

Indication différentielle pour les substances autorisées pour le traitement par agonistes opioïdes

Johannes Strasser¹, Maximilian Meyer¹, Robert Hämmig², Thilo Beck³, Marc Vogel¹

¹Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

²Dr. Robert GmbH

³ARUD Zürich

Correspondance à : hannes.strasser@upk.ch ou marc.vogel@upk.ch

Version 26.06.2024

Indications différentielles pour les substances autorisées pour le traitement par agonistes opioïdes

	Méthadone racémique	Lévométhadone	Morphine 24h retard	Buprénorphine	Buprénorphine (Dépôt)	Diacétylmorphine
Effet						
Effet sur la consommation d'héroïne de rue	– Sufficient si le dosage est approprié ¹⁻³	– Sufficient si le dosage est approprié	– Sufficient si le dosage est approprié ^{1,4}	– Sufficient si le dosage est approprié ($\geq 16\text{mg}$) ³ , éventuellement un peu mieux que la méthadone ³ – Si une action agoniste complète du μ -récepteur est nécessaire, peut ne pas être suffisante ⁵	– Sufficient si le dosage est approprié ⁶ – Si une action agoniste complète du μ -récepteur est nécessaire, peut ne pas être suffisante ⁵	– Sufficient si le dosage est approprié ⁷ – Éventuellement supérieure à d'autres substances
Rétention	– Sufficient si le dosage est approprié ¹⁻³	– Sufficient si le dosage est approprié ¹	– Sufficient si le dosage est approprié ^{1,4}	– Sufficiente à dose appropriée ($\geq 16\text{mg}$) ³ , mais plus faible que sous méthadone ³	– Sufficient si le dosage est approprié ($>100\text{mg}$ par mois) ⁸ – Comparable à la buprénorphine sublinguale, peut-être même supérieure ⁹	– Sufficient si le dosage est approprié ⁷ – Éventuellement supérieure à d'autres substances
Patients résistants au traitement	– Aucun avantage décrit	– Aucun avantage décrit	– Aucun avantage décrit	– Aucun avantage décrit	– Aucun avantage décrit	– Efficace chez les patients présentant une consommation parallèle persistante sous traitement par d'autres substances ou en arrêt du traitement ⁷
Effet antidépresseur / anxiolytique	– Désavantages possibles par rapport à la morphine, la diacétylmorphine et la buprénorphine – Avantages possibles par rapport à la lévométhadone, mécanisme incertain ¹⁰⁻¹³	– Potentiellement défavorable, associé à des niveaux de BDNF plus faibles ^{10,14}	– Avantages éventuels par rapport à la méthadone, mécanisme incertain ^{11,13,15}	– Avantages par rapport à la méthadone ¹² , mécanisme incertain, antagonisme des récepteurs Kappa discuté ¹⁶	– Avantages éventuels par rapport à la méthadone ¹² , mécanisme incertain, antagonisme des récepteurs Kappa discuté ¹⁶	– Avantages probables par rapport à la méthadone et à la lévométhadone ¹⁴
Traitement						
Galénique	– P.o. (solution buvable / comprimés) ³	– P.o. (en CH, solution buvable uniquement) ^{3,d}	– Capsules ^a ou le contenu de capsules (pellets) ^b	– Comprimés sublinguaux	– Solution injectable à libération prolongée	– Ampoules (solution injectable), comprimés IR/SR ^c
Fréquence de prise	– Au moins une fois par jour	– Au moins une fois par jour	– Au moins une fois par jour	– De une fois par jour à tous les trois jours	– Une fois par semaine ou une fois par mois	– En monothérapie, généralement deux à trois fois par jour

BDNF: brain-derived neurotrophic factor; IR: immediate release; SR: Slow release

Avantageux
 neutre, éventuellement, attention accrue nécessaire
 Attention : désavantageux, le passage à un autre agoniste opioïde pourrait, éventuellement, être indiqué

	Méthadone racémique	Lévométhadone	Morphine 24h retard	Buprénorphine	Buprénorphine (Dépôt)	Diacétylmorphine
Prix	– Très bon marché (coût du traitement journalier pour 100 mg/d de comprimés : CHF 6.-, pour la forme liquide : environ CHF 2.-)	– Très bon marché (coût journalier de la thérapie à 50 mg/d environ CHF 2.-)	– Coûteux (coût journalier du traitement à 800 mg/d : env. CHF 11-16.-)	– Moyen (coût du traitement journalier à 16 mg/d env. CHF 7.-)	– Coûteux (actuellement importation d'Allemagne nécessaire, environ 400€/30d)	– Coûteux (coût de la thérapie journalière pour IR comprimés. 800 mg/d env. CHF 12.-), en particulier aussi le contexte
Phase d'augmentation de la dose	– Sans problème : dure environ 1 semaine ^{1,d} – Attention : risque d'accumulation => "start low – go slow" : Pharmacocinétique et pharmacodynamie interindividuelles ^{1,d}	– Sans problème : dure environ 1 semaine ^{1,d} – Attention : risque d'accumulation => "start low – go slow" : pharmacocinétique et pharmacodynamie interindividuelles ^{1,d}	– Sans problème : dure environ 1 semaine ^{a,g} – Passage de la méthadone généralement sans problème, attention aux métaboliseurs rapides de méthadone	– Complexe ; terminé après 3-4 jours – Le passage d'un autre agoniste complet prend plus de temps et implique une diminution progressive. – Méthode bernoise éventuellement avec des avantages ^{17,18}	– Simple si traitement à la buprénorphine préexistant ; complexe dans les autres cas – Le passage d'un autre agoniste complet prend plus de temps et implique une diminution progressive. – Anecdotiquement, une augmentation rapide de la dose est possible ¹⁹	– Complexe – Réservé à des centres spécialisés
Interactions médicamenteuses	– Sensible aux inducteurs et aux inhibiteurs du CYP3A4, CYP2B6 et CYP 2D6, ainsi qu'aux médicaments qui prolongent l'intervalle QT ^{1,5,20,21}	– Plus faible que le racémate de méthadone ^{1,21,22,d}	– Faible (glucuronidation) ^{1,a,g}	– Faible (désalkylation) ^{1,b}	– Faible (désalkylation) ^{1,h}	– Faible (désacétylation) ^{1,c}
Variabilité interindividuelle	– Importante ^{1,5,20,21,e}	– Moins que la méthadone ^{23,d}	– Faible ^{1,a,g}	– Faible ^{1,b}	– Faible	– Faible ^{1,c}
Insuffisance rénale	– Peu de risque d'accumulation	– Peu de risque d'accumulation	– Diminution de l'excrétion, risque d'accumulation de la morphine-6-glucuronide ^{a,g}	– Peu de risque d'accumulation – Attention en cas de clairance rénale <30ml/min ^b	– Peu de risque d'accumulation ^h – Attention en cas de clairance rénale <30ml/min ^h	– Risque d'accumulation
Cirrhose hépatique	– Prudence en cas de modification de la dose ; – Comme l'effet à long terme dépend aussi de la liaison aux protéines, le démarrage peut être plus rapide et l'effet moins long, de sorte qu'il peut être judicieux de répartir la dose en 2 prises journalières.	– Prudence en cas de modification de la dose ; – Comme l'effet à long terme dépend aussi de la liaison aux protéines, le démarrage peut être plus rapide et l'effet moins long, de sorte qu'il peut être judicieux de répartir la dose en 2 prises journalières.	– Possiblement avantageux, mais une adaptation de la dose peut être nécessaire. – Risque de diminution de la glucuronidation et de la clairance, ainsi que d'allongement de la demi-vie plasmatique de la morphine. ^{a,g}	Buprénorphine : – Augmentation possible des concentrations plasmatiques ^b Buprénorphine-Naloxone* : – Augmentation possible des concentrations plasmatiques – Éventuellement désavantageux, car des concentrations plasmatiques plus élevées sont atteintes, surtout pour la naloxone. – Contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles hépatiques graves	– Augmentation possible des concentrations plasmatiques ^h – Contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles hépatiques graves ^h	– Eventuellement, mais un ajustement de la dose peut être nécessaire – Risque de diminution de la glucuronidation et de la clairance, ainsi que d'allongement de la demi-vie plasmatique du métabolite morphine ^{a,c,g}

Avantageux
 neutre, éventuellement, attention accrue nécessaire
 Attention : désavantageux, le passage à un autre agoniste opioïde pourrait, éventuellement, être indiqué

	Méthadone racémique	Lévométhadone	Morphine 24h retard	Buprénorphine	Buprénorphine (Dépôt)	Diacétylmorphine
Adaptation de la posologie après des doses manquées	– La perte éventuelle de tolérance doit être prise en compte en raison du risque de surdosage.	– La perte éventuelle de tolérance doit être prise en compte en raison du risque de surdosage.	– La perte éventuelle de tolérance doit être prise en compte en raison du risque de surdosage.	– Moins problématique, risque de surdosage réduit en raison de l'agonisme partiel	– Moins problématique, risque de surdosage réduit en raison de l'agonisme partiel – Les doses manquées peuvent être rattrapées dans un délai de deux jours pour les dépôts hebdomadaires et de sept jours pour les dépôts mensuels. ⁸	– Une éventuelle perte de tolérance doit être prise en compte en raison du risque de surdosage.
Réductions des doses / sevrage des opioïdes	– Efficace ²⁴ , comparable à la buprénorphine ²⁵	– Efficace, comparable à la buprénorphine	– Aucune donnée disponible, l'expérience clinique montre que le SROM est aussi efficace que la méthadone ou la buprénorphine. – Des réductions de dose inférieures à 30 mg en fin de traitement ne sont possibles, en raison de la concentration des capsules, que si celles-ci sont ouvertes ou si l'on passe à des SROM non autorisées	– Efficace, comparable à la méthadone ²⁵ – Éventuellement associé à moins de symptômes de sevrage – L'élimination peut se faire en quelques jours, ce qui permet de réduire la durée du sevrage. – Si le passage d'un autre opioïde à la buprénorphine (-naloxone) est nécessaire au préalable, il faut tenir compte des difficultés liées à la phase de transition	– Aucune donnée disponible – Éventuellement associé à moins de symptômes de sevrage – Réduction possible de la dose de dépôt (minimum 8mg/7d ou 64mg/30d)	– Aucune donnée disponible, l'expérience clinique montre que c'est possible si la dose est réduite suffisamment lentement
Possibilités d'autodétermination / autonomie	– Possible, remise dans le cadre des réglementations cantonales	– Possible, remise dans le cadre des réglementations cantonales	– Possible, remise dans le cadre des réglementations cantonales	– Possible, remise dans le cadre des réglementations cantonales	– Possible, surtout en cas de dépôt mensuel, mais l'application doit être effectuée par du personnel médical qualifié.	– Limitée, en cas d'AI, en règle générale, prélèvement sous surveillance plusieurs fois par jour, remise pour sept jours au maximum
Remise lors de voyages / suivi du traitement à l'étranger	– Souvent possible	– Éventuellement problématique car non autorisé dans de nombreux pays pour le traitement de agoniste opioïde (TAO)	– Éventuellement problématique car non autorisé dans de nombreux pays pour le traitement de agoniste opioïde (TAO)	– Souvent possible	– Pas nécessaire pour les séjours à l'étranger de courte durée – En cas de voyage prolongé, le passage à la buprénorphine sublinguale peut être envisagé.	– Pas possible
Effets secondaires						

	Méthadone racémique	Lévométhadone	Morphine 24h retard	Buprénorphine	Buprénorphine (Dépôt)	Diacétylmorphine
Risque de surdosage (marge thérapeutique)	– Possible, en particulier au début du traitement (mais plutôt faible une fois la tolérance atteinte) ^{5,26}	– Possible, en particulier au début du traitement (mais plutôt faible une fois la tolérance atteinte) ^{5,27}	– Possible (mais plutôt faible si la tolérance est atteinte) ^{5, a, g}	– Presque impossible même en l'absence de tolérance (effet plafond) ^{1,26,28, b} – CAVE : combinaison avec d'autres substances dépressives respiratoires	– Peu de preuves disponibles, mais n'est pas apparu dans les études précédentes et improbable (ceiling effect) ^{6,8} – Attention : combinaison avec d'autres substances pouvant provoquer une dépression respiratoire	– Possible, en particulier en cas d'application IV ^{29, c} – Réservé à des centres spécialisés
Prolongation de l'intervalle QT	– Possible, contrôles ECG nécessaires avant et pendant le traitement ^{1,20,30,31}	– Moins prononcée que le racémate de méthadone ^{1,20,31,32, d}	– Aucune ^{33,34}	– Probablement non pertinent aux doses thérapeutiques ^{1,30,35}	– Probablement non pertinent aux doses thérapeutiques ^{1,30,35}	– Aucune ³³
Transpiration*	– Modérée à prononcée ^{1,34,36,37, e}	– Modérée à prononcée ^{37, d}	– Modérée ^{34, a}	– Modérée ³⁶	– Modérée ^h	– Modérée à fréquente ^{38, c}
Sédation*	– Fréquent	– Fréquent	– Possible, éventuellement plus élevée que pour la méthadone ³⁹	– Moindre, avantages par rapport à la méthadone ³⁹	– Moindre, avantages par rapport à la méthadone	– Possible de manière prononcée après injection IV, moindre entre les injections
Nausées / vomissements *	– Fréquent avec la solution buvable, sinon possible ^{34,36}	– Fréquent si la forme est liquide, sinon possible ³⁷	– Possible ³⁴	– Avantages par rapport à la méthadone ³⁶	– Fréquent ⁸	– Possible ³⁸
Constipation *	– Fréquent ^{36,37}	– Fréquent ³⁷	– Fréquent ³⁴	– Fréquent ³⁶	– Fréquent ⁸	– Fréquent ³⁸
Troubles du sommeil *	– Possible ^{1,40}	– Possible ¹	– Possible ¹ – Avantages décrits par rapport à la méthadone ^{13,41}	– Possible, éventuellement moins prononcé qu'avec la méthadone ¹	– Possible ^h , éventuellement moins prononcé qu'avec la méthadone ¹	– Possible ¹
Libido / fonction sexuelle *	– Potentiellement limitée ⁴²	– Potentiellement limitée ; avantages par rapport à la méthadone ⁴³	– Potentiellement limitée ^{1,34}	– Avantages par rapport à la méthadone ⁴²	– Eventuellement, avantages par rapport à la méthadone ⁴²	– Potentiellement limitée ³⁸
Prise de poids *	– Plutôt désavantageuse ^{36,37}	– Plutôt désavantageuse ³⁷	– Inconnue	– Avantages par rapport à la méthadone ³⁶	– Eventuellement, avantages par rapport à la méthadone ³⁶	– Inconnue
Incertitude dans la démarche en cas de dommages antérieurs^x	– Probablement augmentée	– Probablement augmentée	– Probablement augmentée	– Probablement pas d'effet	– Probablement pas d'effet	– Augmenté, au moins dans la phase suivant la prise
Neurocognition	– Avantages par rapport à l'absence de traitement ⁴⁴	– Avantages par rapport à l'absence de traitement ⁴⁴	– Aucune donnée disponible ; avantages supposés par rapport à l'absence de traitement	– Avantages par rapport à l'absence de traitement et à la méthadone, éventuellement inconvénients par rapport aux personnes en bonne santé ⁴⁴	– Avantages par rapport à l'absence de traitement et éventuellement à la méthadone, éventuellement inconvénients par rapport aux personnes en bonne santé ⁴⁴	– Aucune donnée disponible ; avantages supposés par rapport à l'absence de traitement

Avantageux
 neutre, éventuellement, attention accrue nécessaire
 Attention : désavantageux, le passage à un autre agoniste opioïde pourrait, éventuellement, être indiqué

- * il existe peu de preuves de qualité pour ces points. Il s'agit donc de recommandations basées sur l'expérience clinique et l'évaluation des auteurs.
- x pas de données sur le traitement par agonistes opioïdes
- ° la buprénorphine-naloxone n'est plus enregistrée et le médicament n'est plus disponible en Suisse.

Références

- 1 Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). Clinical Recommendations for Substitution-assisted Treatment in Opioid Dependence 2012. 2013.
- 2 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; **3**: CD002209.
- 3 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; **2**: CD002207.
- 4 Beck T, Haasen C, Verthein U, *et al.* Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2014; **109**: 617–26.
- 5 Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber, 1998.
- 6 Haight BR, Learned SM, Laffont CM, *et al.* Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**: 778–90.
- 7 Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, *et al.* Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *The British Journal of Psychiatry* 2015; **207**: 5–14.
- 8 Lofwall MR, Walsh SL, Nunes E V., *et al.* Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; **178**: 764.
- 9 Degenhardt L, Clark B, Macpherson G, *et al.* Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *Lancet Psychiatry* 2023; **10**: 386–402.
- 10 Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014; **9**: 19.
- 11 Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res* 2015; **21**: 97–104.
- 12 Kosten TR, Morgan C, Kosten T a. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990; **7**: 51–4.
- 13 Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction (Abingdon, England)* 2005; **100**: 1101–9.

- 14 Schuster R, Kleimann A, Rehme M-K, *et al.* Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; **267**: 33–40.
- 15 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- 16 Falcon E, Browne CA, Leon RM, *et al.* Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**: 2344–51.
- 17 Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Bernser Methode“). *Suchttherapie* 2010; **11**: 129–32.
- 18 Hämmig R, Kemter A, Strasser J, *et al.* Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil* 2016; **7**: 99–105.
- 19 Azar P, Wong JSH, Jassemi S, *et al.* A Case Report: Rapid Micro-Induction of Buprenorphine/Naloxone to Administer Buprenorphine Extended-Release in an Adolescent With Severe Opioid Use Disorder. *Am J Addict* 2020; **29**: 531–5.
- 20 Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011; **12**: 160–87.
- 21 Crettol S, Déglon J-J, Besson J, *et al.* ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; **80**: 668–81.
- 22 Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 742–7.
- 23 Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **50**: 385–9.
- 24 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; : CD003409.
- 25 Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD002025.
- 26 Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, *et al.* Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017; **357**: j1550.
- 27 Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 217–24.
- 28 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; **10**: 428–50.

- 29 Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, *et al.* Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend* 1999; **57**: 23–8.
- 30 Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction* 2015; **110**: 1468–75.
- 31 Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, *et al.* Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **81**: 719–28.
- 32 Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, *et al.* Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 529–36.
- 33 Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, *et al.* Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **303**: 688–94.
- 34 Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, *et al.* Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014; **47**: 275–81.
- 35 Fareed A, Patil D, Scheinberg K, *et al.* Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis* 2013; **32**: 244–51.
- 36 Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2017; **181**: 132–9.
- 37 Schoofs N, Riemer T, Bald LK, *et al.* Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax* 2014; **41**: 82–7.
- 38 Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, *et al.* Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006; **81**: 231–9.
- 39 Meyer M, Strazdins E, Guessoum A, *et al.* Adverse effects of medication used in opioid agonist treatment – a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. (*in preparation*).
- 40 Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addictive behaviors* 2018; **76**: 8–14.
- 41 Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction (Abingdon, England)* 2004; **99**: 940–5.
- 42 Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM bt, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med* 2014; **11**: 22–32.
- 43 Gutwinski S, Häbel TH, Bermphohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *Sucht* 2016; **62**: 295–303.

44 Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, *et al.* Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; **81**: 306–32.

- a) Information professionnelle SEVRE-LONG® Kapseln Retard (www.swissmedicinfo.ch).
- b) Information professionnelle SUBUTEX® (www.swissmedicinfo.ch).
- c) Information professionnelle DIAPHIN® (www.swissmedicinfo.ch).
- d) Information professionnelle L-POLAMIDON® Lösung zum Einnehmen (www.swissmedicinfo.ch).
- e) Information professionnelle KETALGIN® (www.swissmedicinfo.ch).
- f) Information professionnelle KAPANOL® Retardkapseln (www.swissmedicinfo.ch).
- g) Information professionnelle BUVIDAL® (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/022310/Buvidal%208%20mg,%2016%20mg,%2024%20mg%20und%2032%20mg%20Depot-Injektionsl%C3%B6sung>).
- h) Information professionnelle SUBUTEX® Depot (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023932/Subutex%20Depot-Injektionsl%C3%B6sung%20in%20einer%20Fertigspritze>).