die Methadon-Substitutionsbehandlung^{14,15} erwiesen.

Methadon – ein wirksames Mittel zur Cravingreduktion

Die Substitutionsbehandlung mit Methadon wird heute weltweit angewandt und stellt die häufigste und am umfassendsten evaluierte Pharmakotherapie der Heroinabhängigkeit dar.^{16,17} Die Wirksamkeit von methadongestützten Behandlungen bezüglich der Redukti-

on des Opiatcravings und -konsums selbst als auch des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos wie auch des Delinquenzverhaltens ist durch eine Vielzahl von Studien belegt worden.^{16,17,18,19} Nach nunmehr 40 Jahren Erfahrung mit dieser Therapieform findet sich – zumindest in der wissenschaftlichen Literatur – Einigkeit darüber, dass eine adäquate individuelle Methadon-Dosierung einen wichtigen Prädiktor für eine erfolgreiche Methadon-Substitutionsbehandlung darstellt.^{20,21,22} Dabei hat sich gezeigt, dass die Höhe der täglichen Methadondosis einen wesentlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat.^{18,23,24,25} In experimentellen als auch breit angelegten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durchschnittliche Methadon-Dosen von über 60 – 70 mg/d zu signifikant besseren Therapieergebnissen in der Substitutionsbehandlung führen als niedrigere Tagesdosen.^{26,27,28,29,30} Diese Resultate basieren weitgehend auf Untersuchungen, die unter gut kontrollierten Bedingungen mit konstantem, täglichem Sichtkonsum des Methadons durchgeführt wurden.

Trotz dieser Erkenntnisse ist das Auftreten von Craving bei methadonsubstituierten PatientInnen im Verlauf der Behandlung immer noch ein verbreitetes Problem. So zeigen einige Untersuchungen, dass bei einem Teil der MethadonpatientInnen mit scheinbar adäquater Dosierung insbesondere gegen Ende des 24-stündigen Wirkungsintervalls signifikante Veränderungen im Cravingerleben³¹, im Ausmass der erlebten Entzugssymptomatik und in der Befindlichkeit^{32,33} auftreten können.

Dauern solche Beschwerden über einen längeren Zeitraum an, ist der Erfolg einer Methadonbehandlung massgeblich gefährdet, da möglicherweise der illegale Opiatkonsum nicht nachhaltig reduziert werden kann und das

* Johannes Strasser, Ärztlicher Leiter des Ambulanten Dienstes Sucht und des Zentrums für heroingestützte Behandlung der Universitären Psychiatrischen Kliniken Basel, Wilhelm Klein-Str. 27, 4025 Basel, Tel: 061 325 51 29, Email: hannes.strasser@upkbs.ch
Kenneth M. Dürsteler-MacFarland, Klinischer Psychologe des Ambulanten Dienstes Sucht und des Zentrums für heroingestützte Behandlung der Universitären Psychiatrischen Kliniken Basel, Wilhelm Klein-Str. 27, 4025 Basel, Tel: 061 325 51 25, Email: kenneth.duersteler@upkbs.ch

Risiko für einen Behandlungsabbruch zunimmt. Es gibt Hinweise dafür, dass negative Stimmungen die wahrgenommene Intensität der Entzugssymptomatik verstärken und dadurch das Auftreten von Opiatcraving fördern können.³⁴ Darüber hinaus können solche Stimmungen als konditionierte Reize das Cravingerleben auch direkt auslösen. Allgemein scheinen Faktoren wie Reizexposition oder konditionierte antizipatorische Reizreaktionen für das berichtete Cravingerleben wichtig zu sein.^{35,36,37,38}

Methadonmitgaben – Förderung der Eigenverantwortung

Die methadongestützte Behandlung sieht begleitend zur rein pharmakologischen Substitution im Sinne einer integrativen Therapie zunehmend auch die Förderung der Autonomie bzw. der Lebensqualität der zu behandelnden PatientInnen als ein zentrales Element der Behandlung an. In der Praxis bedeutet dies unter anderem, dass den PatientInnen unter Berücksichtigung ihrer psychosozialen Begleitumstände auch Eigenverantwortung über das verordnete Substitut mit der Möglichkeit von Methadonmitgaben ermöglicht werden soll. Der Nutzen dieser Behandlungsmodalität wird in der wissenschaftlichen Literatur teilweise kontrovers diskutiert. Trotzdem scheint sich diese zumindest in vielen Staaten Europas und den USA weitgehend durchgesetzt zu haben.

Aus der Substitutionspraxis ist bekannt, dass Patientinnen und Patienten, die im Rahmen ihrer Behandlung ihr Methadon für mehrere Tage mit nach Hause bekommen, die verordnete Methadon-Dosis nicht immer korrekt einhalten.^{39,40,41,42} So berichten PatientInnen etwa darüber, dass sie an Tagen, an denen es ihnen aus verschiedenen Gründen «nicht so gut» gehe, zusätzlich zur verschriebenen Tagesdosis, Methadon des Folgetages vorzeitig zu sich nehmen. Dies hat zwangsläufig zur Folge, dass sie tags darauf entweder weniger oder gar kein Methadon einnehmen, sich dieses oder ein «Ersatzopioïd» illegal beschaffen, oder sich deshalb in der behandelnden Institution bzw. hausärztlichen Praxis melden, um allenfalls eine Ersatzdosis zu erhalten. Zudem äussern einige Patientinnen und Patienten, dass sie trotz adäquater Methadondosierung bisweilen das Gefühl verspüren, mehr Methadon zu benötigen, ohne dafür eine objektivierbare Erklärung abgeben zu können. Aus klinischer Sicht besteht in solchen Situationen die Möglichkeit der Verordnung einer Reserve- oder Extradosis Methadon, wobei unter den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten keine Einigkeit darüber besteht, wie mit einer solchen Forderung sinnvoll umzugehen ist. Während einige scheinbar bedenkenlos Methadonreserven verschreiben, bewilligen andere auf Druck insistierender PatientInnen eine Extradosis Methadon, obwohl Zweifel am therapeutischen Nutzen beste-

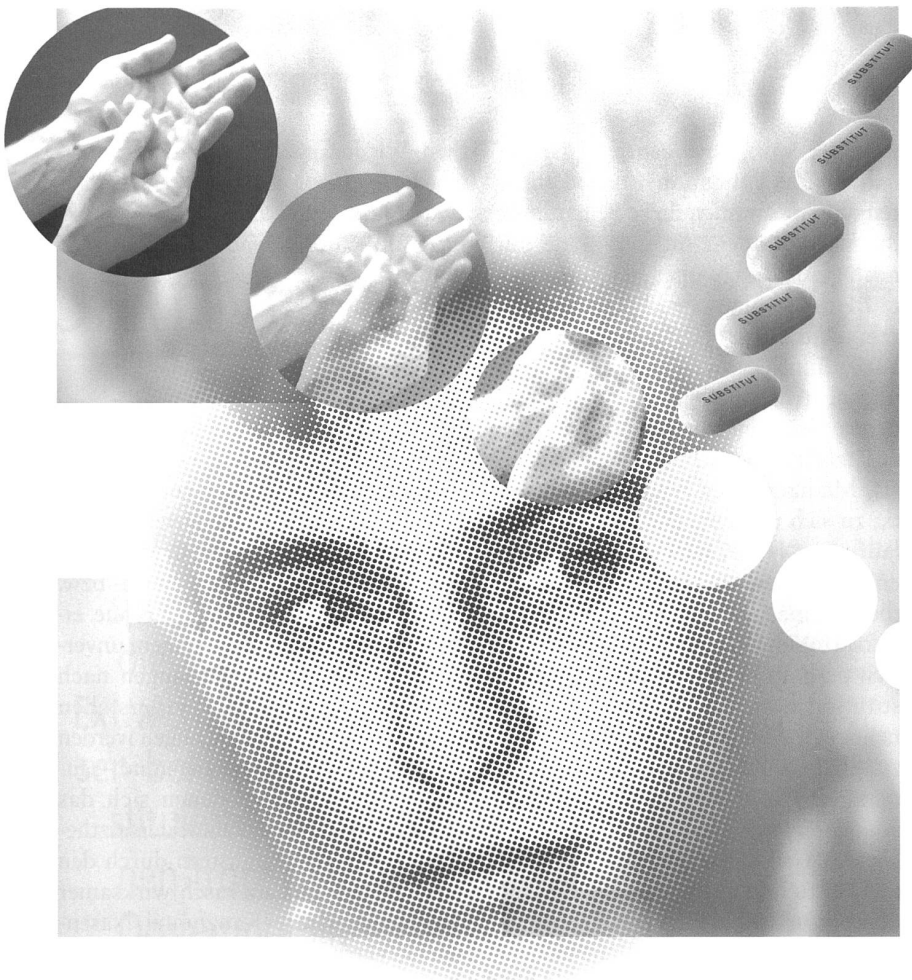
hen. Wiederum andere lehnen eine solche Intervention strikte ab, in der Überzeugung, hiermit nur ein die Krankheit aufrechterhaltendes Phänomen zu unterstützen.

Reserve-Methadon als «Notfallmedikation»?

Bei eingehender Exploration des Wunsches nach kurzfristig verfügbarem zusätzlichem Methadon trotz adäquater Dosiseinstellung vermitteln die betroffenen PatientInnen oft den Eindruck, dass sie durch eine Extra- bzw. Reservedosis Methadon im Sinne einer «Notfallmedikation» einem unvermittelt auftretenden Verlangen nach Heroin (Opiatcraving) widerstehen können. Ähnliche Erfahrungen werden von Zigarettenraucherinnen und -rauchern berichtet, bei denen sich das Rückfallrisiko in der Nikotinersatztherapie mit Nikotinplastern durch den zusätzlichen Einsatz rasch wirksamer Nikotinpräparate (Kaugummi, Nasenspray) verringern lässt.⁴³

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es nur wenige Studien, die die Wirkung von einzelnen Zusatzdosen Methadon bei sonst gleich bleibender Methadon-Substitution untersucht haben. Ein Grund hierfür liegt möglicherweise in der langen Halbwertszeit des Methadons (durchschnittlich 28 Stunden, allerdings mit grosser interindividueller Variabilität).^{44,45} Denn zumindest aus pharmakologischer Sicht ist nicht davon auszugehen, dass bei konstanter





Methadon-Einnahme einzelne Dosisveränderungen in der Mehrzahl der Fälle zu bedeutsamen Plasmaspiegel-Veränderungen führen. Entgegen dieser Annahme gelangen Curran und KollegInnen⁴⁶ in einer 1999 im *Addiction* publizierten Studie zum Schluss, dass die Gabe von zusätzlichem Methadon zu einer Erhöhung des Opiatcravings führe. In dieser Studie untersuchten sie die Auswirkungen einer einmaligen Zusatzdosis Methadon von 33% der verordneten Tagesdosis auf neurokognitive und psychomotorische Funktionen, auf das Craving und auf die Stimmung. Das Resultat der Studie erstaunt angesichts der klinischen Erfahrungen und der Tatsache, dass die an der Studie teilnehmenden PatientInnen nicht zwischen zusätzlichem Placebo und Methadon unterscheiden konnten. Liesse sich dieses Studienergebnis jedoch bestätigen, müssten zusätzliche Gaben von Methadon als eher kontraproduktive Intervention angesehen werden.

Allerdings gilt es zu erwähnen, dass die Studie von Curran et al. methodologische Mängel aufweist und die durchschnittlich verabreichte Methadon-Substitutionsdosis (43.4 mg/d) für eine adäquate Substitutionsbehand-

lung sicher zu niedrig gewählt wurde.⁴⁶ Ausserdem stimmen die Resultate nicht überein mit den Befunden anderer Studien. So beobachtete Greenwald⁴⁷ nach Einzeldosis-Steigerungen um 25% der Tagesdosis bei den untersuchten Methadon-Patienten keine Veränderungen im Ausmass des Cravingerlebens. In einer in unserer Klinik durchgeführten randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie zu Methadon-Extradosen ergaben sich ebenfalls keine objektivierbaren Effekte bezüglich des Opiatcravings, obwohl in dieser Studie eine einmalige Dosiserhöhung um 50% der verordneten Tagesdosis untersucht wurde.⁴⁸ Interessanterweise fanden sich aber signifikante Verbesserungen in der Befindlichkeit, wenn gleich die PatientInnen die Methadon-Zusatzdosis nicht von der Placebo- bedingung zu unterscheiden vermochten. Das letztgenannte Ergebnis ist konsistent mit den oben erwähnten Studien und ebenfalls mit den Befunden von Stitzer und Co-Autoren.⁴⁹ Diese kommen aufgrund ihrer Befunde zum Schluss, dass PatientInnen unter stabilen Substitutionsbedingungen einmalige, «verblindete» Dosiserhöhungen von bis zu 100% der regulären

Methadon-Tagesdosis nicht erkennen, während Dosisreduktionen unter gleichen Bedingungen in der Regel bemerkt werden.

Auswirkungen von Extra-Methadon auf die Behandlung

Aus behandelnder Sicht ist aufgrund der heute zur Verfügung stehenden Datenlage nicht eindeutig geklärt, welchen Einfluss die Mitgabe von Reser vedosen oder die Bewilligung von Extradosen auf die Substitutionsbehandlung haben. Immerhin kann festgehalten werden, dass bei erfolgreicher Toleranzentwicklung im Rahmen der Methadon-Substitution Dosischwankungen mit einzelnen Zusatzdosen in der Regel problemlos vertragen werden und zu keinen unmittelbaren gesundheitlichen Problemen führen⁴⁶⁻⁴⁹, was aus pharmakologischer Sicht auch nicht anders zu erwarten ist.

Allerdings darf im Rahmen der Behandlung der psychologische Effekt (Erwartung, Bedeutung, Konditionierung) einer Verschreibung von zusätzlichem Methadon nicht ausser Acht gelassen werden.⁵⁰ Schliesslich handelt es sich beim Craving – ähnlich dem Schmerz – auch um ein Phänomen, das kognitiv-emotionalen Prozessen unterliegt und selbst- sowie fremdsuggestiven Einflüssen zugänglich ist. Insofern scheint klar, dass die Verordnung von Reserve- oder Extradosen Methadon idealerweise auch in die therapeutische Beziehung zur Patientin bzw. zum Patienten eingebettet gehört. Denn erst in einem vertraulichen Gespräch lässt sich in Erfahrung bringen, für welchen Zweck PatientInnen solche Zusatzdosen einsetzen und ob etwa alternative Behandlungsmöglichkeiten hierfür bestehen. Dabei darf der Kontext-Effekt nicht unterschätzt werden. Gemeint ist damit die Situation und die Atmosphäre, die eine behandelnde Person durch die Art und Weise schafft, wie sie mit der Patientin bzw. dem Patienten umgeht: Nimmt sie sich Zeit? Geht sie auf die Patientin bzw. den Patienten ein? Wie verständlich erklärt sie das vorliegende Störungsbild und wie empathisch geht sie mit der aktuellen Problematik der Patientin bzw. des Patienten um?

Jedenfalls scheint im Zusammenhang mit dieser Thematik wichtig, dass den PatientInnen eine weitestgehend sanktionsfreie Behandlungsgrundlage ge-

boten wird, um über ihre möglicherweise unregelmässigen Methadoneinnahmen berichten zu können. Ansonsten müssen wir im klinischen Alltag damit rechnen, dass gewisse Patientinnen und Patienten immer wieder mehr oder weniger bekannte und oftmals auch von den TherapeutInnen belächelte Geschichten erfinden müssen, wie etwa diejenige von der Katze, die das Methadon verschüttet haben soll, um über diesen Weg zu zusätzlichem Methadon zu gelangen. Trotzdem sollten wir Zusatzdosen gegenüber auch kritisch eingestellt sein, und vor allem bei häufiger Inanspruchnahme der Patientinnen und Patienten hinterfragen, ob die gewählte Tagesdosierung oder Einnahmemodalität tatsächlich angemessen ist. ■

Literatur

- ¹ **Drummond, C.D., 2001:** Theories of drug craving, ancient and modern. In: *Addiction* 96: 33-46.
- ² **American Psychiatric Association, (Ed.), 1994:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV (4th ed.) American Psychiatric Press: Washington DC.
- ³ **Dilling, H., Mombour, W., and Schmidt, M.H. (Eds.), 1991:** Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F), klinisch-diagnostische Leitlinien, Weltgesundheitsorganisation. Huber: Bern, Göttingen, Toronto.
- ⁴ **Tiffany, S.T., 1997:** New perspectives on the measurement, manipulation and meaning of drug craving. In: *Human Psychopharmacology* 12/Suppl.: 103-113.
- ⁵ **Everitt, B.J. and Robbins, T.W., 2005:** Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. In: *Nature Neuroscience* 8/1: 1481-1489.
- ⁶ **Franken, I.H., 2003:** Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. In: *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2/4: 563-579.
- ⁷ **Ludwig, A., Wikler, A., and Stark, L.H., 1974:** The first drink: psychobiological aspects of craving. In: *Archives of General Psychiatry* 30/4: 539-547.
- ⁸ **Robinson, T.E. and Berridge, K.C., 2003:** Addiction. In: *Annual Review of Psychology* 54/1: 25-53.
- ⁹ **Stewart, J., De Wit, H., and Eikelboom, R., 1984:** Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. In: *Psychological Review* 91/2: 251-268.
- ¹⁰ **Wise, R.A., 1988:** The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. In: *Journal of Abnormal Psychology* 97/2: 118-132.
- ¹¹ **Amato, L., Davoli, M., Minozzi, S., Ali, R., and Ferri, M., 2005:** Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal (Cochrane Review). In: *Cochrane Database Systematic Reviews* 4.
- ¹² **Dürsteler-MacFarland, K.M., Herot-Cereghetti, K., and Stohler, R., 2004:** Aktuelle Ergebnisse zu neurobiologischen Veränderungen bei gewohnheitsmässigem und kompulsivem Opiatkonsum. In: *Abhängigkeiten* 10/3: 99-112.
- ¹³ **Paraherakis, A., Charney, D.A., Palacios-Boix, J., and Gill, K., 2000:** An abstinence-oriented program for substance use disorders: poorer outcome associated with opiate dependence. In: *Canadian Journal of Psychiatry* 45/10: 927-931
- ¹⁴ **Dole, V.P. and Nyswander, M.E., 1965:** A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. In: *Journal of the American Medical Association* 193/8: 646-650.
- ¹⁵ **Dole, V.P., Nyswander, M.E., and Kreek, M.J., 1966:** Narcotic blockade. In: *Archives of Internal Medicine* 118/4: 304-309
- ¹⁶ **Kreek, M.J. and Vocci, F.J., 2002:** History and current status of opioid maintenance treatments: blending conference session. In: *Journal of Substance Abuse Treatment* 23/2: 93-105.
- ¹⁷ **Ward, J., Hall, W., and Mattick, R.P., 1999:** Role of maintenance treatment in opioid dependence. In: *The Lancet* 353: 221-226.
- ¹⁸ **Ball, J.C. and Ross, A., 1991:** The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment: Patients, Programs, Services, and Outcome. New York: Springer Verlag.
- ¹⁹ **Marsch, L.A., 1998:** The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. In: *Addiction* 93/4: 515-532.
- ²⁰ **Leavitt, S.B., Shinderman, M., Maxwell, S., Eap, C.B., and Paris, P., 2000:** When «enough» is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. In: *The Mount Sinai Journal of Medicine* 67/5-6: 404-411.
- ²¹ **Magura, S. and Rosenblum, A., 2001:** Leaving methadone treatment: lessons learned, lessons forgotten, lessons ignored. In: *The Mount Sinai Journal of Medicine* 68/1: 62-74.
- ²² **Stohler, R. and Dürsteler-MacFarland, K.M., 2003:** Störungen durch Kokain und Opiate. In: *Therapeutische Umschau* 60/6: 329-333.
- ²³ **Caplehorn, J.R., Bell, J., Kleinbaum, D.G., and Gebisky, V.J., 1993:** Methadone dose and heroin use during maintenance treatment. In: *Addiction* 88/1: 119-124.
- ²⁴ **D'Aunno, T. and Pollack, H.A., 2002:** Changes in methadone treatment practices: results from a national panel study, 1988-2000. In: *Journal of the American Medical Association* 288/7: 850-856.



- ²⁵ Maxwell, S. and Shinderman, M.S., 2002: Optimizing long-term response to methadone maintenance treatment: a 152-week follow-up using higher-dose methadone. In: *Journal of Addictive Disorders* 21/3: 1-12.
- ²⁶ Donny, E.C., Walsh, S.L., Bigelow, G.E., Eissenberg, T., and Stitzer, M.L., 2002: High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans. In: *Psychopharmacology (Berl)* 161/2: 202-212.
- ²⁷ Faggiano, F., Vigna-Taglianti, F., Versino, E., and Lemma, P., 2003: Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 3/CD002208: available at www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane.
- ²⁸ Hartel, D.M., Schoenbaum, E.E., Selwyn, P.A., Kline, J., Davenny, K., Klein, R.S., and Friedland, G.H., 1995: Heroin use during methadone maintenance treatment: the importance of methadone dose and cocaine use. In: *American Journal of Public Health* 85/1: 83-88.
- ²⁹ Preston, K.L., Umbricht, A., and Epstein, D.H., 2000: Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. In: *Archives of General Psychiatry* 57/4: 395-404.
- ³⁰ Strain, E.C., Bigelow, G.E., A, L.I., and Stitzer, M.L., 1999: Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. In: *Journal of the American Medical Association* 281/11: 1000-1005.
- ³¹ de Vos, J.W., Ufkes, J.G., van Brussel, G.H., and van den Brink, W., 1996: Craving despite extremely high methadone dosage. In: *Drug and Alcohol Dependence* 40/3: 181-184.
- ³² Dyer, K.R. and White, J.M., 1997: Patterns of symptom complaints in methadone maintenance patients. In: *Addiction* 92/11: 1445-1455.
- ³³ Dyer, K.R., Foster, D.J., White, J.M., Somogyi, A.A., Menelaou, A., and Bochner, F., 1999: Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 65/6: 685-694.
- ³⁴ Childress, A.R., Ehrman, R., McLellan, A.T., MacRae, J., Natale, M., and O'Brien, C.P., 1994: Can induced moods trigger drug-related responses in opiate abuse patients? In: *Journal of Substance Abuse Treatment* 11/1: 17-23.
- ³⁵ Childress, A.R., McLellan, A.T., and O'Brien, C.P., 1986: Abstinent opiate abusers exhibit conditioned craving, conditioned withdrawal and reductions in both through extinction. In: *British Journal of Addiction* 81/5: 655-660.
- ³⁶ McLellan, A.T., Childress, A.R., Ehrman, R., O'Brien, C.P., and Pashko, S., 1986: Extinguishing conditioned responses during opiate dependence treatment turning laboratory findings into clinical procedures. In: *Journal of Substance Abuse Treatment* 3/1: 33-40.
- ³⁷ O'Brien, C.P., Testa, T., O'Brien, T.J., Brady, J.P., and Wells, B., 1977: Conditioned narcotic withdrawal in humans. In: *Science* 195/4282: 1000-1002.
- ³⁸ Sell, L.A., Morris, J.S., Bearn, J., Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., and Dolan, R.J., 2000: Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. In: *Drug and Alcohol Dependence* 60/2: 207-216.
- ³⁹ Best, D., Harris, J., Gossop, M., Farrell, M., Finch, E., Noble, A., and Strang, J., 2000: Use of prescription methadone and other illicit drugs during methadone maintenance treatment. In: *Drug and Alcohol Review* 19/1: 9-16.
- ⁴⁰ Fountain, J., Strang, J., Gossop, M., Farrell, M., and Griffiths, P., 2000: Diversion of prescribed drugs by drug users in treatment: analysis of the UK market and new data from London. In: *Addiction* 95/3: 393-406.
- ⁴¹ Verebely, K. and Kutt, H., 1975: Methadone plasma levels in maintenance patients: the effect of dose omission. In: *Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology* 11/3: 373-386.
- ⁴² Wolff, K., Hay, A., Raistrick, D., Calvert, R., and Feely, M., 1991: Measuring compliance in methadone maintenance patients: use of a pharmacologic indicator to «estimate» methadone plasma levels. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 50/2: 199-207.
- ⁴³ Sweeney, C.T., Fant, R.V., Fagerstrom, K.O., McGovern, J.F., and Henningfield, J.E., 2001: Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, efficacy and tolerability. In: *CNS Drugs* 15/6: 453-467.
- ⁴⁴ Eap, C.B., Déglon, J.-J., and Baumann, P., 1999: Pharmacokinetics and pharmacogenetics of methadone: clinical relevance. In: *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 1/1: 19-34.
- ⁴⁵ Eap, C.B., Buclin, T., and Baumann, P., 2002: Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. In: *Clinical Pharmacokinetics* 41/14: 1153-1193.
- ⁴⁶ Curran, H.V., Bolton, J., Wanigaratne, S., and Smyth, C., 1999: Additional methadone increases craving for heroin: a double-blind, placebo-controlled study of chronic opiate users receiving methadone substitution treatment. In: *Addiction* 94/5: 665-674.
- ⁴⁷ Greenwald, M.K., 2002: Heroin craving and drug use in opioid-maintained volunteers: effects of methadone dose variations. In: *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 10/1: 39-46.
- ⁴⁸ Dürsteler-MacFarland, K.M., Strasser, H., Meier, N., Kuntze, M., and Ladewig, D., 2002: Effects of a single 50% increase in daily methadone dose on heroin craving and mood in low- versus high-dose methadone patients. In: *Drug and Alcohol Dependence* 66/Suppl.: 48-49.
- ⁴⁹ Stitzer, M.L., Bigelow, G.E., and Liebson, I.A., 1984: Single-day methadone dose alteration: detectability and symptoms. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 36/2: 244-250.
- ⁵⁰ Robles, E., Gilmore-Thomas, K.K., Miller, F.B., and McMillan, D.E., 2002: Sensitivity to acute methadone dose changes in maintenance patients. In: *Journal of Substance Abuse Treatment* 23/4: 409-413.

