

Principi clinici per l'utilizzo del metadone

Consensus panel sul trattamento con metadone, Pietrasanta 2001

Il trattamento metadonico si inserisce in un progetto terapeutico a lungo termine, di durata non programmabile a priori, che consente a persone dipendenti da oppiacei di condurre una vita normale e produttiva. Il metadone è un oppioide di sintesi con particolarità cinetiche che ne consentono l'uso in clinica come medicamento nella terapia della dipendenza da oppiacei. Somministrato per via orale è integralmente assorbito nel tubo gastroenterico, non subisce effetto di primo passaggio ed ha una biodisponibilità di circa il 98%. Il picco massimo nel plasma si ha 2-4 ore dopo l'assunzione: viene cioè raggiunto lentamente. Il suo effetto è avvertito come sensazione soggettiva di benessere a cominciare da 20-30 minuti dopo l'assunzione ed il benessere si protrae per circa 8 ore. L'intensità della sensazione è correlata con le condizioni di base del soggetto. In condizioni di sindrome di astinenza in atto, la sensazione di benessere che si sostituisce al malessere sarà avvertita come intenso sollievo. Nel corso di un trattamento cronico è avvertita solo se al soggetto è richiesto di prestarvi attenzione. Il metadone somministrato per la prima volta ha un'emivita plasmatica bifasica, con una fase iniziale relativamente rapida (circa 14 ore) di distribuzione nei tessuti ed una seconda parte molto più prolungata, che può superare le 50 ore. Ad equilibrio, dopo circa 2 settimane di trattamento, l'emivita media del racemo è di 24 ore. Il metadone ha una forma levo ed una destrogira e quella levogira è l'unica dotata di

attività intrinseca sui recettori μ -oppioidi. La forma levogira ha un'emivita plasmatica, ad equilibrio, di 36 ore. Il racemo ha un'emivita più breve, verosimilmente per fenomeni di chiralità. L'assorbimento e la biodisponibilità del metadone sono lineari, vale a dire che non sono modificabili in funzione della dose. Per questo motivo l'effetto del farmaco è sempre prevedibile e dipende soltanto dallo stato di tolleranza agli oppiacei del soggetto che lo assume. Il metadone è metabolizzato nel fegato da enzimi del sistema del citocromo P450 e precisamente dall'isoforma CYP_{3A4}. I metaboliti del metadone sono farmacologicamente inattivi. Il metadone ha una scarsa attività inducente sul suo stesso metabolismo che si sviluppa nelle prime settimane di trattamento; per questo motivo l'equilibrio cinetico si raggiunge dopo almeno 15 giorni di trattamento con la stessa dose. La lunga emivita plasmatica determina la prolungata azione farmacologica del metadone e spiega perché una singola dose giornaliera è sufficiente a garantire una completa protezione dalla comparsa dei sintomi di astinenza nella maggior parte dei soggetti. Il metadone si differenzia, quindi, dall'eroina soprattutto in termini di farmacocinetica, mentre i due principi attivi hanno una farmacodinamica, cioè meccanismo di azione ed effetti sull'organismo, essenzialmente simile. L'eroina somministrata per os è assorbita completamente, ma subisce un intenso effetto di primo passaggio intestino+fegato analogo a quello della morfina. L'eroina è rapidamente

desacetilata a monoacetilmorfina e morfina da diverse esterasi e la sua emivita plasmatica dopo somministrazione endovena è di soli 10 min. Non è però escluso che parte del suo effetto iniziale dopo bolo sia dovuto ad una stimolazione diretta di particolari recettori μ -oppioidi. L'effetto di una dose di morfina o eroina dura 3-6 ore, essendo 1,5-3 ore l'emivita plasmatica della morfina. La somministrazione endovena di eroina produce un iniziale rush, dovuto al picco plasmatico elevato e di breve durata, seguito da una fase che può essere di intossicazione più o meno intensa in base allo stato di tolleranza del soggetto e alla dose somministrata. Si ha poi una fase di benessere o normalità che dura 2-3 ore e che può comparire quasi a ridosso del rush iniziale se la dose utilizzata è somministrata di frequente e mantenuta immutata. Inizia infine l'astinenza, la cui intensità è proporzionale come sintomi vegetativi allo stato di tolleranza, ma che come sintomi disforici e di somatizzazione è logorante in uguale misura per tutti gli eroinomani. Un dosaggio costante di eroina, ad esempio un'infusione continua che mantenesse i livelli plasmatici nei limiti necessari per la sensazione di benessere-normalità, garantirebbe uno stato di non astinenza. Lo stesso effetto può essere ottenuto con un agonista dei recettori μ -oppioidi dotato di una prolungata emivita plasmatica e, quindi, di una prolungata durata d'azione quale è il metadone. La diversa cinetica di eroina e metadone comporta alcune altre nette

differenze. La somministrazione endovena ed i conseguenti picchi plasmatici di breve durata rendono difficile lo sviluppo di una tolleranza massimale, cioè per qualsiasi dose, ragion per cui un eroinomane è sempre a rischio di overdose. Il metadone può essere somministrato a dosi lentamente crescenti, in funzione dello sviluppo progressivo della tolleranza, fino al raggiungimento di una concentrazione plasmatica che risulta saturante a livello dei recettori μ -oppioidi. Questo dosaggio di metadone è definito *blocking dose* e protegge il soggetto dagli effetti di qualsiasi dose di eroina o altri oppiacei o oppioidi. La protezione è altrettanto valida sugli effetti euforizzanti e su quelli di inibizione dei centri del respiro. Per cui, il metadone somministrato alla *blocking dose* toglie all'eroina il suo effetto gratificante e determina l'estinzione del comportamento di auto-somministrazione per "mancato premio". Un periodo di trattamento a questi dosaggi è spesso cruciale per interrompere ed estinguere un grave stato di compulsione. Utilizzando eroina la sensibilità ai narcotici si mantiene, mentre col metadone a dosaggi di almeno 60-100 mg al giorno si può eliminare. Con l'eroina il *craving* (la smania) per i narcotici è continuo e ricorrente; col metadone viene, di norma, eliminato. La sindrome d'astinenza da eroina compare entro 3-6 ore dalla somministrazione, è intensa e controllabile col metadone; la sindrome d'astinenza da metadone inizia dopo 24 ore, ha intensità minore, durata maggiore ed è controllabile, nella fase del disimpegno dal metadone ed in condizioni ambientali protette, riducendo progressivamente e lentamente le dosi. La trasmissione dell'HIV e dei virus epatitici è più probabile quando il paziente assume eroina per via endovenosa in condizioni di "promiscuità" e di scarsa igiene; è ridotta nei pazienti che rimangono in trattamento con metadone. Il sistema immunitario e le funzioni endocrine nei pazienti HIV negativi, che assumono eroina, sono

compromessi, ma tendono a normalizzarsi durante il trattamento con metadone. Nei pazienti sieropositivi la progressione verso l'AIDS può essere rapida, se l'uso di eroina continua, mentre la progressione verso l'AIDS è più lenta se il paziente è in trattamento con metadone. Nei pazienti eroinomani la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene passa di continuo dallo stato di eccessiva sollecitazione dell'astinenza a quello di soppressione durante la fase di picco; la funzione sessuale e la libido sono anch'essi altalenanti e le mestruazioni sono spesso assenti; tutti questi parametri tendono alla normalizzazione durante il trattamento con metadone. L'uso di eroina in gravidanza può comportare gravi complicanze sia per la madre che per il feto; l'ipossia nella fase di picco plasmatico e le contrazioni dell'utero nella fase di astinenza possono alterare la placenta, specie nella zona di impianto, e interferire direttamente e indirettamente sullo sviluppo del prodotto del concepimento. Durante il trattamento metadonico i problemi delle eroinomani gravide possono essere affrontati attraverso interventi medico-sociali e prenatali; inoltre la situazione fetale non è stressante, il trattamento permette un normale sviluppo fetale e, alla nascita, la sindrome d'astinenza neonatale è prevedibile in base al dosaggio di metadone assunto dalla madre e facilmente controllabile farmacologicamente. Durante l'uso di eroina l'umore va incontro a fluttuazioni continue, l'affettività e le funzioni intellettive sono fortemente ostacolate, le emozioni e la percezione del dolore sono aumentate, i tempi di reazione sono fortemente disturbati, le relazioni interpersonali e l'adattamento sociale sono anch'essi disturbati. Durante il trattamento con metadone tutti questi aspetti della vita affettiva e relazionale tendono alla normalizzazione, soprattutto se al trattamento viene affiancata l'attività di counseling, di psicoterapia o di inserimento in Comunità Terapeutiche che non interferiscano col programma farmacologico. A causa dell'effetto disforizzante dell'eroina, le

attività educative e la preparazione al lavoro di soggetti eroinomani hanno un'alta probabilità di insuccesso e l'attività lavorativa è difficile da mantenere. Al contrario, durante il trattamento con metadone, l'attività educativa e la preparazione al lavoro è fortemente facilitata e qualunque tipo di lavoro può essere svolto proficuamente, compresa la possibilità di condurre veicoli a motore e lavorare a macchine utensili. Nei soggetti che fanno uso di eroina la comorbidità psichiatrica è difficilmente trattabile, vi è un alto livello di poliabuso ed un alto livello e costanza di attività illegali. Ne risulta un effetto negativo sulla collettività con alti tassi di criminalità, mortalità e trasmissione di malattie. In un buon programma metadonico la comorbidità psichiatrica è potenzialmente trattabile, il livello di politossicomania è potenzialmente curabile, le attività illegali sono fortemente ridotte o eliminate. Ne deriva un aumento della sicurezza sociale, con diminuzione della criminalità e della mortalità ed un miglioramento della qualità della vita della collettività parallelamente a quella del tossicodipendente trattato. In sintesi, l'uso terapeutico del metadone non produce o mantiene una condizione di tossicodipendenza, ma cura la tossicodipendenza da eroina. Il termine cura significa: controlla clinicamente; né più né meno di quel che fa un antiipertensivo somministrato ad un iperteso o la triiodotironina somministrata ad un ipotiroidico. Non sono attualmente disponibili terapie capaci di eradicare, cioè curare in maniera definitiva, una patologia cronica. Sono disponibili diversi farmaci utili in varie patologie un tempo considerate non curabili. Nessun farmaco è mai efficace allo stesso modo in tutti i pazienti con la stessa diagnosi e l'effetto ottimale ottenibile con questi farmaci è un controllo dei sintomi clinici, un rallentamento nella progressione di un processo patologico, la prevenzione della comparsa di complicanze d'organo. Esattamente quanto fa il metadone, che, da una parte, toglie i sintomi di astinenza, riduce il rischio

di contrarre infezioni, di agire comportamenti compulsivi che sfociano facilmente nell'illegalità e, dall'altra, mette una persona in condizioni di benessere psicofisico e di stabilità del tono dell'umore tali da restituire la produttività inficiata dall'uso di eroina. Infatti durante il mantenimento metadonico non si ha tolleranza al metadone nel tempo e non si ha disadattamento sociale che sono, insieme alla dipendenza, la triade considerata dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, nella sua IV edizione (DSM-IV), necessaria per poter formulare la diagnosi di dipendenza da una sostanza.

Per ottenere i risultati sopra riportati, un programma metadonico deve essere articolato in un protocollo che definisca la scelta dei soggetti da inserire nel trattamento, gli obiettivi raggiungibili ed il metodo da adottare nelle varie fasi del trattamento.

La scelta dei soggetti

I soggetti che possono trarre il maggior vantaggio da un trattamento metadonico sono gli abusatori/dipendenti da eroina che trovano difficile ed, in pratica, impossibile l'abbandono immediato o a breve termine della sostanza. Questi soggetti presentano una storia di ripetuti tentativi di interruzione dell'uso della sostanza, seguiti da recidive più o meno precoci. I tentativi sono segno di determinazione a smettere e possono essere stati tentati in solitudine o con l'aiuto di un medico, con l'uso di farmaci non oppiacei, con l'uso di eroina o metadone in dosi decrescenti, in condizioni non protette o protette, come un reparto ospedaliero o una comunità terapeutica.

Il trattamento con metadone a mantenimento non necessariamente deve essere riservato a persone eroinomani da anni e incapaci di controllare la propria esistenza. Come ogni intervento terapeutico appropriato, la sua potenziale efficacia si esprimerà tanto più efficacemente quanto più precoce sarà l'inizio della

terapia. Su questo punto la letteratura ufficiale è scarsa, poiché le resistenze all'uso del metadone hanno per lungo tempo portato a sostenere che "il mantenimento va iniziato quando il paziente ha toccato il fondo". Questo slogan non è più attuale nell'era dell'AIDS e delle nuove conoscenze sui virus dell'epatite. La precocità di intervento ha un tale impatto preventivo nei confronti di queste patologie che non ha senso per il medico continuare a promuovere una politica di dilazione dell'intervento. La tossicodipendenza da eroina è una malattia che ha la tendenza a diventare "cronica" e ad "andamento recidivante". È uno stato patologico di disequilibrio funzionale nel quale la sindrome di astinenza precoce, cioè la sintomatologia prevalentemente somatica ad impronta vegetativa che compare in condizioni di mancanza della sostanza oppiacea, non rappresenta certo l'aspetto più rilevante. La sindrome di astinenza è caratterizzata, infatti, anche da sintomi meno vistosi nella prima fase perché sovrastati dalla sintomatologia somatica, ma che si protraggono a lungo, assumono un andamento caratterizzato da riacutizzazioni imprevedibili, e che nel lungo termine logorano la capacità di resistenza della maggior parte dei soggetti e determinano le elevate percentuali di ricadute.

Questi sintomi, caratterizzati da umore disforico, una insolita intolleranza al dolore e dalla incapacità a portare a termine anche compiti di modesta entità, sono decisamente "subdoli" in quanto, pur essendo abbastanza gravi da determinare la recidiva, possono sfuggire all'osservazione clinica ed in molti casi lo stesso paziente ne ha una consapevolezza solo parziale. A livello diagnostico un tossicodipendente è definito grave quando ricade ripetutamente nell'uso della sostanza da cui dipende, in questo caso l'eroina, nonostante le sue motivazioni ad interromperne l'uso, testimoniate da vari tentativi di disintossicazione falliti. Sebbene ogni trattamento clinico presupponga una valutazione individualizzata, molti di questi soggetti, che poi sono la

maggioranza degli eroinomani, possono ottenere i migliori risultati da un programma metadonico protratto nel tempo.

Il trattamento con metadone garantisce esiti migliori per il paziente, se paragonato all'assenza di trattamento, anche in assenza di supporto psicosociale. Il metadone è efficace su un numero maggiore di soggetti se affiancato ad altri interventi.

È, quindi, opportuno disporre di un programma con risorse e competenze articolate che i pazienti devono essere messi in condizione di utilizzare al meglio, di capirne le strategie, di seguirle con fiducia. Il consenso informato del paziente al protocollo terapeutico basato sulla conoscenza delle finalità e dei limiti dell'intervento stesso comporta sempre una maggiore compliance.

Gli obiettivi

Un trattamento metadonico a mantenimento deve fin dall'inizio perseguire tre obiettivi fondamentali:

- 1) sollevare il paziente dallo stato di sofferenza (derivante da un'esperienza di fallimenti e dal conseguente timore di non poter raggiungere una condizione di benessere stabile);
- 2) bloccare gli effetti di un'eventuale auto-somministrazione di eroina, attraverso l'induzione graduale di una adeguata tolleranza al metadone (fino, se necessario, alla blocking dose) che è crociata con quella all'eroina. Questo obiettivo è cruciale per il raggiungimento del terzo;
- 3) eliminare, e non solo ridurre, l'appetizione compulsiva (*craving*) che il paziente può continuare ad avvertire. In presenza di appetizione residua, infatti, il paziente può ricorrere a psicofarmaci o all'alcol, se non trova eroina, o se l'eroina non funziona più perché bloccata dalla tolleranza al metadone.

Le esperienze cliniche hanno dimostrato che questi tre obiettivi

sono facilmente raggiungibili nella maggioranza dei pazienti che, in tal modo, possono interrompere le pratiche tossicomane ed incominciare a riorganizzarsi la vita. Con il migliorare delle condizioni di salute si riattivano, sia in modo del tutto naturale sia con l'aiuto di specifici interventi socioriabilitativi, quelle doti del soggetto rimaste sopite per effetto della tossicomania. Le risorse di carattere sociale e psicologico del programma possono essere finalizzate ad ottimizzare i risultati ottenuti con l'intervento farmacologico e sono soprattutto utili per i soggetti con problematiche socio-ambientali.

Le variazioni comportamentali osservabili nei pazienti dopo le prime settimane di trattamento metadonico sono dovute sostanzialmente alla sensazione di benessere psicofisico garantita continuativamente dal metadone, in alternativa al precedente stato di non controllabile variabilità sia del tono dell'umore sia dello stato somatico.

Il dosaggio di stabilizzazione può ritenersi raggiunto quando non sono più obiettivamente nel soggetto gli effetti narcotici del metadone (a parte la mancanza di sintomi di astinenza e la sensazione soggettiva di benessere) e quando sia evidente la ridotta influenza di contesti ed interessi tossicomani sui suoi comportamenti.

Il metodo

Le fasi iniziali del trattamento Sollevare il paziente dallo stato di sofferenza

Quando un paziente chiede di entrare in trattamento, in genere, è orientato esclusivamente alla ricerca quotidiana dell'eroina per evitare la sindrome d'astinenza (o di sedativi per ottundere la sofferenza da astinenza, alcol incluso). Il tossicomane ha appreso per esperienza diretta che l'eroina interrompe meglio di ogni altro rimedio i sintomi di astinenza ed ha sviluppato un comportamento operante di tipo appetitivo volto ad ottenere l'eroina.

Ai primi sintomi di astinenza, in presenza di indicatori ambientali di disponibilità dell'eroina, il comportamento appetitivo assume il carattere compulsivo del *craving*, su cui il paziente non ha controllo, ed evolve incontenibilmente fino all'ottenimento della sostanza necessaria. In stadi avanzati o in presenza di psicopatologie associate il *craving* può perdere l'efficienza produttiva iniziale e degenera in comportamenti apparentemente incongrui che possono assumere il carattere dell'*acting out*.

Fra le varie motivazioni che possono portare un tossicomane ad entrare in un trattamento metadonico può esserci anche solo la necessità di alleviare temporaneamente uno stato di sofferenza.

Un progetto terapeutico organizzato ed attuato con professionalità e nel rispetto dei diritti del malato dimostrerà al paziente che fino a che resterà in terapia non sarà costretto alla ricerca di eroina da strada per non stare male.

Il primo giorno di trattamento occorre cominciare con dosaggi di metadone intorno ai 20/30mg, integrabili con dosi successive se entro i tempi previsti di 2-3 ore la sintomatologia astinenziale non recede.

In questi casi il medico somministrerà dosi aggiuntive di metadone di 20-30 mg ogni 3-4 ore (il massimo della concentrazione plasmatica del metadone viene raggiunta alla quarta ora) controllando accuratamente che la dose precedente, non solo non abbia causato sedazione, ma non sia riuscita a rimuovere completamente i segni ed i sintomi di astinenza.

Il dosaggio necessario sarà raggiunto quando il paziente non presenterà più sintomi e segni di astinenza.

Questo dosaggio del primo giorno rappresenterà la base di partenza per il trattamento dei giorni successivi. Solo se il paziente è stato in precedenza in terapia ed è conosciuto dal medico per il suo alto grado di tolleranza agli oppiacei, potrà ricevere una dose iniziale superiore a 20-30 mg.

Blocco dell'effetto farmacologico dell'eroina ed eliminazione dell'appetizione compulsiva

Dopo 4-5 giorni di trattamento, la dose di metadone viene progressivamente incrementata di 5-20 mg ogni 1-4 giorni, fino a raggiungere quella capace di bloccare gli effetti di una normale dose di eroina reperibile sul mercato (60/70 mg). In questa fase alcuni pazienti continuano l'uso di eroina, anche se non ne avvertono più gli effetti. Questa situazione clinica è estremamente delicata: da un lato l'eroina è inefficace, ma i suoi effetti sono ancora ricercati e desiderati dal soggetto. Il paziente può, ad esempio, tentare di non assumere tutto il metadone prescritto o di iniettarsi dosi di eroina più elevate per avvertire gli effetti che ancora desidera; oppure può ricercare l'effetto stupefacente assumendo psicostimolanti, alcol o psicofarmaci (in particolar modo benzodiazepine ipnoinducenti) con notevole rischio di politossicomania. Occorre ricordare che in un individuo normale un comportamento operante si estingue in assenza di premio. Una dose bloccante di metadone elimina il carattere di rinforzo positivo dell'eroina, la cui assunzione dovrebbe cessare. Se continua o è in parte sostituita dall'uso di surrogati quali alcol e benzodiazepine, il medico dovrà aumentare la dose e controllare che il soggetto assuma correttamente il metadone. A parità di dose somministrata, ci sono notevoli differenze individuali nei livelli plasmatici del metadone. In un range che varia da 80 a 120 mg/die si assiste generalmente alla risposta terapeutica che consiste nella cessazione dell'uso di eroina. In una minoranza dei pazienti, tuttavia, l'uso di eroina continua nonostante l'utilizzo di questi dosaggi. In tal caso è indicato un ulteriore incremento della dose. Sarà bene anche accertare l'esistenza di una psicopatologia associata. Numerosi studi hanno tentato di individuare un livello di concentrazione del metadone nel sangue da utilizzare come indicatore d'efficacia della dose somministrata. Sono stati riportati valori variabili fra

i 100 e i 600 ng/ml. Attualmente si usa come riferimento il valore di 400 ng/ml. Tuttavia un valore soglia non è stato chiaramente individuato. Fissare protocolli rigidi che prevedono dosi di metadone uguali per tutti non è "buona pratica clinica", così come non lo è stabilire tempi definiti dei trattamenti.

Limitare le dosi di metadone o limitare gli ingressi in trattamento significa rischiare di mantenere negli eroinomani una condizione di appetizione compulsiva nella quale possono, con più frequenza, presentarsi quadri di overdose, politossicomania e comportamenti iniettivi a rischio di trasmissione di HIV. Eliminare il *craving*, cioè l'appetizione compulsiva, è un obiettivo clinico di importanza cruciale. L'eroina è una sostanza che, proprio per i suoi effetti, agisce come agente di rinforzo sul comportamento di ricerca compulsiva della stessa. Se viene privata dei suoi effetti, il comportamento recidivante tende, in un'ampia percentuale di casi, ad estinguersi in maniera graduale. Questa ipotesi, originariamente formulata da Wikler, è stata utilizzata anche come base razionale per l'uso degli antagonisti a lunga emivita nella terapia della dipendenza da eroina. Questi programmi, tuttavia, tendono ad essere interrotti, dopo poco tempo, dalla maggioranza dei pazienti e la recidiva interviene prima che il comportamento appetitivo si estingua. Al pari di una terapia con antagonisti, anche il metadone impedisce all'eroina di esplicare i suoi effetti; ma poiché mantiene, anzi accentua, la condizione di tolleranza e dipendenza, non può essere sospeso improvvisamente. Questa caratteristica, che accomuna tutti i farmaci agonisti, può in assoluto apparire negativa. Ai fini della strategia terapeutica è invece utilissimo che il paziente abbia coscienza di non poter interrompere la cura senza conseguenze. Il livello di *compliance* ed il tasso di ritenzione in trattamento dei programmi metadonici a mantenimento sono, infatti, di gran lunga più elevati rispetto a quelli di qualsiasi altro tipo

di trattamento. Il tasso di ritenzione in trattamento è l'indice di valutazione più solido per valutare l'efficacia di un programma terapeutico per tossicodipendenti da eroina.

La prassi del trattamento metadonico

Il trattamento con metadone a mantenimento, come ogni altro intervento terapeutico, va in ogni momento valutato in base alla risposta del singolo paziente. Nei primi mesi di terapia le reazioni dei pazienti vengono, di regola, osservate quotidianamente. Questa è la fase definita di "induzione" al trattamento, durante la quale viene stabilita la dose ottimale di farmaco da somministrare al paziente. Non esiste una dose minima efficace valida per chiunque, né una dose massima oltre la quale è inutile salire ancora. La dose va "tagliata addosso" (*tailored*) sul singolo paziente. Quando si afferma che la dose minima efficace è di 60 mg e quella ottimale è di 80-120 mg al giorno, si stanno semplicemente riportando dei dati statistici riferiti al tasso di ritenzione e ai risultati degli accertamenti tossicologici nelle urine nell'ultimo mese o negli ultimi sei mesi in una popolazione di soggetti in trattamento. Più elevata è la dose utilizzata o presa in considerazione, maggiore è il numero di pazienti che rispondono. Questo non significa che quella dose è da utilizzare su tutti i pazienti indistintamente. Significa che se si vuole ottimizzare la risposta alla terapia bisogna evitare di porre limiti prestabiliti al dosaggio così come alla durata del trattamento. Raggiunta la dose di "stabilizzazione" ed osservati i primi segni di un cambiamento comportamentale in senso adattativo, questo risultato può essere ulteriormente migliorato dagli interventi psicosociali durante la cosiddetta fase di "mantenimento". Quando i cambiamenti comportamentali sono consistenti e stabilizzati, il paziente può ridurre l'intensità della frequenza dell'ambulatorio (fino ad un minimo di una volta la settimana). Questo

punto, fondamentale nella strategia di una terapia sostitutiva, apre il delicato capitolo dell'affidamento domiciliare del metadone. Il tossicodipendente è persona che ha perso il controllo sull'uso di una sostanza ed è terapeutico dimostrarli che la terapia gli restituisce questo controllo. L'affidamento domiciliare del medicamento narcotico è una delle prove tangibili del riacquistato controllo che consegue al successo terapeutico mostrato in precedenza, in termini di regolarità d'assunzione e negatività degli accertamenti tossicologici. L'affidamento domiciliare è anche il riconoscimento che l'eroinomane in trattamento ottiene in base alla sua *compliance* e fa parte di una complessa interazione farmaco-terapia comportamentale. L'affidamento concesso al di fuori di una risposta positiva alla terapia è un incentivo a perseverare in comportamenti "scorretti" rispetto al protocollo prescritto. Naturalmente il medico può, in situazioni oggettive che rendano la frequenza all'ambulatorio gravosa ed inopportuna ai fini di un reinserimento del paziente in un'attività lavorativa o scolastica, o per ragioni di salute, stabilire la necessità di una deroga. Tuttavia il paziente deve sapere che non sta ottenendo un privilegio, bensì un attestato di fiducia. Pretendere la frequenza giornaliera al servizio di cura può apparire fiscale, ma è antiterapeutico non intervenire o fare concessioni in deroga ad un paziente che ha difficoltà a raggiungere o mantenere una stabile condizione di risposta terapeutica. Il contatto frequente con gli operatori costituisce un concreto supporto sul piano terapeutico e l'occasione per ricevere interventi di consulenza e di orientamento. I pazienti possono, mediante l'aiuto degli operatori psicosociali del servizio, intraprendere attività nuove o riprendere quelle interrotte. Anche nei casi di affidamento settimanale del farmaco, è fondamentale che i pazienti, nel loro giorno di frequenza all'ambulatorio, assumano un'intera dose di farmaco di fronte all'operatore per dimostrare di

aver mantenuto il loro livello di tolleranza. I pazienti sospettati di aver ridotto la tolleranza vengono tenuti in osservazione per una/due ore dopo aver assunto l'intera dose. La comparsa di sedazione dimostra la non regolare assunzione del farmaco affidato. Nel qual caso i motivi devono essere chiariti e discussi. È frequente che pazienti in affidamento domiciliare, perché con urine regolarmente negative per sostanze non prescritte, riducano la dose giornaliera di metadone o la frazionino di loro iniziativa, ma evitino di parlarne col medico per timore di una disapprovazione.

In ogni caso è, dunque, la situazione clinica del paziente che influenza i tempi dell'affidamento domiciliare del farmaco. Per alcuni pazienti la frequentazione quotidiana del servizio di cura potrà essere di tre mesi, per altri di uno o di sei, in dipendenza della evoluzione clinica (stabilità della dose assunta, controllo dell'uso di sostanze, compensazione dello stato psichico). Anche la progressione da un regime di affidamento da "a giorni alterni" a "bisettimanale" a "settimanale" non è sempre la regola. Per alcuni pazienti è possibile passare direttamente al regime di affidamento "settimanale".

Nonostante il metadone sia prescrivibile in farmacia, tale pratica rende difficoltoso per gli operatori il controllo sull'effettiva assunzione del farmaco e non si presta al monitoraggio del paziente sotto i diversi profili finora descritti. La pratica della prescrizione del metadone in farmacia va riservata ai pazienti stabilmente compensati sul piano psicoaffettivo, che possono fare a meno della struttura socio riabilitativa e della necessità di verificare l'effettiva assunzione del farmaco.

Un ruolo importante nella prescrizione del metadone in farmacia è svolto dai medici di famiglia, sia che prendano in carico dall'inizio il paziente, sia che accettino l'invio da parte del servizio di cura di pazienti già stabilizzati. Occorre ricordare che la prescrizione in farmacia del metadone, a differenza dell'affidamento

domiciliare, nega al tossicodipendente il diritto alla riservatezza sancito dalla legge.

Sottopopolazioni di eroinomani per le quali è prioritario il trattamento metadonico

Particolari gruppi di eroinomani dovrebbero essere prioritariamente inseriti in trattamento metadonico.

- a) Eroinomani in gravidanza. La dipendenza da eroina da strada è una condizione difficilmente compatibile con la gravidanza. Il trattamento con metadone deve essere iniziato appena richiesto ed al dosaggio necessario al benessere materno. Per il prodotto del concepimento sono altrettanto dannosi gli episodi di astinenza, specie per i distacchi di placenta, e quelli d'intossicazione. Per questo motivo si raccomanda di evitare un eventuale tentativo di riduzione del dosaggio di metadone negli ultimi due mesi di gravidanza, quando la placenta perde l'elasticità iniziale.
- b) Genitori con figli piccoli. Il ruolo genitoriale risente favorevolmente della stabilizzazione comportamentale, operata dal trattamento metadonico, anche in ambito familiare.
- c) Eroinomani sieropositivi o con AIDS conclamato o con epatite virale attiva. Non esistono controindicazioni all'uso combinato di metadone e terapie anti-HIV/anti-AIDS e la compliance a queste terapie è nettamente più elevata nei soggetti in metadone a mantenimento. Particolare attenzione va posta nell'aggiustamento del dosaggio nei pazienti che assumono farmaci antiretrovirali che accelerano il metabolismo del metadone (es.: nevirapina, efavirenz, lopinavir/ritonavir).
- d) Eroinomani detenuti. Un'appropriata somministrazione del metadone riduce la frequenza di episodi autolesivi o in altro modo violenti nella popolazione dei carcerati. Il trattamento a dosi scalari va attuato senza fretta, in base ai sintomi del paziente e possibilmente evitando fino agli ultimi

giorni di far ricorso all'uso di benzodiazepine. Se il detenuto deve stare in carcere per un periodo breve è più razionale continuare, o iniziare, un trattamento a mantenimento. Si eviterà il rischio di un'overdose a ridosso della scarcerazione.

- e) Eroinomani con doppia diagnosi. Gli eroinomani affetti da altre malattie mentali spesso abbisognano di dosaggi più elevati di metadone, in associazione o meno con altri psicofarmaci, e di tempi più lunghi per raggiungere una condizione di equilibrio. Raggiunto lo stato di equilibrio, essi mostrano risultati, in termini di ritenzione in terapia e di riduzione/cessazione nell'uso di sostanze non prescritte, analoghi o superiori a quelli ottenuti dagli altri pazienti eroinomani; il trattamento con metadone accentua anche la disponibilità ad assumere i farmaci necessari per la psicopatologia associata e ne migliora gli esiti.

Il problema del controllo della terapia

Nei programmi metadonici i controlli e le analisi delle urine non assumono mai un carattere fiscale, ma sono finalizzati esclusivamente ad adattare il piano terapeutico a ciascun paziente. I controlli aiutano, inoltre, a stabilire la dose adeguata di farmaco. La risposta terapeutica del paziente è generalmente correlata a:

- 1) assenza di morfina nelle urine;
- 2) assenza di altre sostanze di abuso;
- 3) comportamento corretto durante la permanenza nei locali del servizio di cura;
- 4) rispetto del protocollo di somministrazione e delle regole stabilite dal programma;
- 5) cambiamenti in positivo del comportamento, abbandono della vita da strada, miglioramento della situazione familiare e sociale, inizio di nuove attività.

Il controllo sul mantenimento di una stabile tolleranza al metadone, da

parte del paziente, riveste una particolare importanza. Un paziente che mantiene la tolleranza al livello di quella indotta dalla dose adeguata di farmaco non ha alcuna possibilità di avvertire l'effetto dalle dosi di eroina normalmente vendute sul mercato. In questo modo l'eroina, anche se assunta, non può svolgere la sua azione patogena sul cervello.

Le analisi su campioni di urine richiesti senza preavviso o ottenuti sotto osservazione, secondo protocolli prestabiliti, costituiscono la base di un buon controllo sulle condizioni tossicologiche del paziente; tuttavia diversi altri fattori devono essere tenuti in altrettanta considerazione. Tra questi, il comportamento tenuto dal paziente durante la permanenza nei locali del servizio, ciò che i familiari riferiscono riguardo alle relazioni in famiglia, le notizie sulla situazione lavorativa o scolastica e tutta una serie di eventi o circostanze che, complessivamente, confermano o meno le avvenute modificazioni comportamentali. Ove possibile, è altrettanto efficace, nel contesto della relazione medico-paziente, acquisire direttamente alcune informazioni sul pattern di abuso, specialmente quando questo è esplicitamente dichiarato dal paziente. In tali circostanze, l'atteggiamento terapeutico del curante si avvantaggia da quanto riferito, in tempo reale, dal paziente, consentendo un pronto aggiustamento terapeutico (sia farmacologico che psicosociale integrativo).

Il disimpegno dal farmaco

Il disimpegno dal farmaco metadone è ciò che tutti, pazienti, famiglie e operatori, legittimamente perseguono. I programmi di mantenimento metadonico tendono a questo importante obiettivo nei tempi e nei modi in cui è possibile realizzarlo. Dopo pochi mesi, a risultati evidenti, generalmente il primo desiderio dei pazienti è quello di terminare il programma. La sensazione di benessere che innesca il desiderio di lasciare il programma raramente corrisponde a reali possibilità di disimpegno senza

ricaduta. Studi di *follow-up* condotti su pazienti disintossicati in modo prematuro testimoniano l'importanza della durata del trattamento nel condizionare un disimpegno senza ricaduta. Soltanto dopo che il paziente ha radicato un cambiamento consolidato, si dovrebbe procedere al programma di disimpegno dal metadone, rapportato, in ogni momento, alla effettiva e verificata capacità del paziente di mantenere i risultati ottimali ottenuti durante il trattamento. La professionalità degli operatori si esprime anche nell'orientare i pazienti ad accettare i tempi necessari che il trattamento metadonico comporta, cercando di trattenere i pazienti in programma per periodi prolungati. "Più a lungo un paziente frequenta il programma, più stabili e più consistenti sono i risultati che ottiene alla fine del trattamento". La fase di disimpegno farmacologico, che segue ad un lungo periodo di stabilizzazione, deve anch'essa durare a lungo ed essere interrotta se nel paziente appaiono segni di compromissione psicofisica. Il disimpegno dalla cura è più duraturo dopo ripetuti programmi di disintossicazione piuttosto che dopo uno solo. Per questo motivo i pazienti disintossicati che lo richiedono sono pochi, di nuovo e senza esitazioni, in trattamento.

Conclusioni

Il trattamento metadonico della dipendenza da eroina è il metodo attualmente ritenuto più efficace e più largamente impiegato nel mondo. Somministrare costantemente una dose adeguata di metadone, dopo un'accurata fase di induzione e di stabilizzazione, in attesa di un duraturo disimpegno ed unendo al farmaco altri interventi medici, di counseling e di riabilitazione psicosociale, può drasticamente migliorare la qualità della vita di soggetti che, per la natura del loro disturbo, spesso sono giunti a gradi estremi di compromissione fisica, psichica e di emarginazione sociale.

Bibliografia

- A.S.A.M. *American Society of Addiction Medicine policy statement on methadone treatment.* (Washington, DC, American Society of Addiction Medicine), 1991.
- AA.VV. Methadone data from FDA-approved treatment units, *National Drug and Alcoholism Treatment Utilization Survey*, (Rockville Maryland, NIDA), 1979.
- ABBOTT PJ, WELLER SB, WALKER SR. Psychiatric disorders of opioid addicts entering treatment: preliminary data. *Journal of Addictive Diseases.* 13: 1-11, 1994.
- ABRAHMS JL. A cognitive behavioral versus nondirective group treatment program for opioid addicted persons: an adjunct to methadone maintenance. *International Journal of Addictions.* 14: 503-511, 1979.
- AIKEN LS, LOSCIUTO L, AUSETTIS M. Who is serving drug abuse clients: Treatment delivery by professionals versus paraprofessionals, by paid staff versus volunteers. *Nida. Res. Monogr. Ser. NO. 58:* 123-145, 1985.
- ÄNGGÅRD E. Disposition of Methadone in Methadone Maintenance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 17: 258-266, 1974.
- ANGLIN MD, ALMONG IJ, FISHER DG, PETERS KR. Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship: a study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 15: 191-207, 1989.
- ARNDT IO, DOROZYNSKY L, WOODY GE, McLELLAN AT, O'BRIEN CP. Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Archives of General Psychiatry.* 49: 888-893, 1992.
- AURIACOMBE M, FRANQUES P, TIGNOL J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France [research letter]. *JAMA.* 285, 2001.
- BALL JC. The effect of methadone dose on heroin use. *Presented at the Fifth Annual Northeast Regional Methadone Conference*, New York, 1988.
- BALL JC, CORTY E, PETROSKI SP, BOND H, TOMMASIELLO A, GRAFF H. Medical services provided to 2394 patients at methadone programs in three states. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 3: 203-209, 1986.

- BALL JC, LANGE WR, MYERS CP, FRIEDMAN SR. Reducing the risk of AIDS through methadone maintenance treatment. *J. Health Soc. Behavior.* 29: 214-226, 1988.
- BALL JC AND ROSS CA. *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment.* New York, Springer-Verlag, 1991.
- BALL JC AND ROSS A. Follow-up study of 105 patients who left treatment. In *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment.* A cura di: Ball JC and Ross A. (Eds). New York, Springer-Verlag, 1991.
- BARGLOW P, KOTUN J, DUNTEMAN GH, CONDELLI WS, FAIRBANK JA. Methadone and cocaine [2]. *Hospital and Community Psychiatry.* 43: 1245-1246, 1992.
- BARTHWELL A AND GASTFRIEND DR. Treating multiple substance abuse. In *State Methadone Treatment Guidelines.* A cura di: Parrino MW (Ed), pp. 73-84, Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services, 1993.
- BASELT RC. Urinary excretion of Methadone in Man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 13: 64-70, 1971.
- BATKI S. Treatment of intravenous drug users with AIDS: the role of methadone maintenance. *Journal of Psychoactive Drugs.* 20: 213-216, 1988.
- BATKI SL, MANFREDI LB, JACOB PIHL, JONES RT. Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: Quantitative plasma and urine cocaine/benzoyllecgonine concentrations. *J. Clin. Psychopharmacol.* 13: 243-250, 1993.
- BAUMANN P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics.* 31: 444-469, 1996.
- BAYER R AND KOENIGSBERG L. Retention rates among methadone patients: an analysis of the New York experience. 1964-1976 *International Journal of Addictions.* 16: 33-41, 1981.
- BELL J. The use of serum Methadone levels in patients receiving Methadone Maintenance. *Clinical and Pharmacological Therapeutics.* 33: 623-629, 1988.
- BELL J, DIGIUSTO E, BYTH K. Who should receive methadone maintenance? *British Journal of Addiction.* 87: 689-694, 1992.
- BELLIS DJ. Reduction of AIDS risk among 41 heroin addicted female street prostitutes: effects of free methadone maintenance. *Journal of addictive diseases.* 12/1: 7-23, 1993.
- BERKEN GH, STONE MM, STONE SK. Methadone in schizophrenic rage: a case study. *American Journal of Psychiatry.* 35: 248-249, 1978.
- BERRY GJ. Dose-related responses to methadone, including placebo therapy. *Proceedings of the fifth National Conference on Methadone Treatment.* New York, National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics, pp. 409-410, 1972.
- BERRY GJ AND KUHN KL. Dose related response to methadone: reduction of maintenance dose. In National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics (Ed). *Proceedings of the fifth National Conference on Methadone Treatment.* New York, National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics, pp. 972-979, 1973.
- BERTSCHY G, BAUMANN P, EAP CB, BAETTING D. Probable Metabolic Interaction Between Methadone and Fluvoxamine in Addict Patients. *Ther. Drug. Monit.* 16:1, 42-45, 1994.
- BIANCHI E, MAREMMANI I, MELONI D, TAGLIAMONTE A. Controlled Use of Heroin in Patients on Methadone Maintenance Treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 9: 383-387, 1992.
- BICKEL WK AND RIZZUTO P. The naturalistic oscillating patterns of alcohol consumption in alcohol methadone patients. *Journal of Studies on Alcohol.* 52: 454-457, 1991.
- BICKEL WK, HIGGINS ST, STITZER ML. Choice of Blind Methadone Dose Increase by Methadone Maintenance Patients. *Drug and Alcohol Dependence.* 18: 165-171, 1986.
- BICKEL WK, STITZER ML, BIGELOW GE. ET AL. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clinical and Pharmacological Therapy.* 43: 72-78, 1988.
- BILANGI RJ. Pregnant addict care in Methadone Treatment Programs. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2: 43-50, 2000.
- BLANCHY PH. Naloxone for diagnosis in methadone programs. *JAMA.* 224: 334-344, 1973.
- BLINICK G, INTURRISI CE, JEREZ E ET AL. Amniotic fluid methadone in women maintained on methadone. *Mt. Sinai. J. Med.* 41: 254-250, 1974.
- BLINICK G, INTURRISI CE, JEREZ E ET AL. Methadone assays in pregnant women and progeny. *American Journal of Obstetric and Gynecology.* 121: 617-610, 1974.
- Blinick G, Jerez E, Wallach RC. Methadone maintenance, pregnancy and progeny. *JAMA.* 225: 477-470, 1975.
- BLIX O. Methadone Against AIDS. The Swedish Experience. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems.* A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), Wien New York, Springer-Verlag, pp. 129-136, 1995.
- BLIX O AND GRÖNBLADH L. The impact of methadone maintenance treatment on the spread of HIV among IV heroin addicts in Sweden. In *Drug Addiction and AIDS.* A cura di: Loimer N and Schmid R. (Eds), Wien, New York, Springer Verlag, pp. 200-205, 1991.
- BOCKER FM. HIV and Methadone Treatment. The German experience. In *Drug Addiction and AIDS.* A cura di: Loimer N, Schmid R, Springer A. (Eds), Wien New York, Springer-Verlag, pp. 216-222, 1991.
- BOCKER FM. Methadone and AIDS: are MMTP's apt to prevent HIV infections among intravenous drug users? *European Journal of Psychiatry.* 6/4: 197-206, 1992.
- BORG L, HO A, KREEK MJ. Correlation of methadone blood levels from three laboratories with dosage and abstinence symptoms: A pilot study. *Problems of Drug Dependence 1992: 54th Annual Scientific Meeting.* Keystone, CO, Committee on Problems of Drug dependence, Inc, 1992.
- BORG S. The methadone program in Stockholm. The goal is for everyone to become drug-free. *Socyalnitt.* 5: 34-38, 1989.
- BOWLING CE, MOFFETT AD, TAYLOR WJ. High versus low dose maintenance therapy: An empirical test. In *Methadone: Experiences and Issues.* A cura di: Chambers CD and Brill L. (Eds), New York, Behavioural Publications, pp. 143-148, 1973.
- BRADY R. Methadone Management System: the complete computersystem for Methadone Programs. *Presented at Sixth Annual Northeast Regional Methadone Conference.* Newport, RI,

NERMC, 1989.

BRIEFER JF AND DÉGLON JJ. Traitement de méthadone et comportements à risque de transmission HIV. *Méd. Et Hyg.* 50: 1544-1549, 1992.

BRIENZA RS, STEIN MD, CHEN M, GOGINENI A, SOBOTA M, MAKSAD J, HU P, CLARKE J. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 18: 331-337, 2000.

BRIZER DA, HARTMAN N, SWEENEY J, MILLMAN RB. Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 149(9): 1106-1107, 1985.

BROWN BS, JANSEN DR, BASS III UF. Staff attitudes and conflict regarding the use of methadone in the treatment of heroin addiction. *American Journal of Psychiatry.* 131, 215-219, 1974.

BROWN BS, JANSEN DR, BENN GJ. Changes in attitude toward methadone. *Archives of General Psychiatry.* 32: 214-218, 1975.

BROWN LJ. Responsible take-home medication practices. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services, pp. 67-72, 1993.

BUDD RD, WALKIN E, JAIN NC, SNEATH TC. Frequency of use of diazepam in individuals on probation and in methadone maintenance programs. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 6: 511-514, 1979.

BUNING E, LANG P, TORRENS M, HERZOG C, GRÖNBLADH L, JOSEPH H, TAGLIAMONTE A, BLIX O. Methadone and Criminality. Euro-methwork Workshop. In *Drug Addiction and related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), Wien New York, Spinger-Verlag, pp. 193-197, 1995.

BURKE D. The community effort: MMTPs as full community members. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services, pp. 125-132, 1993.

CAPLEHORN JR. A comparison of abstinence-oriented and indefinite methadone maintenance treatment. *International Journal of Addictions.* 29: 1361-1375, 1994.

CAPLEHORN JRM AND BELL J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *The Medical Journal of Australia.* 154: 195-199, 1991.

CAPLEHORN JR, DALTON MS, HALDAR F, PETRENAS AM, NISBET JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst. Use Misuse.* 31:177-196, 1996.

CAPLEHORN JRM, HARTEL DM, IRWIG L. Measuring and comparing the attitudes and beliefs of staff working in New York methadone maintenance clinics. *Substance Use Misuse.* 32: 399-413, 1997.

CAPLEHORN JRM, IRWIG L, SAUNDERS JB. Attitudes and beliefs of staff working in methadone maintenance clinics. *Substance Use Misuse.* 31: 437-452, 1996.

CAPLEHORN JRM, MCNEIL DR, KLEINBAUM DG. Clinic Policy and Retention in Methadone Maintenance. *International Journal of Addictions.* 28: 73-89, 1993.

CAPLEHORN JR, IRWIG L, SAUNDERS JB. Physicians' attitudes and retention of patients in their methadone maintenance programs. *Substance Use Misuse.* 31: 663-677, 1996.

CAPLEHORN JR, LUMLEY TS, IRWIG L. Staff attitudes and retention of patients in methadone maintenance programs. *Drug and Alcohol Dependence.* 52: 57-61, 1998.

CHARUVASTRA CV, PANNELL J, HOPPER M, ERHMANN M, BLAKIS M, LING W. The medical safety of the combined usage of disulfiram and methadone (pharmacological treatment for alcoholic heroin addicts). *Archives of General Psychiatry.* 33: 391-393, 1976.

CHASNOFF IJ, HATCHER R, BURNS WJ. Early Growth Patterns of Methadone-addicted Infants. *American Journal of Diseases of Children.* 134: 1049-1051, 1980.

CHATAM LR, KNIGHT K, SIMPSON DD. Suicidality in a sample of methadone maintenance clients. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 21: 345-361, 1995.

CHILDRESS AR, EHRMAN R, McLELLAN AT, MACRAE J, NATALE M, O'BRIEN CP. Can induced moods trigger drug-related responses in opiate abuse patients? *Journal of Substance Abuse Treatment.* 11: 17-23, 1994.

CHIPKIN RE. Adversiveness of oral Methadone in rats. *Psychopharmacology.* 57: 303-310, 1978.

COBB MN, DESAI J, BROWN LSJ, ZANNIKOS PN, RAINEY PM. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 63: 655-662, 1998.

CONDELLI WS, DUNTEMAN GH. Exposure methadone programs and heroin use. Center for Social Research and Policy Analysis. *Research Triangle Institute (unpub.work)*, 1991.

CONNETT GE. Comparison of progress of patients with professional and paraprofessional counselors in a methadone maintenance program. *International Journal of Addictions.* 15: 585-589, 1980.

COOPER JR. Methadone treatment and acquired immuno-deficiency syndrome. *J. Am. Med. Assoc.* 262: 1664-1668, 1989.

COOPER JR. Terapia disintossicante con metadone e possibilità di contenimento dell'AIDS. *JAMA.* (Ed It) 2 n°2: 105-111, 1990.

COOPER JR. Establishing a methadone quality assurance system: rationale and objectives. In: *Improving Drug Abuse Treatment*. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services, National Institute on Drug Abuse. 1991: 358-364. RMS 106, 1991.

COPPEL A. An evaluation study on share care methadone treatment between a specialized clinic and a network of General Practitioners. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2: 29-33, 2000.

CRAIG RJ. Effectiveness of low-dose methadone maintenance for the treatment of inner city heroin addicts. *International Journal of Addictions.* 15: 701-710, 1980.

DARKE S, SWIFT W, HALL W. Prevalence, severity and correlates of psychological morbidity among methadone maintenance clients. *Addiction.* 89: 211-217, 1994.

D'AUNNO T, FOLZ-MURPHY N, LIN X. Changes in Methadone Treatment Practices: Results from a Panel Study, 1988-95. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 25: 681-699, 1999.

D'AUNNO T AND VAUGHN TE. Variations in methadone treatment practices result from a national study. *JAMA.* 267(2): 253-258, 1992.

- DAWE S AND GRAY JA. Craving and drug reward: a comparison of methadone and clonidine in detoxifying opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*. 39: 207-212, 1995.
- DE LONG JV. *The Methadone habit*, 16 March, New York Times Magazine, 1975.
- DE MARIA PAJ AND SEROTA RD. A therapeutic use of the methadone fluvoxamine drug interaction. *Journal of Addictive Diseases*. 18: 5-12, 1999.
- DÉGLON JJ. *Le traitement à long terme des héroïnomanes par la Mèthadone*, Genève, Editions Médecine et Hygiène, 1982.
- DÉGLON JJ. Toxicomanie et traitements de substitution par la methadone, l'un des plus formidables malentendus de l'histoire de la médecine. In *Toxicomanie Hépatites SIDA*. A cura di: Guffens JM. (Ed), (Le Plessis-Robinson, Les empêcheurs de penser en rond), pp. 215-230, 1994.
- DÉGLON JJ. Reducing Heroin Consumption During Methadone Treatment and Limitation of Post-Treatment Relapses: Two Crucial Public Health Problems. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), (Wien New York, Spinger-Verlag), pp. 119-128, 1995.
- DES JARLAIS DC, WENSTON J, FRIEDMAN SR, SOTHERAN JL, MASLANSKY R, MARMOR M. Crack cocaine use in a cohort of methadone maintenance patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 9: 319-325, 1992.
- DES JARLAIS DC. Philosophy and reality in methadone treatment. *Addiction*. 89: 807-809, 1994.
- DESMOND DP AND MADDUX JF. Optional versus mandatory psychotherapy in methadone maintenance. *International Journal of Addictions*. 18: 281-290, 1983.
- DOLE VP. *Methadone maintenance. A report of two years of experience to Committee on Problems Drug Dependence*, (New York NY, Narcotic Rehabilitation Center), 1966.
- DOLE VP. Methadone maintenance treatment for 25000 heroin addicts. *JAMA*. 215: 1131-1134, 1971.
- DOLE VP. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA*. 260: 3025-3029, 1988.
- DOLE VP. Methadone treatment and acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *JAMA*. 262: 1681-1982, 1989.
- DOLE VP. La lotta contro l'AIDS comincia dalla droga. *JAMA (Ed It)*. 2(2): 189-191, 1990.
- DOLE VP. Hazard of process regulation: the example of methadone maintenance. *J. Am. Med. Assoc*. 267: 1664-1668, 1992.
- DOLE VP. What have we learned from three decades of methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Review*. 13: 330-338, 1994.
- DOLE VP. Methadone Maintenance. Comes of Age. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), (Wien New York, Springer-Verlag), pp. 45-49, 1995.
- DOLE VP. Methadone Maintenance. Comes of age. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1: 13-17, 1999.
- DOLE VP AND JOSEPH H. Long term outcome of patients treated with methadone maintenance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 311: 181-189, 1978.
- DOLE VP AND KREEK MJ. Methadone plasma level: Sustained by a reservoir of drug in tissue. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 70: 10, 1973.
- DOLE VP AND NYSWANDER ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA*. 193: 80-84, 1965.
- DOLE VP AND NYSWANDER ME. Rehabilitation of heroin addicts after blockade with methadone. *New York State Medical Journal*. 66(15): 2011-2017, 1966.
- DOLE VP AND NYSWANDER ME. Methadone maintenance and its implication for theories of narcotic addiction. In *The Addictive State*. A cura di: Wikler A. (Ed), (Baltimore, Williams and Wilkins), pp. 359-366, 1968.
- DOLE VP AND NYSWANDER ME. Methadone maintenance treatment: A ten-year perspective. *JAMA*. 235: 2117-2119, 1976.
- DOLE VP AND NYSWANDER ME. Behavioral pharmacology and treatment of human drug abuse: methadone maintenance of narcotic addicts. In *The Neurobiology of opiate reward processes*. A cura di: Smith JE and Lane JD. (Eds), (Amsterdam, Elsevier Biomedical Press), pp. 211-233, 1983.
- DOLE VP, NYSWANDER ME, DE JERLAIS DC, JOSEPH H. Sounding board: Performance based rating of methadone maintenance programs. *New England Journal of Medicine*. 306(3): 169-71, 1982.
- DOUGHERTY R. Alternative Chemoterapies. *Audio cassettes of: Fourth Annual North-East Regional Methadone Conference*. Stamford. (Frederick,MD, Satellite Broadcasting), 1988.
- EAP CB, DÉGLON JJ, BAUMANN P. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of methadone: clinical relevance. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1: 19-34, 1999.
- EL-BASSEL N, SCHILLING RF, TURNBULL JE, SUKH KH. Correlates of alcohol use among methadone patients. *Alcohol Clin. Express*. 18: 767-8, 1994.
- EUROPEAN COLLABORATING CENTRES IN ADDICTION STUDIES. *Methadone Substitution Therapy in Europe. Monograph Series n. 1*. (London, ECCAS), 2000.
- EXTEIN I, PICKARD D, GOLD MS, GOLD PW, POTTASH ALC, SWEENEY DR, ROSS RJ, REBARD R, MARTIN D, GOODWIN FK. Methadone and morphine in depression. *Pharmacological Bulletin*. 17: 29-33, 1981.
- FARREL M, WARD J, MATTIC R, HALL W, STIMSON GV, DES JARLEIS D, GOSSOP M, STRANG M. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *British Medical Journal*. 309: 997-1001, 1994.
- FINNEGAN LP. Outcome of infants exposed to Methadone in utero. *Audio cassettes of: Fourth Annual North-East Regional Methadone Conference*. Stamford (Frederick,MD, Satellite Broadcasting), 1987.
- FINNEGAN LP. Women, pregnancy and methadone. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2: 1-8, 2000.
- FINNEGAN LP AND HAGAN TA. Methadone Maintenance in pregnancy/cocaine abuse. *Audio cassettes of: Sixth Annual North-East Regional Methadone Conference*. New Port (Frederick,MD, Satellite Broadcasting), 1989.
- FOLTIN RW AND FISCHMAN MW. Effects of methadone or buprenorphine maintenance on the

subjective and reinforcing effects of intravenous cocaine in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 278: 1153-1164, 1996.

FOYER R. Substance abuse, women and pregnancy. *Audio cassettes of: Fifth Annual North-East Regional Methadone Conference*. New York (Frederick, MD, Satellite Broadcasting), 1988.

GALLI F, MUSICCO M, ZAMPINI L, GERVASONI C, RIVA A, CODINI G, CIACI D, CRUCCU V, MAROZZO F, CARITO M, FRACCHIA S, LOVICU G, NICOLISI A, SARACCO A, CORSI L, VILLA A, RISCUONI S, MORONI M. Influence of long term therapeutic programs for opiate addicts and methadone treatment upon mortality and spread of HIV-1 in intravenous drug users (IVDUs) (Abst W.C. 3351). *Proceedings of the VII International Conference on AIDS Vol II*, Florence, 1991.

GARBUTT GD AND GOLDSTEIN A. Blind comparison of three methadone maintenance dosages in 180 patients. In *Proceedings of the fourth National Conference on Methadone Treatment*. A cura di: National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics (Ed), pp. 31-37, 1972.

GASSER ES, LANGROD J, VALDES K, LOWINSON JH. Eysenck personality inventory with methadone maintenance patients. *British Journal of Addiction*. 69: 85-88, 1974.

GAUVIN DV, MOORE KR, YOUNGBLOOD BD, HOLLOWAY FA. The discriminative stimulus properties of legal, over-the-counter stimulants administered singly and in binary and ternary combinations. *Psychopharmacology*. 110: 309-319, 1993.

GAWIN FH, KLEBER HD, BYCK R, ROUNSAVILLE BJ, KOSTEN TR, JATLOW PI, MORGAN C. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. *Annual Review of Research Treatment*. 2: 313-321, 1992.

GEARING FR AND SCHWEITZER MD. An epidemiologic evaluation of long-term methadone maintenance treatment for heroin addiction. *American Journal of Epidemiology*. 100: 101-112, 1974.

GELB AM, RICHMAN BL, ANAND OP. Quantitative and temporal relationships of alcohol use in narcotic addicts and methadone maintenance patients undergoing alcohol detoxification. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 5: 191-198, 1978.

GELB AM, RICHMAN BL, PEYSEN LP. Alcohol use in methadone maintenance clinics. *American*

Journal of Drug and Alcohol Abuse. 6: 367-373, 1979.

GELETKO SM AND ERICKSON AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy*. 20: 93-94, 2000.

GENERAL ACCOUNTING OFFICE. *Methadone Maintenance: some treatment programs are not effective; greater federal oversight needed*. (New York, NY, GAO/HRD), 1990.

GERSTON A, COHEN MJ, STIMMEL B. Alcoholism, heroin dependency, and methadone maintenance: alternatives and aids to conventional methods of therapy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 4: 517-531, 1977.

GLASS RM. Methadone Maintenance - New Research on a Controversial Treatment. *JAMA*. 269: 1995-1996, 1993.

GOLDSTEIN A. Blind controlled dosage comparisons with methadone in 200 patients. *Proceeding of the Third National Conference on Methadone Treatment. Public Health Service Publication N° 2172*, (Washington, DC, U.S. Govt. Print. Off.), pp. 31-37, 1970.

GOLDSTEIN A. Blind dosage comparison and other studies in a large methadone program. *Journal of Psychedelic Drugs*. 4: 177-181, 1971.

GOLDSTEIN A. Blind comparison of once-daily and twice-daily dosage schedules in a methadone program. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 13: 59-63, 1972.

GOLDSTEIN A. Heroin addiction and the role of methadone in its treatment. *Archives of General Psychiatry*. 26: 291-297, 1972.

GOLDSTEIN A. Heroin addiction: neurobiology, pharmacology and policy. *J. Psychoactive Drugs*. 23: 123-133, 1991.

GOLDSTEIN A. *La neurobiologia dell'assuefazione all'eroina e del trattamento metadonico*. Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcoolismo Anno XX, n° 4 (Ministero della Sanità), 1997.

GOLDSTEIN A AND JUDSON BA. Efficacy and side effects of three widely different methadone doses. In *Proceedings of the fifth National Conference on Methadone Treatment*. A cura di: National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics (Ed), New York, NY, pp. 21-44, 1973.

GOLDSTEIN A, HANSTEEN RW, HORNS WH.

Control of methadone dosage by patients. *JAMA*. 234: 734-737, 1975.

GORDIS E. Methadone Maintenance and patients in Alcoholism treatment. *Alcohol Alert*. 1: 1-4, 1988.

GORDON NB, WARNER A, HENDERSON A. *Psychomotor and intellectual performance under Methadone Maintenance* (Washington, DC, National Academy of Sciences, National Research Council, Committee on Problems of Drug Dependence), 1967.

GOSSOP MR AND STRANG J. A comparison of the withdrawal responses of heroin and methadone addicts during detoxification. *British Journal of Psychiatry*. 158: 697-699, 1991.

GOSSOP MR, BRADLEY B, STRANG J, CONNELL PH. The clinical effectiveness of electrostimulation vs oral methadone in managing opiate withdrawal. *British Journal of Psychiatry*. 1144: 203-208, 1984.

GOUREVITCH M. Successful Directly Observed Chemoprophylaxis (DOC) and Therapy (DOT) of Tuberculosis (TB) in HIV-Seropositive (HIV+) and HIV-Seronegative (HIV-) Injecting Drug Users (IDU's) in a Methadone Maintenance Treatment Program (MMTP), *Abstract presented at the APHA 121st Annual Meeting*, San Francisco, 1993.

GOURLAY GK, CHERRY DA, COUSINS MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*. 25: 297-312, 1989.

GRABOWSKI J, RHOADES H, ELK R, SCHMITZ J, CRESO D. Methadone dosage, cocaine and opiate abuse [5]. *American Journal of Psychiatry*. 150: 675, 1993.

GREENSTEIN RA, RESNICK RB, RESNICK E. Methadone and Naltrexone in the treatment of heroin dependence. *Psychiatric Clinics of North America*. 671-679, 1984.

GRITZ ER, SHIFFMAN SM, JARVIK ME, ET AL. Physiological and psychological effects of methadone in man. *Archives of General Psychiatry*. 32: 237-242, 1975.

GRÖNBLADH L AND GUNNE LM. Methadone-assisted rehabilitation of Swedish heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*. 24: 31-37, 1989.

GRÖNBLADH L, ÖHLUND LS, GUNNE LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone

- treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 82: 223-227, 1990.
- GUERIN P AND BOURGEOIS M. Methadone treatment for pharmacologic dependence induced by opiates: future perspectives? *Annales De Psychiatrie*. 7/4: 259-266, 1992.
- GUFFENS JM. The treatment of viral hepatitis in drug addicts. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1: 35-38, 1999.
- GUNNE LM. The case of the Swedish methadone maintenance treatment program. *Drug and Alcohol Dependence*. 11: 99-103, 1983.
- GUNNE LM AND GRÖNBLADH L. The Swedish methadone maintenance program: A controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*. 7: 249-256, 1981.
- HACKEY DL, KREEK MJ, MATTSON DH. Quantitative analysis of methadone in biological fluids using deuterium-labeled methadone and GLC-chemical-ionization mass spectrometry. *J. Pharm. Sci.* 66: 1579-1582, 1977.
- HADDOX V AND JACOBSON M. Psychological adjustment, mood and personality fluctuations in long term methadone maintenance patients. *International Journal of Addictions*. 7: 619-627, 1972.
- HALIKAS JA, KUHN KL, CROSBY R, CARLSON G, CREA F. The measurement of craving in cocaine patients using the Minnesota Cocaine Craving Scale. *Comprehensive Psychiatry*. 32: 22-27, 1991.
- HANDAL PJ AND LANDER JJ. Methadone Treatment: program evaluation and dose response relationships. *International Journal of Addictions*. 11: 363-375, 1976.
- HANDELSMAN L, LIMPITLAW L, WILLIAMS D, SCHMEIDLER J, PARIS P, STIMMEL B. Amantadine does not reduce cocaine use or craving in cocaine-dependent methadone maintenance patient. *Drug and Alcohol Dependence*. 39(3): 173-180, 1995.
- HARGREAVES WA. Methadone dose and duration for maintenance treatment. In *Research on the treatment of narcotic addiction. State of the art. Treatment Research Monograph Series*. A cura di: Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz D. (Eds), pp. 19-79 (Rockville, Maryland, NIDA), 1983.
- HARPER R, SOLISH G, FEINGOLD E ET AL. Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and the neonatal withdrawal syndrome. *American Institute of Obstetric and Gynecology*. 129: 417-410, 1977.
- HARTEL D, SELWYN PA, SCHOENBAUM EE. Methadone Maintenance treatment and reduced risk of AIDS and AIDS-specific mortality in intravenous drug users. (Stockholm, Sweden, Abstract N° 8546. Fourth International Conference on AIDS), 1988.
- HARTOG J AND TUSEN DJ. Valium use and abuse by methadone maintenance clients. *International Journal of Addictions*. 22: 1147-1140, 1987.
- HAVASSY B, HARGREAVES WA, DE BARROS L. Self regulation of dose in methadone maintenance with contingent privileges. *Addictive Behaviors*. 4: 31-38, 1979.
- HIGGINS ST, BUDNEY AJ, BICKEL WK, HUGHES JR, FOERG F. Disulfiram therapy in patients abusing cocaine and alcohol [6]. *American Journal of Psychiatry*. 150: 675-676, 1993.
- HIRT M AND GREENFIELD H. Implosive therapy treatment of heroin addicts during methadone detoxification. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 47: 982-983, 1979.
- HOLMSTRAND J, ÄNGGÅRD E, GUNNE LM. Methadone maintenance: plasma levels and therapeutic outcome. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 23: 175-180, 1978.
- HORNS WH. Plasma levels and symptom complaints in patients maintained on daily dosage of Methadone Hydrochloride. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 17: 636-649, 1975.
- HSER Y, ANGLIN MD, LIU Y. A survival analysis of gender and ethnic differences in responsiveness to methadone maintenance treatment. *International Journal of Addictions*. 25: 1295-1315, 1991.
- HUMENIUK R, ALI R, WHITE J, HALL W, FARREL M. *Proceedings of the expert workshop on induction and stabilisation of patients onto methadone*. (Adelaide, Australia, Monograph series n° 39/ISBN 0642415080), 2000.
- HUNT DE, STRUD DL, GOLDSMITH DS. Alcohol use and abuse: heavy drinking among methadone clients. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 12: 147-140, 1986.
- IGUCHI MY, STITZER ML, BIGELOW GE, LIEBSON IA. Contingency management in methadone maintenance: effects of reinforcing and aversive consequences on illicit polydrug use. *Drug and Alcohol Dependence*. 22: 17-23, 1988.
- INCIARDI JA. The development of Methadone Treatment. In *Methadone diversion: experiences and issues*. NIDA (Ed), pp. 9-11 (Rockville, Md, DHEW Publication), 1977.
- INTURRISI CE. Pharmacokinetics of Methadone. *Advances in Pain Research Therapy*. 8: 191-199, 1986.
- INTURRISI CE. Estimation of Methadone in patients with chronic pain. *Pharmacology and Therapeutics*. 41: 392-401, 1987.
- INTURRISI CE AND VEREBELY K. A gas liquid chromatographic method for the quantitative determination of methadone in human plasma and urine. *Chromatography*. 65: 361-360, 1972.
- INTURRISI CE AND VEREBELY K. The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 13: 633-637, 1972.
- IRIBARNE C, DREANO Y, BARDOU LG, MENEZ JF, BERTHOU F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology*. 117: 13-23, 1997.
- IRIBARNE C, PICART D, DREANO Y, BERTHOU F. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 12: 194-199, 1998.
- JACOBS PE, DOFT EB, KOGER J. A study of SCL-90 scores of 264 methadone patients in treatment. *International Journal of Addictions*. 16: 541-548, 1981.
- JAFFE JH. Further experience with methadone in the treatment of narcotics users. *International Journal of Addictions*. 5: 375-389, 1970.
- JAFFE JH. Methadone Maintenance: Variation in outcome criteria as a function of dose. *Proceedings of the Third National Conference on Methadone Treatment*. Public Health Service Publication N° 2172, pp. 37-44 (Washington, DC, U.S. Govt. Print. Off.), 1970.
- JANIRI L, MANNELLI P, PERSICO AM, SERRETTI A, TEMPESTA E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*. 36: 139-145, 1994.

- JANKE P. Differential effects on completion of treatment in a medical vs. psychotherapeutic model for methadone maintenance. *Proceedings of the Third National Drug Abuse Conference*, (New York, National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics), 1976.
- JARVIK ME AND HENNINGSFIELD JE. Pharmacological treatment of tobacco dependence. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 30: 279-294, 1988.
- JOHNSON RE, CHUTUAPE MA, STRAIN EC, WALSH SL, STITZER ML, BIGELOW GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine*. 343: 1290-1297, 2000.
- JOHNSON RE, JAFFE JH, FUDALA PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA*. 267: 2750-2755, 1992.
- JOSEPH H AND APPEL P. Historical perspective and public health issues. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 11-24 (Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.
- JOSEPH H AND DOLE VP. Methadone patients on probation and parole. *Fed Probat*. 34: 42-55, 1970.
- KALTENBACH K AND FINNEGAN LP. Perinatal developmental outcome of infants exposed to methadone in utero. *Neurotoxicol. Teratol*. 9: 311-313, 1987.
- KALTENBACH K AND FINNEGAN LP. Methadone maintenance during pregnancy: Implications for perinatal and developmental outcome. In *Perinatal Substance Abuse: Research Findings and Clinical Implications*. A cura di: Sonderegger TB. (Ed), pp. 239-253 (Baltimore, MD, The Johns Hopkins University Press), 1992.
- KALTENBACH K, SILVERMAN N, WAPNER R. Methadone maintenance during pregnancy. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino M. (Ed), pp. 85-93 (Rockville, MD, US Department of Health and Human Services), 1993.
- KANG SY AND DE LEON G. Criminal involvement of cocaine users in a methadone treatment program. *Addiction*. 88: 395-404, 1993.
- KANOF PD, ARONSON MJ, NESS R. Organic mood syndrome associated with detoxification from methadone maintenance. *American Journal of Psychiatry*. 150: 423-428, 1993.
- KASTELIC A AND KOSTNAPPEL-RIHTAR T. Integrating Methadone Treatment in the Slovenian Public Health System. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1: 35-41, 1999.
- KAUFMAN E AND BLAINE GB. Full services in methadone treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1: 213-231, 1974.
- KAUL B AND DAVIDOW B. Drug abuse patterns of patients on methadone treatment in New York City. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 8: 17-25, 1981.
- KELL MJ. Utilization of plasma and urine Methadone Measurement. *Journal of Addictive Diseases*. 14: 85-108, 1995.
- KERR D, PRUSS R, DEVLIN C, COLETTI S. *Methadone Treatment and Therapeutic Communities*. Audio cassettes of Fifth Annual North-East Regional Methadone Conference. New York (Frederick, MD, Satellite Broadcasting), 1988.
- KIRN TF. Methadone maintenance treatment remains controversial even after 23 years of experience. *JAMA* (Ed It). 260: 2970-2975, 1988.
- KLEBER HD. Methadone maintenance treatment - A Reply. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 4: 267-272, 1977.
- KLEBER HD. Concomitant use of methadone with other psychoactive drugs in the treatment of opiate addicts with other DSM-III diagnosis. In *Research on the treatment of narcotic addiction: State of the Art*. A cura di: Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz D. (Eds), pp. 119-158 (Rockville, Maryland, N.I.D.A.), 1983.
- KLEBER HD AND GOLD MS. Use of psychotropic drugs in treatment of methadone maintained narcotic addicts. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 311: 81-98, 1978.
- KLEBER HD, RIORDAN CE, ROUNSAVILLE BJ, KOSTEN TR, CHARNEY D, GASPARI J, HOGAN I. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry*. 42: 391-394, 1985.
- KOLAR AF, BROWN BS, WEDDINGTON WWBJC. A treatment crisis: cocaine use by clients in methadone maintenance programs. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 7: 101-107, 1991.
- KOSTEN TR, MORGAN CH, SCHOTTENFELD RS. Amantadine and desipramine in the treatment of cocaine-abusing methadone maintained patients. *NIDA Research Monograph*. 105: 510-511, 1991.
- KOSTEN TR, ROSEN MI, SCHOTTENFELD RS, ZIEDONIS D. Buprenorphine for cocaine and opiate dependence. *Psychopharmacology Bulletin*. 28: 15-19, 1992.
- KOSTEN TR, SCHOTTENFELD R, ZIEDONIS D, FALCIONI J. Buprenorphine versus Methadone Maintenance for Opioid Dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 181: 358-364, 1993.
- KRAUSZ M, VERTHEIN U, DEGKEWITZ P, HAASEN C, RASCHKE P. Maintenance treatment of opiate addicts in Germany with medications containing codeine: results of follow-up study. *Addiction*. 93: 1161-1167, 1998.
- KRAUSZ M, VERTHEIN U, DEGKEWITZ P. Prevalence of psychiatric disorders in opiate dependent patients in contact with the drug treatment system. *Nervenarzt*. 69: 557-567, 1998.
- KREEK MJ. Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. *JAMA*. 223: 665-668, 1973.
- KREEK MJ. Plasma and urine levels of methadone. *N. Y. State J. Med*. 73: 2773-2777, 1973.
- KREEK MJ. Medical complications in methadone patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 322: 110-134, 1978.
- KREEK MJ. Methadone in treatment: Psychological and pharmacological issues. In *Handbook on Drug Abuse*. A cura di: Dupont RI, Goldstein A, O'Donnell J. (Eds), (Rockville, MD, NIDA U.S. Department of Health and Human Services), 1979.
- KREEK MJ. Health consequences associated with the use of methadone. In: *Research on the treatment of narcotic addiction. State of the art*. A cura di: Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz D. (Eds) Treatment Research Monograph Series, pp. 456-482 (Rockville, Maryland, NIDA), 1983.
- KREEK MJ. HIV infection and parenteral drug abuse: ethical issues in diagnosis, treatment, research and the maintenance of confidentiality. In *Proceedings of the Third International Congress on Ethics in Medicine - Nobel Conference Series*. A cura di: Allenbeck P and Jansson B. (Eds), pp. 181-187 (New York, NY, Raven Press), 1990.
- KREEK MJ. Immunological Function in Active Heroin Addicts and Methadone Maintained

Former Addicts: Observations and Possible Mechanisms. In *Problems of drug dependence*, 1990: *Proceedings of the 52th Annual Scientific Meeting of the committee on problems of drug dependence*. A cura di: Harris LS. (Ed), (Rockville, MD, NIDA), 1991.

KREEK MJ. Epilogue: Medical maintenance treatment for heroin addiction, from a retrospective and prospective viewpoint. *State Methadone Maintenance Treatment Guidelines*, pp. 255-272, Office for Treatment Improvement, Division for State Assistance), 1992.

KREEK MJ. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. In *Addictive States*. A cura di: O'Brien CP and Jaff JH. (Eds), pp. 205-230 (New York, Raven Press), 1992.

KREEK MJ, BENCATH FA, FIELD FH. Effects of liver disease on urinary excretion of methadone and metabolites in maintenance patients: Quantitation by direct probe chemical ionization mass spectrometry. *Biomedical Mass Spectrum*. 7: 385-395, 1980.

KREEK MJ, BENCATH FA, FANIZZA A, FIELD FH. Effects of liver disease on fecal excretion of methadone and its unconjugated metabolites in maintenance patients: Quantitation by direct probe chemical ionization mass spectrometry. *Biomedical Mass Spectrum*. 10: 544-549, 1983.

KREEK MJ, DODES L, KANE S, KNOBLER J, MARTIN R. Long-term methadone maintenance therapy: Effects on liver function. *Annals of Internal Medicine*. 77: 598-602, 1972.

KREEK MJ, GARFIELD JW, GUTJAHR CL, GIUSTI LM. Rifampin-induced methadone withdrawal. *New Engl. J. Med.* 294: 1104-1106, 1976.

KREEK MJ, GUTJAHR CL, GARFIELD JW, BOWEN DV, FIELD FH. Drug interactions with methadone. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 281: 350-370, 1976.

KREEK MJ, HACKEY DL, KLEIN PD. Stereoselective disposition of methadone in man. *Life Sci*. 24: 925-932, 1979.

KREEK MJ, SCHECTER A, GUTJAHR CL, BOWEN D, FIELD F, QUEENAN J, MERKATZ I. Analysis of methadone and other drugs in maternal and neonatal body fluids: Use in evaluation of symptoms in neonate of mother maintained on methadone. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1: 409-415, 1974.

LA PORTE C. *Methadone Maintenance. Report to New York State DSAS* (New York, NY, DSAS), 1984.

LANGLEY M, NORRIS B, PARKER L. Methadone dosage levels, positive urine tests and length of time in a methadone treatment program. In *Proceedings of the Fifth National Conference on Methadone Treatment*. A cura di: National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics (Ed), pp. 963-971 (New York, NY, The Association), 1973.

LANGROD J. Admissions policies and procedures. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 33-46 (Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.

LEAVITT SB. The safety of methadone, LAAM, buprenorphine in the treatment of opioid dependency. *Addiction Treatment Forum*. 10: 1-22, 2001.

LEAVITT SB, SHINDERMAN M, MAXWELL S, EAP CB, PARIS P. When "enough" is not enough: New perspectives on optimal Methadone Maintenance Dose. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 67: 404-411, 2000.

LEHMAN WX AND DE ANGELIS GC. Adolescents, methadone and psychotherapeutic agents. In *Proceedings of the "IV National Conference on Methadone treatment"*. A cura di: N.A.P.A.N. (Ed), (New York, The Association), 1972.

LEHMAN WX AND DE ANGELIS GC. Adolescents, methadone, and psychoterapeutic agents. *Proceedings of the Fourth National Conference on Methadone Treatment*, pp. 95-104 (New York, NY, National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics), 1972.

LEVINSON I AND ROSENTHAL RN. Methadone withdrawal psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 56: 73-76, 1995.

LIAPPAS JA, JENNER FA, VICENTE B. Literature on methadone maintenance clinics. *International Journal of Addictions*. 23: 927-940, 1988.

LING W, BLAKIS M, HOLMES ED, KLETT CJ, CARTER WE. Restabilization with methadone after methadyl acetate maintenance. *Archives of General Psychiatry*. 37: 194-196, 1980.

LING W, CHARUVA STRA CV, KAIM SC. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. *Archives of General Psychiatry*. 33: 709-700, 1976.

LING W, CHARUVA STRA CV, KAIM SC, KLETT CJ. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroins addicts. A Veterans Administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry*. 33: 709-720, 1976.

LING W, HOLMES ED, POST GR, LITAKER MB. A systematic psychiatric study of the heroin addicts. *Proceedings of the Fifth National Conference on Methadone Treatment*, (New York, National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics), 1973.

LING W, WEISS DG, CHARUVA STRA VC, O'BRIEN CP. Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs. A Veterans Administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry*. 40: 851-854, 1983.

LING W, WESSON DR, CHARUVA STRA C, KLETT J. A controlled trial comparing Buprenorphine and Methadone Maintenance in Opioid Dependence. *Archives of General Psychiatry*. 53: 401-407, 1996.

LIPTON DS AND MAGURA S. *Policy report on Methadone Maintenance. Report to New York DSAS* (New York, NY, Narcotic and Drug Research, Inc.), 1991.

LOIMER N. Drug addiction and AIDS: Highlights of the 1st European Congress. *Aids Care*. 4: 111-114, 1992.

LOIMER N. The use of plasma levels to optimize Methadone Maintenance Treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. 30: 241-246, 1992.

LOIMER N, SCHMID R, GRUNBERGER J, JAGSCH R, LINZMAYER L, PRESSLICH O. Psychophysiological reactions in methadone maintenance patients do not correlate with methadone plasma levels. *Psychopharmacology*. (Berl) 103(4): 538-540, 1991.

LOMBARDO WK, LOMBARDO B, GOLDSTEIN A. Cognitive functioning under moderate and low dose methadone maintenance. *International Journal of Addictions*. 11: 389-401, 1976.

LONGSHORE D, HSIEH SC, ANGLIN MD. Reducing HIV risk behaviour among injection in drug users: effect of methadone maintenance treatment on number of sex partners. *International Journal of Addictions*. 29: 741-757, 1994.

LOVRECIĆ M, CANONIERO S, AGLIETTI M, MAREMMANI I. Stabilizacijski odmerki metadona in obstoj v procesu zdravljenja pri pacientih z afektivnimi motnjami vključenih v metadonski

program (Methadone stabilization dosages and retention in treatment in heroin addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity for Mood Disorders). *Zdravniski Vestnik*. 68: 555-558, 1999.

LOVRECIĆ M, DERNOVSEK MZ, TAVCAR R, MAREMMANI I. The differences between inpatients and outpatients with illegal drug use: Prevalence of comorbid mental disorders. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 3: 43-48, 2001.

LOWINSON JH, MARION IJ, JOSEPH H, DOLE VP. Methadone maintenance. In *Substance abuse: a comprehensive textbook*. A cura di: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. (Eds), pp. 550-561 (Baltimore, Williams and Wilkins), 1992.

MADDUX JF, PRIHODA TJ, VOGTSBERGER KN. The relationship of methadone dose and other variables to outcomes of methadone maintenance. *American Journal on Addictions*. 6: 246-255, 1997.

MANNA V. Therapeutic effects of paroxetine on the cocaine abuse in heroin addicts. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 3: 23-28, 2001.

MAREMMANI I AND REISINGER M. *Methadone Treatment in Europe* (Pisa, Pacini Editore Medicina), 1997.

MAREMMANI I AND SHINDERMAN M. Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone. Polyabuse or undermedication? *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1: 7-13, 1999.

MAREMMANI I AND ZOLESI O. Le traitement de maintenance a la methadone. Vieilles idees pour une nouvelle politique. *Archives of Public Health*. 54: 117-126, 1996.

MAREMMANI I AND ZOLESI O. *Craving* (Pisa, Pacini Editore Medicina), 1998.

MAREMMANI I, BALESTRI C, SBRANA A, TAGLIAMONTE A. Substance (ab)use during methadone and naltrexone treatment. Interest of adequate methadone dosage. *Journal of Maintenance in the Addictions*, in press.

MAREMMANI I, CANONIERO S, PACINI M. Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with Bipolar I Disorder comorbidity. Preliminary Results. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2: 39-46, 2000.

MAREMMANI I, NARDINI R, ZOLESI O, CASTROGIOVANNI P. Methadone Dosages and

Therapeutic Compliance During a Methadone Maintenance Program. *Drug and Alcohol Dependence*. 34: 163-166, 1994.

MAREMMANI I, PANI PP, TAGLIAMONTE A, GESSA GL. Buprenorfina Vs Metadone. Studio Multicentrico Italiano. *Giornale Italiano Di Farmacia Clinica - The Italian Journal of Clinical Pharmacy*. 13: 212-217, 1999.

MAREMMANI I, ZOLESI O, AGLIETTI M, MARINI G, TAGLIAMONTE A, SHINDERMAN M, MAXWELL S. Methadone Dose and Retention in Treatment of Heroin Addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity. *Journal of Addictive Diseases*. 19: 29-41, 2000.

MAREMMANI I, ZOLESI O, AGUECI T, CASTROGIOVANNI P. Methadone Doses and Psychopathological Symptoms during Methadone Maintenance. *Journal of Psychoactive Drugs*. 25(3): 253-263, 1993.

MAREMMANI I, ZOLESI O, CASTROGIOVANNI P. Psychosocial and psychopathological features as predictors of response to long term and high dosages methadone treatment. In *Drug Addiction & AIDS*. A cura di: Loimer N, Schmid R, Springer A. (Eds), pp. 230-237 (Wien, Springer-Verlag), 1991.

MAREMMANI I, ZOLESI O, DAINI L, CAPONE MR, AGLIETTI M, CASTROGIOVANNI P. Pharmacotherapy for craving. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), pp. 51-56 (Vienna, New York, Springer-Verlag), 1995.

MARGOLIN A, KOSTEN TR, AVANTS SK, WILKINS J, LING W, BECKSON M, ARNDT IO, KORNISH J, ASCHER JA, LI SH ET AL. A multicentre trial of bupropion for cocaine dependence in methadone maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence*. 40: 125-131, 1995.

MARION IJ. Urinalysis as a clinical tool. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 59-66 (Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.

MARRAZZI MA, WROBLEWSKI JM, KINZIE J, LUBY ED. High-dose naltrexone and liver function safety. *American Journal on Addictions*. 6: 21-9, 1997.

MARTIN J, PAYTE JT, ZWEBEN JE. Methadone maintenance treatment: A primer for physicians. *Journal of Psychoactive Drugs*. 23: 165-176, 1991.

MARTIN WR, JASINSKI DR, HAERTZEN CA ET AL.

Methadone - a re-evaluation. *Archives of General Psychiatry*. 28: 286-295, 1973.

MARTINEZ JA. 1987 update to the statewide comprehensive five-years plan 1984-85 through 1988-89 (Albany, NY, DSAS), 1987.

MARX R. *Issue and problems in the provision of Methadone Services on a large scale to a diverse cultural population*. Seminaire: School of Psychiatry, University of Pisa, 1991.

MARX R. *Restructuring Methadone Treatment. A five year plan*. Report to DSAS (New York, NY, DSAS), 1991.

MASON BJ, KOCIS JH, MELIA D, KHURI ET, SWEENEY J, WELLS A, BORG L, MILLMAN RB, KREEK MJ. Psychiatric comorbidity in methadone maintained patients. *Journal of Addictive Diseases*. 17: 75-89, 1998.

MAXWELL S AND SHINDERMAN M. Optimizing Response to Methadone Maintenance Treatment: Use of Higher-Dose Methadone. *Journal of Psychoactive Drugs*. 31: 95-102, 1999.

MC KENNA GJ. The use of methadone as a psychotropic agent. *Nat. Conf. Methadone Treat. Proc.* 5: 1317-1324, 1973.

MC KENNA GJ. Methadone and opiate drugs: psychotropic effect and self-medication. In *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. A cura di: Verebey K. (Ed), pp. 33-43 (New York, The New York Academy of Sciences), 1982.

MCCABE OL, KURLAND AA, SULLIVAN D. A study of methadone failures in an abstinence program. *International Journal of Addictions*. 9(5): 731-740, 1974.

MCCANCE-KATZ EF, RAINEY PM, JATLOW P, FRIEDLAND G. Methadone effect on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 15: 435-443, 1998.

MCCARTHY JJ AND BORDERS OT. Limit setting on drug abuse in methadone maintenance patients. *American Journal of Psychiatry*. 142(12): 1419-1423, 1985.

McGLOTHIN WH AND ANGLIN MN. Long Term follow-up of clients of high and low dose methadone Programs. *Archives of General Psychiatry*. 38: 1055-1063, 1981.

- McLELLAN AT, LUBORSKY L, WOODY G, GOEBL L. Counselor differences in methadone treatment. *NIDA Res. Monogr. Ser.* 81: 242-250, 1988.
- McLELLAN AT, ALTERMAN AI, METZGER DS ET AL. Similarity of outcome predictors across opiate, cocaine and alcohol treatments: role of treatment services. *J Consult Clin Psychol.* 62:1141-1158, 1994.
- MICHELAZZI A, VECCHIET F, CIMOLINO T. General Practitioners and Heroin Addiction. *Chronicle of a Medical Practice. Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 1: 39-42, 1999.
- MILLER RJ. Toward a sociology of Methadone Maintenance. In *Sociological Aspects of Drug Dependence.* A cura di: Winick C. (Ed), pp. 169-178 (Cleveland, CRC Press), 1974.
- MORENO BREA MR, ROJAS CORRALES O, GIBERT-RAHOLA J, MICO JA. Drug interactions of methadone with CNS-active agents. *Actas Espaniolas Psiquiatricas.* 27: 103-110, 1999.
- MURPHY S, IRWIN J. "Living with the dirty secret": problems of disclosure for methadone maintenance clients. *J. Psychoactive Drugs.* 24: 257-264, 1992.
- NAKAMURA K, HACKEY DL, KREEK MJ, IRVING CS, KLEIN PD. Quantitation of methadone enantiomers in humans using stable isotope-labeled 2H₃, 2H₅, 2H₈ methadone. *J. Pharm. Sci.* 71: 39-43, 1982.
- NARDINI CF, NARDINI R, GIANNOTTI G. *Il metadone dà dipendenza? Evidenze cliniche ed ipotesi biologiche.* Bollettino per le Farmacodipendenze e L'Alcoolismo Anno XXII, n° 2 (Ministero della Sanità), 1999.
- NARDINI C, BONUCCELLI U, CORSINI GU. *MMTP ad alte dosi. Nuovi studi e riflessioni.* Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcoolismo. Anno XXI, n° 1 (Ministero della Sanità), 1998.
- NARDINI R, NARDINI CF, ZOLESI O, COLONNA F, MAREMMANI I. Le traitement par la méthadone, une thérapie presque inconnue en Italie. In *Toxicomanies Hépatites SIDA.* A cura di: Guffens JM. (Ed), pp. 241-248 (Les Plessis-Robinson, Les Empêcheurs de penser en rond), 1994.
- NESHIN SF. Hiv and Other infectious diseases. In *State Methadone Treatment Guidelines.* A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 95-118 (Rockville, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.
- NEWMAN RG. Special problems of Government-Controlled Methadone Maintenance Programs. *Contemporary Drug Problems.* 6: 183-190, 1972.
- NEWMAN RG. *Methadone Treatment in Narcotic Addiction.* Program Management, Findings and Prospects for the Future (New York, Academic Press Inc.), 1977.
- NEWMAN RG. Double blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet.* 11: 458-488, 1979.
- NEWMAN RG. Critique. In *Research on the treatment of narcotic addiction. State of the Art.* A cura di: Cooper SJ, Altman F, Brown BS, Czechowicz D (Eds), pp. 168-171 (Rockville, Md, NIDA), 1983.
- NEWMAN RG. Narcotic addiction and methadone treatment in Hong Kong: Lessons for the United States. *Journal of Public Health Policy.* 6: 526-538, 1985.
- NEWMAN RG. Methadone treatment. *New England Journal of Medicine.* 317: 447-450, 1987.
- NEWMAN RG. *Bridging the troubled waters. Audio cassettes of: Sixth Annual North-East Regional Methadone Conference* (New Port, December 1989) (Frederick, MD, Satellite Broadcasting), 1989.
- NEWMAN RG. *Methadone: simple pharmacology, complex politics.* Lecture: School of Psychiatry, University of Pisa, 1992.
- NEWMAN RG. The Pharmacological Rationale for Methadone Treatment of Narcotic Addiction. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems.* A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), pp. 109-118 (Wien New York, Springer-Verlag), 1995.
- NEWMAN RG. Addiction and methadone: One American's view. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2: 19-27, 2000.
- NEWMAN RG. Methadone treatment: an interesting analogy [Letter]. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2: 32-32, 2000.
- NEWMAN RG. Methadone regulations in USA: comments, proposal to adopt new regulations and proposed rule. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 3: 29-34, 2001.
- NEWMAN RG, HAUER R, KILLIP T, LORCH L, MEYER K, SKLAR R, STARK J, WINSTON A, YANCOVITZ S. *Beth Israel Medical Center Methadone Maintenance Treatment Program. Policy and Procedure Manual* (New York, NY, Beth Israel Medical Center), 1992.
- NILLSON MI, WIDERLOV E, MERESAAR U, ANGGARD E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 22: 337-342, 1982.
- NOVICK DM, JOSEPH H, CROXSON TS. Absence of antibody to human immunodeficiency virus in long-term, socially rehabilitated methadone maintenance patients. *Archives of Internal Medicine.* 150: 97-99, 1990.
- NOVICK DM, KREEK MJ, ARNS PA, LAU LL, YANCOVITZ SR, GELB AM. Effects of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research.* 9: 349-354, 1985.
- NOVICK DM, OCHSHORN M, GHALI V, CROXSON ST, WAYNE MD, CHIORAZZI N, KREEK MJ. Natural Killer Cell Activity and Lymphocyte Subsets in Parenteral Heroin Abusers and Long-term Methadone Maintenance Patients. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 250(2): 606-610, 1989.
- NOVICK DM, PASCARELLI EF, JOSEPH H, SALSITZ EA, RICHMAN BL, DES JARLAIS DC, ANDERSON M, DOLE VP, NYSWANDER ME. Methadone maintenance patients in general medical practice: A preliminary report. *JAMA.* 259(22): 3299-3302, 1988.
- NOVICK DM, RICHMAN BL, FRIEDMAN JM, FRIEDMAN JE, FRIED C, WILSON JP, TOWNLEY A, KREEK MJ. The medical status of methadone maintained patients in treatment for 11-18 years. *Drug and Alcohol Dependence.* 33: 235-245, 1993.
- NOVICK D, KREEK MJ, DES JARLAIS D, SPIRA TJ, KHURI ET, RAGHUNATH J, KALYANARAMAN VS, GELB AM, MIESCHER A. Antibody to LAV, the putative agent of AIDS, in parenteral drug abusers and methadone-maintained patients: Abstract of clinical research findings: Therapeutic, historical and ethical aspects. In *Problems of Drug Dependence, 1985; Proceedings of the 47th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, NIDA Research Monograph Series.* A cura di: Harris LS. (Ed) pp. 318-320 (Rockville, MD, DHHS Publication No. (ADM) 86-1448), 1986.
- NOVICK DM, RICHMAN BL, FRIEDMAN JM, FRIEDMAN JE, FRIED C, WILSON JP, TOWNLEY A, KREEK MJ. The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11-18 years.

- Drug and Alcohol Dependence*. 33: 235-245, 1993.
- NUNES EV, QUITKIN FM, BRADY R, STEWART JW. Imipramine treatment of Methadone Maintenance patients with affective disorder and illicit drug use. *American Journal of Psychiatry*. 148: 667-669, 1991.
- NYSDSAS N. *Regarding Methadone Treatment. A Review* (New York, NY, NYSCRC), 1984.
- OCHSHORN M, NOVICK DM, KREEK MJ. In vitro studies of methadone effect on natural killer (NK) cell activity. *Israel J. Med. Sci.* 26: 421-425, 1990.
- O'CONNORS PG, OLIVETO AH, SHI JM, TRIFFLEMAN EG, CARROLL KM, KOSTEN TR, ROUNSAVILLE BJ, PAKES JA, SCHOTTENFELD RS. A randomized trial of buprenorphine maintenance for Heroin Dependence in primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. *American Journal of Medicine*. 105: 100-105, 1998.
- OKRUHLICA L AND KLEMPOVA D. Hepatitis C infected patients and higher doses of methadone [Letter]. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2: 57-58, 2000.
- OKRUHLICA L, KLEMPOVA D, TIMULAKOVA K. Articulation of codeine treatment and methadone maintenance programs. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 3: 35-42, 2001.
- O.T.I. Recent research indicates counseling and other services significantly improve outcomes for Methadone Patients. In Kassebaum P. (Ed) *TIE Communiqué*. Spring 1992, pp. 13-14 (Rockville, Md, O.T.I.), 1992.
- PANI PP AND PIRASTU R. Take-home and compliance with methadone maintenance treatment. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2: 33-38, 2000.
- PANI PP, AGUS A, GESSA GL. Methadone as a mood stabilizer [Letter]. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1: 43-44, 1999.
- PANI PP, MAREMMANI I, PIRASTU R, TAGLIAMONTE A, GESSA GL. Buprenorphine: a Controlled Clinical Trial on the Efficacy in the Treatment of Opioid Dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 60: 39-50, 2000.
- PANI PP, PIRASTU R, MUSIO A, SOLINAS P, GESSA GL. Compliance and social adjustment during take-home treatment with methadone. *Addictive Drugs and Addictive States: The State of The Art*. pp. 237-241, 1994.
- PANI PP, PIRASTU R, RICCI A, GESSA GL. Prohibition of take-home dosages: negative consequences on methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. 41: 81-84, 1996.
- PANI PP, TROGU E, CONTU P, AGUS A, GESSA GL. Psychiatric severity and treatment response in a comprehensive methadone maintenance treatment program. *Drug and Alcohol Dependence*. 48: 119-126, 1997.
- PARRINO MW. Overview: current treatment realities and future trends. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 1-9 (Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.
- PARRINO MW. State Methadone Treatment Guidelines. *Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, 1* (Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services), 1993.
- PARRINO MW. 1st European Methadone Conference, Opening Remarks. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), pp. 213-218 (Wien New York, Springer-Verlag), 1995.
- PAYTE JT. A patient on carbamazepine 800 mg. daily and methadone 180 mg. Blood plasma levels at 3 hours 118 ng/ml at 24 hours (unpub.data), 1996.
- PAYTE JT AND KHURI ET. Principles of Methadone dose determination. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 47-58 (Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.
- PAYTE TJ AND KHURI ET. Treatment duration and patient retention. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 119-124 (Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.
- PERKINS ME AND BLOCH HI. Survey of a methadone maintenance treatment program. *American Journal of Psychiatry*. 126: 33-40, 1970.
- PETERS MA, TUNRBOW M, BUCHENAUER D. The distribution of methadone in the nonpregnant, and fetal rat after acute methadone treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 181: 273-270, 1972.
- PETRAKIS IL, CARROLL KM, NICH C, GORDON LT, MCCANCE-KATZ EF, FRANKFORTER T, ROUNSAVILLE BJ. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction*. 95: 219-228, 2000.
- PLUMMER J. Estimation of Methadone clearance: Application in the management of cancer pain. *Pain*. 33: 313-322, 1988.
- POLLACK MH AND ROSENBAUM JF. Fluoxetine treatment of cocaine abuse in heroin addicts. *Journal of Clinical Psychiatry*. 52: 31-33, 1991.
- POND SM, KREEK MJ, TONG TG, RAGHUNATH J, BENOWITZ NL. Altered methadone pharmacokinetics in methadone-maintained pregnant women. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 233: 1-6, 1985.
- PRUSOFF BA, THOMPSON DW, SHOLOMSKAS D, RIORDAN CE. Psychosocial stressors and depression among former heroin dependent patients maintained on methadone. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 165: 57-63, 1977.
- RAMER BS, ZASLOVE MO, LANGAN J. Is methadone enough? The use of ancillary treatment during methadone maintenance. *American Journal of Psychiatry*. 127: 1040-1044, 1971.
- REISINGER M. Methadone Treatment and the Epidemiology of AIDS in the European Community. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), pp. 175-180 (Wien New York, Springer Verlag), 1995.
- REISINGER M. Methadone Treatment and the Epidemiology of AIDS in the European Community. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1: 19-26, 1999.
- RESNICK RB. Methadone detoxification from illicit opiates and Methadone Maintenance. In *Research on the treatment of narcotic addiction. State of the Art*. A cura di: Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz D. (Eds), pp. 160-174 (Rockville, Maryland, NIDA), 1983.
- RESNICK RB, GALANTER M, COLETTE P, COHEN A, GRANDISON P, FLOOD N. Buprenorphine: an alternative to methadone for heroin dependence treatment. *Psychopharmacology Bulletin*. 28: 109-113, 1992.
- RHOADES H, CRESO D, ELK R, SCHMITZ J, GRABOWSKI J. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit

- frequency. *Am. J. Public. Health.* 88: 34-39, 1997.
- RIGLIETTA M, BAGNATO R, CAMPANA M, COLLEONI P, DRAGO P, VYHNALKOVA Z, TIDONE M. Methadone treatment in opiate addicts: 12 years experience in Italy. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), pp. 206-207 (Wien, New York, Springer Verlag), 1995.
- RITTMANSBERGER H, SILVERBAUER C, LEHNER R, RUSKAK M. Alcohol consumption during methadone maintenance treatment. *European Addiction Research.* 6: 2-7, 2000.
- RIZZI MA. Incorporating a Methadone Maintenance Program into a Drug-free Treatment System. In *Drug Abuse and Related Clinical Programs*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmani I. (Eds), pp. 219-224 (Wien New York, Springer-Verlag), 1995.
- ROSENBACH A AND HUNOT V. The introduction of a methadone prescribing program to a drug-free treatment service: implications for harm reduction. *Addiction.* 90: 815-821, 1995.
- ROSEN TS AND JOHNSON HL. Children of methadone maintained mothers: Follow-up to 18 months of age. *J. Pediatr.* 101: 192-196, 1982.
- ROSEN TS AND PIPPENGER CE. Disposition of methadone and its relationship to severity of withdrawal in the newborn. *Addictive Disease.* 2: 169-160, 1975.
- ROSZELL DK, CALSYN DA, CHANEY EF. Alcohol use and psychopathology in opioid addicts on methadone maintenance. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 12: 269-278, 1986.
- ROUNSAVILLE BJ, GLASER W, WILBER CH, WEISSMAN MM, KLEBER HD. Short term interpersonal psychotherapy in methadone-maintained opiate addicts. *Archives of General Psychiatry.* 40: 629-636, 1983.
- SAXON AJ, WELLS EA, FLEMING C, JACKSON TR, CALSYN DA. Pre-treatment characteristics, program philosophy and level of ancillary services as predictors of methadone maintenance treatment outcome. *Addiction.* 91: 1197-1209, 1996.
- SCARLATA S, CHIAROTTI M, FUCCI N, DE GIOVANNI N. Haematic concentrations versus oral doses of methadone. Comparative assessment of two reference systems during substitute therapy in opiate addiction. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 3: 13-22, 2001.
- SCHOTTENFELD RS AND KLEBER HD. Methadone Maintenance. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. A cura di: Kaplan HD and Sadock BJ (Eds), (Baltimore, Williams & Wilkins), 1995.
- SCHOTTENFELD RS, PAKES JR, KOSTEN TR. Prognostic factors in buprenorphine- versus methadone-maintained patients. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 186: 35-43, 1998.
- SCHOTTENFELD RS, PAKES JR, OLIVETO A, ZIEDONIS D, KOSTEN TR. Buprenorphine vs. methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry.* 54: 713-720, 1997.
- SCHUSTER CR. Methadone Maintenance - An adequate dose is vital in checking the spread of AIDS. *NIDA Notes.* Spring/Summer, 3, 1989.
- SECHREST DK AND CRIM D. Methadone programs and crime reduction: a comparison of New York and California addicts. *International Journal of Addictions.* 14: 377-400, 1979.
- SEIDENBERG A. What tells us Switzerland's drug policy. Switzerland: drug policy of mountain dwellers? *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 1: 15-18, 1999.
- SENEY EC. Methadone and public policy. *British Journal of Addiction.* 83: 257-263, 1988.
- SENEY EC, JAFFE JH, DEMENZA S, RENAULT PF. A 48-week study of methadone, methadylacetate, and minimal services. *Psychopharmacology Bulletin.* 9: 37-48, 1973.
- SERPELLONI G, CARRIERI MP, REZZA G, MORGANTI S, GOMMA M, BINKIN N. Methadone treatment as a determinant of HIV risk reduction among injecting drug users: A nested case-control study. *Aids Care.* 6: 215-220, 1994.
- SHELTON KL, MACHENSKI MJ, MEISCH RA. Reinforcing effects of a combination of ethanol and methadone relative to each drug alone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 61: 367-374, 1998.
- SHINDERMAN MS AND MAXWELL S. Sexual dysfunction associated with methadone maintenance: Treatment with bromocryptine. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2: 9-14, 2000.
- SIASSI I, ANGLE BP, ALSTON DC. Comparison of the effect of high and low doses of methadone on treatment outcome. *International Journal of Addictions.* 12: 993-1005, 1977.
- SIASSI I, ANGLE BP, ALSTON DC. Maintenance dosage as critical factor in methadone maintenance treatment. *British Journal of Addiction.* 72: 261-268, 1977.
- SMITH MO, SQUIRES R, APONTE J ET AL. Acupuncture treatment of drug addiction and alcohol abuse. *American Journal of Acupuncture.* 10: 161-163, 1982.
- SMITH TA AND KRONICK RF. The policy culture of drug: ritalin, methadone, and the control of deviant behaviour. *International Journal of Addictions.* 12: 943-946, 1979.
- SPENSLEY J. Doxepin: A useful adjunct in the treatment of heroin addicts in a methadone program. *International Journal of Addictions.* 11: 191-197, 1976.
- STEER RA AND KOTZER E. Affective changes in male and female methadone patients. *Drug and Alcohol Dependence.* 5: 115-122, 1980.
- STIMMEL B, COHEN MJ, HANBURY R. Alcoholism and polydrugs abuse in persons on methadone maintenance. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 311: 99-109, 1978.
- STIMMEL B, COHEN M, STURIANO V, HANBURY R, KORTS D, JACKSON G. Is treatment for alcoholism effective in persons on methadone maintenance? *American Journal of Psychiatry.* 140: 862-866, 1983.
- STIMMEL B, GOLDBERG J, COHEN M, ROTKOPF E. Detoxication from methadone maintenance: Risk factors associated with relapse to narcotic use. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 311: 173-180, 1978.
- STINE SM, FREEMAN M, BURNS B, CHARNEY DS, KOSTEN TR. Effects of Methadone dose on Cocaine abuse in a methadone program. *American Journal on Addictions.* 1: 294-303, 1992.
- STITZER ML, BICKEL WK, BIGELOW GE. Altered dose incentive procedure: Effects on polydrug use among methadone maintenance patients. In *Problems of Drug dependence, 1986. NIDA Research Monograph n. 76*. A cura di: Harris LS (Ed), (Rockville,MD, NIDA), 1986.
- STITZER ML, BICKEL WK, BIGELOW GE, LIEBSON

IA. Effect of methadone dose contingencies on urinalysis test results of polydrug-abusing methadone-maintenance patients. *Drug and Alcohol Dependence*. 18(4): 341-348, 1986.

STITZER ML, BIGELOW GE, LAWRENCE C, CHOEN J, D'LUGOFF B, HAWTHORNE J. Medication takehome as a reinforcer in a methadone maintenance program. *Addictive Behaviors*. 2: 914-921, 1977.

STITZER M, BIGELOW GE, LIEBSON I. Granting dose increases to methadone maintenance patients: Effects on symptomatology and drug use. In *Problems of Drug Dependence 1980*. In *Proceedings of the 42nd Annual Scientific Meeting, the Committee on Problems of Drug Dependence*. A cura di: Harris LS. (Ed) NIDA Research Monograph N° 34, pp. 387-393 (U.S. Govt. Print. Off.), 1981.

STITZER M, BIGELOW GE, LIEBSON I. Supplementary methadone self administration among methadone maintenance clients. *Addictive Behaviors*. 4: 61-66, 1979.

STITZER ML, WALSH SL, PRESTON KL, BIGELOW GE. Comparison of the acute effects of buprenorphine and methadone in non-dependent humans. In *Problems of the drug dependence, 1992*. A cura di: Harris LS. (Ed) NIDA Research Monograph Series, p. 333 (Baltimore, NIDA), 1993.

STRAIN EC, BIGELOW GE, LIEBSON IA, STITZER ML. Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *JAMA*. 281: 1000-1005, 1999.

STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals of Internal Medicine*. 119: 23-27, 1993.

STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology*. 116: 401-406, 1994.

STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of Opioid Dependence: Self-reports, urinalysis and Addiction Severity index. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 16: 58-67, 1996.

SULLIVAN HR AND BLAKE DA. Quantitative determination of methadone concentration in human blood, plasma, and urine by gas chromatography. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. 3: 467-460, 1972.

TAGLIAMONTE A, MAREMMANI I, MELONI D. Methadone Maintenance: a medical approach to heroine addiction. In *Drug Addiction & AIDS*. A cura di: Loimer N, Schmid R, Springer A. (Eds), pp. 178-186 (Wien, Springer-Verlag), 1991.

TENNANT FS, RAWSON RA, COHEN A, TARVER A, CLABOUT C. Methadone plasma levels and persistent drug abuse in high dose maintenance patients. *Subst. Alcohol Actions Misuse*. 4: 369-374, 1983.

TIDONE L. "AIDS in Italy". *Am. J. Drug and Alcohol Abuse*. 13(4): 485-486, 1987.

TIDONE L, RIGLIETTA M, CAMPANA M. "Metadone Substitution Therapy in Europe. Policies and Practices". In *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, vol. 1 n s-2, p. 13, 2000.

TIDONE L, RIGLIETTA M, CAMPANA M. "Metadone Treatment: Italy vs USA - Metadone Treatment in Europe". *Heroin Addiction and Related Clinical Problem*, vol. 3, n. 2, 45-47, 2001.

TIDONE L, RIGLIETTA M, TABOTTA E. "MST in Bergamo, Northern Italy". In *ECCAS Monograph Series* (Eds) No. 1, p 43-45, 1998.

TIDONE L, RIGLIETTA M, VYHNALKOVA. Methadone Treatment: Comparison between italian and USA Centre. *Substance Misuse Bulletin*. 1: 8, 1995.

TITIEVSKY J, SECO G, BARRANCO M, KYLE EM. Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: A double blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 43: 454-456, 1982.

TONG TG, BENOWITZ NL, KREEK MJ. Methadone-disulfiram interaction during methadone maintenance. *Journal of Clinical Pharmacology*. 20: 506-513, 1980.

TONG TG, POND SM, KREEK MJ, JAFFERY NF, BENOWITZ NL. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Annals of Internal Medicine*. 94: 349-351, 1981.

TORRENS M. Plasma Methadone concentrations as an indicator of opioid withdrawal symptoms and heroin use in a Methadone Maintenance Program. *Drug and Alcohol Dependence*. 52: 193-200, 1998.

TRAPNELL CB, KLECKER RW, JAMIS-DOW C, COLLINS JM. Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine) by human liver microsomes: relevance to clinical pharmacokinetic

interactions with atovaquone, fluconazole, methadone, and valproic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 42: 1592-1596, 1998.

TREECE CD AND NICHOLSON B. DSM III personality type and dose levels in methadone maintenance patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 168: 621-628, 1980.

TRUSSEL RE AND GOLLANCE H. Methadone Maintenance treatment is successful for heroin addicts. *Hospital Management*. 57: 110-115, 1970.

TUTTON CS AND CRAYTON JW. Current pharmacotherapies for cocaine abuse: A review. *Journal of Addictive Diseases*. 12: 109-127, 1993.

VAN DEN BRINK W, HENDRICKS VM, VAN REE JM. Medical co-prescription of heroin to chronic treatment resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues*. 29: 587-608, 1999.

VARICHESANI S. A controlled trial of methadone maintenance in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *International Journal of Addictions*. 26/12: 1313-1320, 1991.

VERTHIEN U, KALKE J, RASCHKE P. Methadone therapy in Hamburg. *European Addiction Research*. 1: 99-105, 1998.

VETERE C. Is prescribing higher doses of methadone likely to promote elevate drop-out rates? [Letter]. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2: 22-22, 2000.

VOSSENBERG P. Attitudes and Beliefs towards Methadone of staff working in substance abuse treatment. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2: 15-21, 2000.

WALTON RG, THORNTON TL, WAHL GF. Serum methadone as an aid in managing methadone maintenance patients. *International Journal of Addictions*. 13: 689-694, 1978.

WARD J, MATTICK RP, HALL W. *Key issues in methadone maintenance treatment* (Sydney, New South Wales University Press), 1992.

WEILAND WF AND SOLA S. Depression in opiate addicts measured by objective tests. *Proceedings of the Third National Conference on Methadone Treatment*, (New York, National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics), 1970.

WEISSMAN MM, SLOBETZ F, PRUSOFF BA, MESRITZ M, HOWARD PAT. Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community. *American Journal of Psychiatry*. 133: 1434-1438, 1976.

WELLS B. Methadone Maintenance Treatment: harm reduction or rehabilitation? *Addiction*. 89: 806, 1994.

WEPPNER RS. Conflicting world views and the delivery of treatment to narcotics addicts: some socio-cultural observations. *Soc. Sci. Med.* 13: 257-262, 1979.

WIELAND WF AND SOLA S. Depression in opiate addicts measured by objective tests. In *Proceedings of the III National Conference on Methadone Treatment*. N.A.P.A.N. (Ed), pp. 187-202 (New York, N.Y., The Association), 1970.

WIELAND WF AND YUNGER M. Sexual effects and side effects of heroin and methadone. *Proceedings of the Third National Conference on Methadone Treatment*, (U.S. Public Health Service), 1971.

WIKLER A. Requirements for extinction of relapse-facilitating variables an for rehabilitation in a narcotic-antagonist treatment program. In *Narcotic Antagonists. Advances in biochemical psychopharmacology*. A cura di: Broude MC, Harris LS, May EL, Smith JP, Villareal JE. (Eds), pp. 399-341 (New York, Raven press), 1974.

WILLETT EA. Group therapy in a methadone treatment program: An evaluation of changes in interpersonal behavior. *International Journal of Addictions*. 8: 33-39, 1973.

WILMATH SS AND GOLDSTEIN A. *Therapeutic effectiveness of Methadone Maintenance programs in the U.S.A.* (Geneva, W.H.O.), 1974.

WILSON GS, DESMOND MM, WAIT RB. Follow-up of methadone treated women and their infants. Health, development and social implications. *J. Pediatr*. 98: 716-722, 1981.

WOLF K, HAY A, RAISTRICK D. Methadone maintenance treatment. Treatment should be tailored for each patients. *BMJ*. 310: 463-464, 1995.

WOLFF K, SANDERSON M, HAY AWM, RALSTRICK D. Methadone concentration in plasma and their relationship to drug dosage. *Clinical Chemistry*. 37: 205-209, 1991.

WOODY GE, MINTZ J, O'HARE K, O'BRIEN OF,

GREENSTEIN RA, HARGROVE HE. Diazepam use by patients in a methadone program: how serious a problem? *Journal of Psychedelic Drugs*. 7: 373-379, 1975.

WOODY GE, O'BRIEN CP, RICKELS K. Depression and anxiety in heroin addicts: A placebo controlled study of doxepin in combination with methadone. *American Journal of Psychiatry*. 132: 447-450, 1975.

YANCOVITZ SR, DES JARLAIS DC, PEYSER NP, DREW E, FRIEDMAN P, TRIGG HL. A randomised trial of an interim methadone maintenance clinic. *American Journal of Public Health*. 81: 1185-1200, 1991.

ZICKLER P. *High-Dose methadone Improves Treatment Outcomes*. NIDA NOTES Volume 14, N° 5 (Rockville, Maryland NIDA), 2000.

ZOLESI O, DAINI L, CAPONE MR, AGLIETTI M, RAIMONDI F, MAREMMANI I. The use of GHB in anticraving therapy. Preliminary Experimental Data of its Use in Alcohol and Heroin Dependence. In *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. A cura di: Tagliamonte A and Maremmanni I. (Eds), pp. 57-62 (Vienna, New York, Springer-Verlag), 1995.

ZUSPAN FP, GUMPEL JA, MEJIA-ZELAYA A. Fetal stress from methadone withdrawal. *American Journal of Ostetric and Gynecology*. 122: 43-40, 1975.

ZWEBEN JE. Counseling iusses in methadone maintenance treatment. *J. Psychoactive Drug*. 23(2): 177-190, 1993.

ZWEBEN JE. Review of clinical iusses. In *State Methadone Treatment Guidelines*. A cura di: Parrino MW. (Ed), pp. 25-32 (Rockville, MD, U.S. Department of Health & Human Services), 1993.

ZWEBEN JE AND PAYTE JT. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence: A current perspective. *The West Journ. of Med*. 152(T): 588-599, 1990.

Chairman

Icro Maremmanni¹

Partecipanti

Massimo Barra²
Emanuele Bignamini³
Augusto Consoli⁴
Stefano Dell'Aera⁵

Gaetano Deruvo⁶
Fernando Fantini⁷
Maria Grazia Fasoli⁸
Riccardo Gatti⁹
Gian Luigi Gessa¹⁰
Gian Paolo Guelfi¹¹
Paolo Jarre¹²
Andrea Michelazzi¹³
Roberto Mollica¹⁴
Roberto Nardini¹⁵
Pier Paolo Pani¹⁶
Edoardo Polidori¹⁷
Carmelo Siragusa¹⁸
Bernardo Spazzapan¹⁹
Fabrizio Starace²⁰
Alessandro Tagliamonte²¹
Laura Tidone²²
Andrea Vendramin²³

¹Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa
²Fondazione "Villa Maraini", Croce Rossa Italiana, Roma

³SerT Torino

⁴SerT Torino

⁵SerT Enna

⁶SerT Bitonto (Bari)

⁷SerT Vasto (Chieti)

⁸SerT Montichiari (Brescia)

⁹ASL Città di Milano

¹⁰Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari

¹¹Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università di Genova

¹²Dipartimento di Patologia delle Dipendenze, ASL5, Regione Piemonte

¹³Medico di Medicina Generale, Trieste

¹⁴ASL Città di Milano

¹⁵Gruppo di Studio e di Intervento sulle Malattie Sociali, Pietrasanta

¹⁶SerT Cagliari

¹⁷SerT Faenza (Ravenna)

¹⁸SerT Caserta

¹⁹SerT Gorizia

²⁰Servizio Psichiatria di Consultazione, A.O. "D. Cotugno", Napoli

²¹Dipartimento di Neuroscienze, Università di Siena

²³SerT Padova

²²Dipartimento delle Dipendenze della Provincia di Bergamo