

## Heroïne en methadon op medisch voorschrift voor chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden: twee gerandomiseerde studies\*

V.M.HENDRIKS, W.VAN DEN BRINK, P.BLANKEN, M.W.J.KOETER, B.J.VAN ZWIETEN EN J.M.VAN REE

De epidemiologie van heroïneverslaving in Nederland en het zorgaanbod in de verslavingszorg zijn in eerdere publicaties uitgebreid beschreven.<sup>1,2</sup> In Nederland zijn er momenteel naar schatting 25.000 heroïneverslaafden,<sup>3</sup> die een stabiele populatie vormen met weinig nieuwe aanwas, geringe sterfte ten gevolge van drugsverslaving en relatief weinig injecterende heroïneverslaafden.<sup>4</sup> In Nederland is het 'chinezen' – het inhaleren van heroïne-damp na verhitting – namelijk veruit de meest gebruikte toedieningswijze voor heroïne.<sup>5</sup> Uit onderzoek blijkt verder dat ongeveer 13.000 van de 25.000 heroïneverslaafden deelnemen aan een methadonprogramma. Van deze groep heeft echter circa de helft (5000-8000 patiënten) onvoldoende baat bij deze behandeling, hetgeen tot uitdrukking komt in regelmatig tot dagelijks gebruik van illegale middelen, ernstige gezondheidsproblemen, beperkt tot slecht maatschappelijk functioneren en veel crimineel gedrag.<sup>6-8</sup>

In Groot-Brittannië en Zwitserland is ervaring opgedaan met het voorschrijven van heroïne aan heroïneverslaafden. In Groot-Brittannië is deze behandeling echter nauwelijks gedocumenteerd en men heeft daar in de afgelopen 2 decennia geen systematisch onderzoek meer uitgevoerd naar de resultaten van deze behandeling.<sup>9,10</sup> In Zwitserland is wel grootschalig onderzoek gedaan. Hieruit bleek dat heroïneverstrekking haalbaar is, veilig kan worden uitgevoerd en in combinatie met een intensief psychosociaal hulpaanbod kan leiden tot aanzienlijke verbeteringen bij verslaafden die blijven deelnemen aan de behandeling.<sup>11,12</sup> Op het Zwitserse onderzoek is wel kritiek mogelijk: het had geen gerandomiseerde opzet, de resultaten hadden slechts betrekking op degenen die de behandeling voltooiden en de patiënten waren verplicht deel te nemen aan psychosociale programma's.

\*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in het *British Medical Journal* (2003;327:310-2) met als titel 'Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials'.

Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (CCBH), Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht.  
Dr.V.M.Hendriks en drs.P.Blanken, psychologen (tevens: Parnassia Addiction Research Centre, Den Haag); prof.dr.W.van den Brink, arts-epidemioloog (tevens: Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Psychiatrie, Amsterdam); prof.dr.J.M.van Ree, farmacoloog (tevens: Universiteit Utrecht, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, afd. Farmacologie en Anatomie, Utrecht).  
Amsterdam Institute for Addiction Research, Amsterdam.  
Dr.M.W.J.Koeter, epidemioloog.  
College ter beoordeling van geneesmiddelen, Den Haag.  
Mw.dr.B.J.van Zwieten, farmacoloog.  
Correspondentieadres: dr.V.M.Hendriks (ccbh@med.uu.nl).

### SAMENVATTING

**Doel.** Onderzoeken van de effectiviteit van heroïne op medisch voorschrift bij chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden in methadon-onderhoudsprogramma's.

**Opzet.** Gerandomiseerd, open, multicenter (n = 6).

**Methode.** In 2 studies, één met injecteerbare (n = 174) en één met inhaleerbare heroïne (n = 375), werd de effectiviteit vergeleken van methadon per os (max. 150 mg per dag) en heroïne (max. 1000 mg per dag) versus alleen methadon (max. 150 mg per dag). De behandelduur was 12 maanden. In de studie naar inhaleerbare heroïne was ook een groep (n = 119) opgenomen die 6 maanden medische heroïne kreeg; deze groep blijft in dit artikel buiten beschouwing. De methadon werd 2-7 maal/week verstrekt voor dagelijks gebruik en de heroïne werd 7 dagen/week en 3 maal/dag aangeboden. In de onderzoeksgroepen was een vergelijkbaar aanbod van psychosociale zorg beschikbaar. De primaire uitkomstmaat betrof een dichotome, multidimensionale responsmaat met indicatoren op het gebied van de lichamelijke en psychische toestand, het sociaal functioneren en het middelengebruik van de patiënt.

**Resultaten.** De 12-maandenuitkomstmeting kon worden uitgevoerd bij 94% van alle 549 patiënten. In de 'intention-to-treat'-analyse was de behandeling met een combinatie van methadon en heroïne statistisch significant effectiever dan die met alleen methadon, voor zowel injecteerbare heroïne (57 versus 32% responders; verschil: 25%; 95%-BI: 10-40) als inhaleerbare heroïne (48 versus 25% responders; verschil: 23%; 95%-BI: 11-34). Beëindiging van de heroïnebehandeling na 12 maanden resulteerde in aanzienlijke verslechtering van de toestand bij 83-84% van de patiënten die gunstig hadden gereageerd op heroïne op medisch voorschrift. De incidentie van ernstige medische gebeurtenissen was laag en vergelijkbaar in de behandelgroepen.

**Conclusie.** Gecontroleerde behandeling met heroïne in combinatie met methadon kan veilig worden uitgevoerd en is effectiever dan behandeling met alleen methadon voor het verbeteren van de gezondheidstoestand en het sociaal functioneren van chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden.

Daarom kunnen de verbeteringen tenminste voor een deel het gevolg zijn geweest van het natuurlijke beloop van de verslaving, vertekening door selectieve uitval uit behandeling, en/of de psychosociale interventies.<sup>13</sup>

In dit artikel beschrijven wij een onderzoek onder chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden die onvoldoende baat hadden bij een adequate dosering methadon. Het onderzoek bestond uit 2 deelstudies; in beide werd de effectiviteit van behandeling met methadon en heroïne vergeleken met die van behandeling met alleen methadon, gedurende 12 maanden. In de ene studie werd injecteerbare heroïne voorgeschreven aan nor-

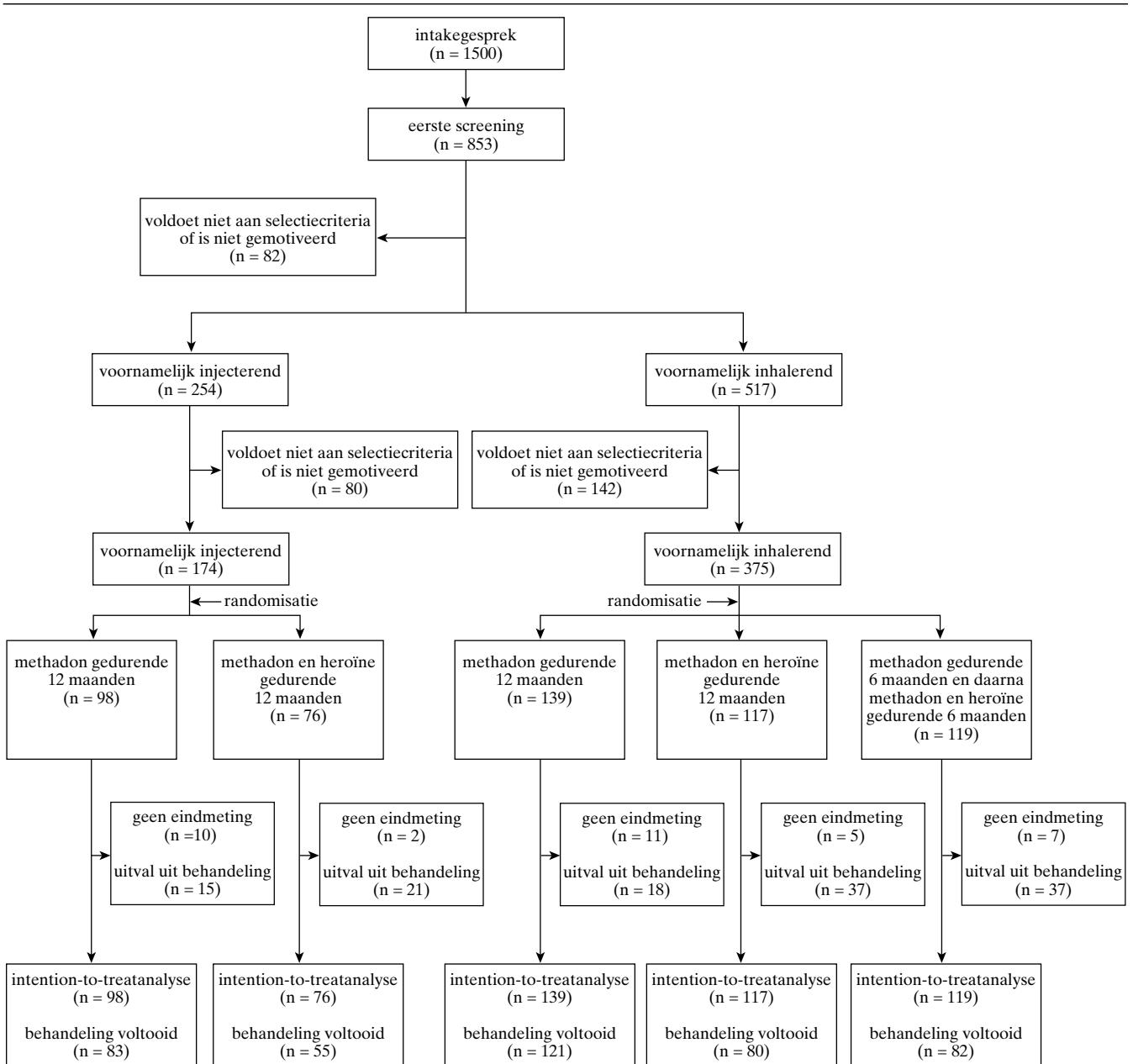
maliter injecterende verslaafden. In de andere studie werd inhaleerbare heroïne voorgeschreven aan personen die de heroïne normaliter rookten. In alle onderzoeksgroepen was een vergelijkbaar aanbod van psychosociale zorg beschikbaar.

**METHODE**

*Onderzoeksopzet.* Het onderzoek betrof een open, gerandomiseerde studie naar het effect van heroïne op medisch voorschrijf bij methadongebruikers, gedurende 12 maanden (in de periode 1 juli 1988-31 oktober 2000) in 6 centra. Er namen in totaal 549 personen deel: 174 personen die heroïne injecteerden en 375 die deze inhaleerden (figuur 1). Injecteerbare heroïne werd onder-

zocht in 2 behandelgroepen, vanwege het geringe aantal injecterende heroïneverslaafden in Nederland: 12 maanden methadon versus 12 maanden methadon en heroïne. Inhaleerbare heroïne werd onderzocht in 3 groepen: 12 maanden methadon versus 12 maanden methadon en heroïne versus 6 maanden methadon, gevolgd door 6 maanden methadon en heroïne. In dit artikel laten wij de uitkomsten in de laatstgenoemde groep buiten beschouwing.

Personen in de groepen die alleen methadon kregen, hadden na het onderzoeksjaar de mogelijkheid 6 maanden methadon en heroïne te krijgen. In de groepen die tijdens het onderzoek methadon en heroïne kregen, werd 12 maanden na de randomisatie die behandeling



FIGUUR 1. Stroomdiagram van de selectie tot en met de analyse van de uitkomsten onder 549 chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden die werden gerandomiseerd voor behandeling met alleen methadon of met methadon en heroïne.

gestaakt. Alle patiënten die de behandeling met heroïne voltooiden, werden na 2 maanden volgens protocol teruggezien om vast te stellen hoe het met hen ging. Personen die voldoende verbeterd ('responder', zie verder) waren en na het staken van de heroïnebehandeling aanzienlijk verslechterden, hadden na 2 maanden de mogelijkheid om op individuele basis opnieuw heroïnebehandeling te krijgen gedurende één jaar.

*Personen en randomisatie.* De onderzoeksgroep bestond uit chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden in methadononderhoudsbehandeling in 6 geselecteerde gemeenten (Amsterdam, Den Haag, Groningen, Heerlen, Rotterdam en Utrecht). De inclusiecriteria waren onder andere: tenminste 25 jaar oud; tenminste 5 jaar heroïneafhankelijk (DSM-IV);<sup>14</sup> minimummethadondosis van 60 mg (injecterende verslaafden) of 50 mg (inhalerende verslaafden) per dag gedurende een aangesloten periode van tenminste 4 weken in de voorafgaande 5 jaar; (bijna) dagelijks gebruik van illegale heroïne; slechte lichamelijke en/of geestelijke gezondheid en/of slecht sociaal functioneren, en geen abstinentie van 2 maanden of langer in het voorafgaande jaar. Zwangere en zogende vrouwen werden van het onderzoek uitgesloten.

Na een kwalificatieperiode van 4-8 weken werden de deelnemers gerandomiseerd – gescheiden voor de 2 studies en voor de verschillende locaties – naar hun voorafgaande methadonprogramma (controlegroep) of naar de experimentele behandeling met methadon en heroïne.

Het onderzoek werd goedgekeurd door de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek en uitgevoerd volgens de principes in de Verklaring van Helsinki (Hong Kong, 1989) en in overeenstemming met de ICH/EU-richtlijnen voor 'Good clinical practice'.<sup>15</sup> Alle patiënten gaven schriftelijk toestemming voor deelname.

*Behandelingen.* Patiënten in de controlegroepen kregen in hun methadonprogramma 2-7 maal per week – afhankelijk van het aantal dagen dat de persoon methadon meekreeg – orale methadon verstrekt, in een door de arts vastgestelde individuele dosering van 30-150 mg per dag. Patiënten in de experimentele groepen kregen in nieuwe behandelunits eveneens dagelijks 30-150 mg orale methadon verstrekt. De heroïne werd 3 keer per dag en 7 dagen per week aangeboden en diende onder toezicht in de behandelunit gebruikt te worden. De maximumdosering heroïne bedroeg 1000 mg per dag en 400 mg per verstrekkingssessie. In de behandelpost mochten geen andere illegale drugs gebruikt worden. Injecteerbare heroïne was beschikbaar als een waterige oplossing van diamorfine (hydrochloride) en voor inhalatie werd een poeder van heroïnebase en cafeïne (3:1) gebruikt. Cafeïne werd toegevoegd om de biobeschikbaarheid van heroïne te verhogen.<sup>5</sup>

*Meetinstrumenten.* De metingen werden tweemaal dagelijks uitgevoerd door onderzoeksassistenten die niet bij de behandeling waren betrokken. Als basisinstrument werd de Europese 'Addiction severity index' gebruikt (ASI).<sup>16-19</sup> De lichamelijke gezondheidstoestand werd vastgesteld met de 'Maudsley addiction profile-health symptom scale' (MAP-HSS),<sup>20</sup> waarbij voor in-

clusie een score van  $\geq 8$  was vereist. Het psychisch functioneren werd vastgesteld met de 'Symptom checklist' (SCL-90),<sup>21-22</sup> met een inclusiedrempel van  $\geq 41$  (mannen) en  $\geq 60$  (vrouwen). Het sociaal functioneren werd afgeleid van 2 ASI-items. Voor inclusie dienden er in de voorafgaande maand tenminste 6 dagen illegale activiteiten te zijn of 6 dagen zonder contact met een niet-druggebruiker. De gerapporteerde processen-verbaal voor delicten werden geverifieerd aan de hand van politiedossiers (90% overeenkomst;  $\kappa$ : 0,62; 95%-BI: 0,43-0,82). Het illegale druggebruik werd vastgesteld aan de hand van de ASI. Het zelfgerapporteerde (recente) cocaïnegebruik werd geverifieerd aan de hand van aangekondigde en onverwachte urineanalyses (86% overeenkomst;  $\kappa$ : 0,66; 95%-BI: 0,58-0,75).

Voor de beoordeling van de medische veiligheid van de behandeling werden alle ongewenste gebeurtenissen geregistreerd en beoordeeld. Een ernstige gebeurtenis werd conform de ICH/EU-richtlijnen gedefinieerd als een ongewenst voorval dat dodelijk is, levensgevaar oplevert, blijvende invaliditeit of blijvende arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, tot opname in een ziekenhuis of verlenging daarvan leidt, of leidt tot een aangeboren afwijking of een geboortefwijking. In dit artikel gaan wij alleen op de ernstige voorvallen in.

*Uitkomstmaten.* De primaire uitkomstmaat was dichotoom en multidimensioneel: patiënten werden als responder beschouwd indien zij tenminste 40% verbeterd waren op tenminste één van de domeinen waarop zij geïnccludeerd waren (lichamelijk, psychisch, sociaal), en deze verbetering niet ten koste was gegaan van een verslechtering ( $\geq 40\%$ ) op één of meer van de overige uitkomstdomeinen, dan wel van een toename ( $\geq 20\%$ ) van het cocaïne- of amfetaminegebruik.<sup>23-24</sup> Secundaire uitkomstparameters waren: (a) het percentage patiënten dat nog in behandeling was of de behandeling had voltooid en (b) het percentage patiënten dat respondeerde en responder bleef ('stabiele responder').<sup>23-24</sup> Het effect van het staken van de heroïnebehandeling werd geanalyseerd door de verslechtering (toename van de klachten met  $\geq 20\%$  van de uitgangswaarde op tenminste één van de domeinen waarop de persoon responder was) vast te stellen bij responders die op maand 12 nog in behandeling waren.<sup>23-24</sup>

*Data-analyse.* De effectiviteit van de behandeling werd voor de 2 studies afzonderlijk onderzocht in de 'intention-to-treat' (ITT)-populatie, bestaande uit alle patiënten die kennis hadden genomen van hun gerandomiseerde groepsindeling. Ook werd een analyse verricht van de gegevens van alleen degenen die de behandeling hadden afgemaakt. Het verschil in percentage responders tussen de groepen werd onderzocht in een logistische-regressiemodel, met behandelgroep (methadon versus methadon en heroïne) als onafhankelijke variabele, respons (responder versus non-responder) als afhankelijke variabele, en de behandelcentra als covariaten. Om de homogeniteit van het behandel-effect tussen de behandelcentra te bepalen, werd in elke analyse eerst onderzocht of er een statistisch significante interactie was tussen behandelgroep en behandelcentrum. Het

effect van behandeling werd uitgedrukt als verschil in het percentage responders tussen de behandelgroepen, met een tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval. De waarden van ontbrekende eindmetingen werden geschat met de 'last observation carried forward'-methode. De analyses werden verricht met het 'Statistical analysis system' (SAS, versie 8).<sup>25</sup>

## RESULTATEN

**Kenmerken van de onderzoeksgroep.** De onderzoeksgroep (hier inclusief de derde groep in de studie naar het voorschrijven van inhaleerbare heroïne) bestond uit therapieresistente heroïneverslaafden met langdurig polydruggebruik, veel eerdere hulpverleningscontacten en aanzienlijke problemen op lichamelijk, psychisch en so-

TABEL 1. Uitgangskennmerken van 549 chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden die werden gerandomiseerd voor behandeling met alleen methadon of met methadon en heroïne, verdeeld naar toedieningswijze; vermeld zijn aantallen (%) personen, tenzij anders is aangegeven

kenmerken	injecterend (n = 174)	inhalerend (n = 375)
<i>sociaal-demografische kenmerken</i>		
man	143 (82)	299 (80)
gemiddelde leeftijd (in jaren)	39	40
autochtone Nederlander of westerse herkomst	166 (95)	303 (81)
werkend	21 (12)	46 (12)
<i>druggebruik</i>		
gemiddeld aantal jaren dat regelmatig (3 dagen/week) was gebruikt		
heroïne	16	17
methadon	12	12
cocaïne	11	9
gemiddeld aantal dagen dat in de voorafgaande maand was gebruikt		
heroïne	26	26
methadon	29	29
cocaïne	19	17
eerder drugvrije behandeling gevolgd	115 (66)	216 (58)
<i>lichamelijke gezondheid</i>		
gemiddelde MAP-HSS-score	11,5	11,3
HIV-positief (zelfrapportage)	18/135 (13)	17/250 (7)
medicatie wegens lichamelijke klachten	37 (21)	94 (25)
<i>psychisch functioneren</i>		
gemiddelde SCL-90-score	4,3	72,7
ooit suïcidepoging ondernomen	66 (38)	86 (23)
medicatie wegens psychische klachten	61 (35)	130 (35)
huidige (niet-middelengebonden) DSM-IV-as-I-diagnose	57 (33)	114 (31)
<i>sociaal functioneren</i>		
in opvang, openbare plek of buiten geslapen in voorafgaande maand	24 (14)	28 (8)
meer dan 50 keer proces-verbaal voor vermogensdelicten	26 (15)	63 (17)
gemiddeld aantal dagen in voorafgaande maand		
met illegale activiteiten	12	10
met contact met niet-druggebruikers	13	16

MAP-HSS = 'Maudsley addiction profile-health symptom scale' (lichamelijke gezondheid: laag is goede gezondheid, hoog is slechte gezondheid).<sup>20</sup>

SCL-90 = 'Symptom checklist' (psychisch functioneren: laag is weinig psychopathologie, hoog is veel psychopathologie).<sup>21,22</sup>

ciaal terrein (tabel 1). Er waren binnen beide deelstudies geen statistisch significante verschillen tussen de behandel- en de controlegroepen.

**Deelname aan het onderzoek en voltooiing van de behandeling.** De deelname aan de uitkomstmeting na 12 maanden bedroeg in de studies naar injecteren en inhaleren van heroïne respectievelijk 93 en 94% van de ITT-populatie (figuur 1). In de controlegroepen voltooiden statistisch significant meer deelnemers de behandeling dan in de experimentele condities (tabel 2). Van de ITT-populatie was 6% niet begonnen aan de heroïnebehandeling (injecterend: 7% (7/98); inhalerend 5% (6/117)) en 5% werd door de behandelaar terugverwezen naar het methadonprogramma wegens het (herhaaldelijk) overtreden van de huisregels (injecterend 5% (5/98) en inhalerend 5% (6/117)).

Gemiddeld bezochten deelnemers in de experimentele groepen het heroïnebehandelcentrum 2,1 keer per dag. De dagelijkse dosis heroïne bedroeg gemiddeld 549 mg (injecteren) en 547 mg (inhaleren). De gemiddelde dagelijkse methadondosis bedroeg in de experimentele groepen 60 mg (injecteren) en 57 mg (inhaleren) en in de controlegroepen 71 mg (injecteren) en 67 mg (inhaleren).

**Respons na 12 maanden behandeling.** Het percentage responders in de behandelgroep met methadon plus heroïne was statistisch significant hoger dan in de controlegroep met alleen methadon, in zowel de studie naar injecteren van heroïne (57 versus 32%; verschil: 25%; 95%-BI van het verschil: 10,4-39,5) als de studie naar inhaleren van heroïne (48 versus 25%; verschil: 23%; 95%-BI van het verschil: 11,1-34,2; zie tabel 2). Behandelcentrum en de interactie tussen behandelcentrum en behandelgroep hingen niet statistisch significant samen met respons. Onder de deelnemers die de behandeling voltooiden, waren de resultaten in beide studies vergelijkbaar, uitgaande van de ITT-berekening (zie tabel 2). In beide studies was er een duidelijke toename van het percentage stabiele responders in de loop van het onderzoek (figuur 2), en wel van 13% in maand 2 tot 28% in maand 12 voor injecteerbare heroïne en van 11 tot 22% voor inhaleerbare heroïne. Er was eveneens een toename van het verschil in percentage stabiele responders tussen de experimentele groepen en de controlegroepen: van 10% in maand 2 tot 16% in maand 12 voor injecteerbare heroïne en van 9 tot 17% voor inhaleerbare heroïne. Bij responders waren er op alle uitkomst-domeinen klinisch relevante verbeteringen: de waarden op de MAP-HSS en SCL-90 in maand 12 waren bij de responders vergelijkbaar met die in de algemene Nederlandse bevolking.<sup>26</sup> Dergelijke verbeteringen waren afwezig onder de non-responders.

**Na beëindiging van de behandeling.** 2 maanden na beëindiging van de heroïnebehandeling waren 27/32 (84%; injecterend) en 34/41 (83%; inhalerend) responders die de behandeling met heroïne hadden voltooid, aanzienlijk verslechterd op tenminste één van de domeinen waarop men gerepondeerd had (tabel 3). Op alle uitkomst-domeinen waren de gemiddelde waarden 2 maanden na het staken van de heroïnebehandeling

TABEL 2. Deelname en respons van 549 chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden aan behandelingen met alleen methadon of met methadon en heroïne, verdeeld naar toedieningswijze

	injecterend (n = 174)			inhalerend (n = 256)		
	methadon (n = 98)	methadon en heroïne (n = 76)	verschil in percentage (95%-BI)	methadon (n = 139)	methadon en heroïne (n = 117)	verschil in percentage (95%-BI)
behandeling voltooid responder*†	83 (85)	55 (72)	13 (0,2-24,5)	121 (87)	80 (68)	19 (8,8-28,6)
uitgaande van gerandomiseerde personen	31 (32)	43 (57)	25 (10,4-39,5)	35 (25)	56 (48)	23 (11,1-34,2)
alle patiënten die de behandeling hadden voltooid	29 (35)	32 (58)	23 (6,5-40,0)	33 (27)	41 (51)	24 (10,6-37,3)
stabiele responder*†‡	12 (12)	21 (28)	16 (3,7-27,1)	7 (5)	26 (22)	17 (9,1-25,2)

\*Gemeten werd na 12 maanden behandeling. Patiënten werden als responder beschouwd, indien zij tenminste 40% verbeterd waren op tenminste één van de domeinen waarop zij geïnccludeerd waren (lichamelijk, psychisch, sociaal) en deze verbetering niet ten koste was gegaan van een verslechtering ( $\geq 40\%$ ) op één of meer van de overige uitkomst domeinen, dan wel van een toename ( $\geq 20\%$ ) van het cocaïne- of amfetamine-gebruik.

†De waarden van ontbrekende eindmetingen werden geschat met de 'last observation carried forward'-methode.

‡Patiënten die vanaf het moment dat zij voor het eerst in de loop van de behandeling responder waren, responder bleven.

verslechterd tot het niveau van vóór de start van de behandeling.

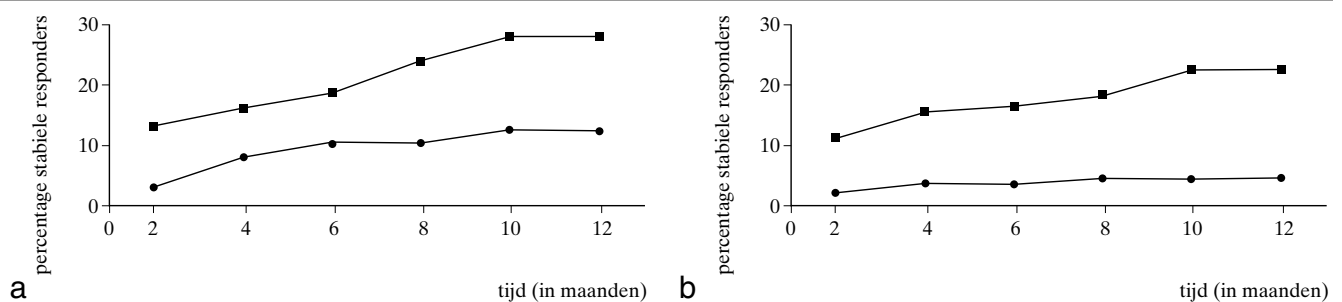
**Veiligheid van de behandeling met heroïne.** Bij 52 (9%) van de 547 patiënten in de ITT-populatie van beide studies had zich gedurende de 12 maanden durende behandelperiode tenminste één ernstig medisch voorval voorgedaan (58 voorvallen). Er waren geen statistisch significante verschillen in incidentie tussen de experimentele groepen (injecterend: 9/76 (12%); inhalerend: 14/117 (12%)) en de controlegroepen (injecterend: 7/98 (7%); inhalerend: 11/139 (8%)). Van de ernstige voorvallen waren er 10 mogelijk gerelateerd aan de studiemedicatie. Deze betroffen onder meer: exacerbatie van COPD, een 'grand mal'-insult en een ziekenhuisopname wegens pneumonie. Er waren 2 ernstige voorvallen waarschijnlijk of zeker gerelateerd aan de studiemedicatie: 1 (niet-fatale) overdosering en 1 (niet-fataal) verkeersongeval na gebruik van onder andere heroïne en cocaïne. In 3 gevallen was het voorval fataal: 1 in een experimentele groep, 1 in een controlegroep en 1 in de behandelgroep waarin werd begonnen met 6 maanden methadon (het voorval deed zich ook voor in deze fase van het onderzoek). Geen van de sterfgevallen was gerelateerd aan de studiemedicatie.

#### BESCHOUWING

De gecombineerde behandeling van chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden met methadon en heroïne bleek haalbaar, veilig uit te voeren en effectiever dan behandeling met alleen methadon. De positieve, klinisch relevante effecten werden waargenomen voor zowel het injecteren als het inhaleren van heroïne, voor de diverse behandelcentra en voor uiteenlopende uitkomstmaten. Voor de noodzakelijke behandelduur is van belang dat het percentage stabiele responders gedurende de studie gestaag toenam en ook dat 83-84% van de responders na het staken van de behandeling met methadon en heroïne aanzienlijk verslechterde. Dit suggereert dat de gunstige behandel-effecten gekoppeld zijn aan voortzetting van de behandeling.

Methodologisch sterke punten van het onderzoek zijn het statistisch onderscheidingsvermogen, de succesvolle rekrutering en randomisatie, de hoge opkomst bij de uitkomstmetingen en het vergelijkbare aanbod van medische en psychosociale hulp in alle onderzoeksgroepen. Vertekening van de resultaten door selectie (selectie-bias) kan hierdoor vrijwel uitgesloten worden geacht.

Methodologische beperkingen zijn het ontbreken van blinding, de zelfrapportage van de uitkomstgegevens



FIGUUR 2. Percentages stabiele responders na randomisatie voor behandeling met methadon (●) of met methadon en heroïne (■) waarbij de heroïne werd geïnjecteerd (a; n = 174) of geïnhalerd (b; n = 256).

TABEL 3. Uitkomsten bij 61 heroïneverslaafden van wie de toestand verbeterde tijdens 12 maanden behandeling met methadon en heroïne en daarna verslechterde, verdeeld naar toedieningswijze

uitkomst	injecterend (n = 27)			inhalerend (n = 34)		
	aantal maanden na inclusie			aantal maanden na inclusie		
	0	12	14	0	12	14
<i>lichamelijke gezondheid</i>						
gemiddelde MAP-HSS-score	12,0	4,3	13,2	10,9	5,4	13,0
<i>psychisch functioneren</i>						
gemiddelde SCL-90-score	74,2	30,6	62,1	70,0	22,3	75,6
<i>sociaal functioneren</i>						
gemiddeld aantal dagen in de voorgaande maand met illegale activiteiten zonder persoonlijk contact (≥ 30 min)	13,5	0,3	16,0	11,1	0,4	15,7
met niet-gebruiker	17,3	11,9	19,5	15,2	11,2	21,2
met cocaïnegebruik	12,6	8,1	12,8	11,5	8,6	11,3
in gecontroleerde omgeving*	†	0,1	0,1	†	0,0	0,1

MAP-HSS = 'Maudsley addiction profile-health symptom scale' (lichamelijke gezondheid: laag is goede gezondheid, hoog is slechte gezondheid).<sup>20</sup>

SCL-90 = 'Symptom checklist' (psychisch functioneren: laag is weinig psychopathologie, hoog is veel psychopathologie).<sup>21,22</sup>

\*Gevangenis, ziekenhuis of andersoortige kliniek.

† Patiënten die meer dan 7 dagen in de maand voor de start van het onderzoek in een gecontroleerde omgeving verbleven, werden op dat moment uitgesloten van het onderzoek en kregen de mogelijkheid op een later tijdstip (waarop zij niet in de voorafgaande 30 dagen meer dan 7 dagen in een gecontroleerde omgeving hadden verbleven) alsnog aan de uitgangsmeting mee te doen.

en de verschillen in behandelsetting tussen de experimentele en de controlegroepen. Vanwege de kenmerken van de gehanteerde medicaties was blinding van de experimentele en controlemedicatie niet mogelijk.<sup>24</sup> Over zelfrapportage komt uit de literatuur naar voren dat de daarbij verkregen gegevens, indien verzameld door een niet direct bij de behandeling betrokken onderzoeker, in het algemeen betrouwbaar en valide zijn, mits de vertrouwelijkheid voldoende is gegarandeerd en er geen sancties staan op de antwoorden.<sup>27</sup> In deze studie werd aan deze voorwaarden voldaan. Bovendien was de mate van overeenstemming tussen de zelfgerapporteerde gegevens en de informatie uit politiedossiers en urineanalyses acceptabel. Op basis van deze en andere analyses kan worden geconcludeerd dat vertekening van de resultaten door verschillen in de kwaliteit van de gegevens in de onderzoeksgroepen (informatiebias) onwaarschijnlijk is. Van belang is verder dat deelnemers in de experimentele conditie de (nieuwe) verstrekkingsunit gemiddeld ruim 2 keer per dag bezochten en dit leidde onvermijdelijk tot frequenter contact met de behandelstaf en een sterkere mate van structurering van de dagelijkse activiteiten dan in de controleconditie, waarin de deelnemers slechts 2-7 keer per week de (bestaande) methadonpost bezochten.

De Centrale Commissie Behandeling Heroïnever-

slaafden (CCBH) heeft op grond van de bevindingen aanbevolen de behandeling met methadon plus heroïne in Nederland te introduceren als laatste farmacotherapeutische interventie voor chronisch, therapieresistente heroïneverslaafden. Belangrijke uitgangspunten hierbij zijn dat de behandeling met heroïne dient plaats te vinden volgens specifieke behandelrichtlijnen en protocollen, en dient te bestaan uit een geïntegreerd aanbod van een farmacologische interventie en psychosociale begeleiding volgens de laatste wetenschappelijke inzichten. Bovendien geldt dat de operationalisering van het begrip 'therapieresistentie' onderhevig is aan veranderingen ten gevolge van nieuwe inzichten in de behandeling van heroïneverslaafden. In de huidige praktijk impliceert het laatste uitgangspunt dat een aanbod van heroïne op medisch voorschrift alleen gestart kan worden indien een goed functionerend methadononderhoudsprogramma aanwezig is. In het verlengde van deze uitgangspunten heeft de CCBH aanbevolen de aanvraag voor registratie van heroïne als geneesmiddel voor de beschreven doelgroep te bevorderen. Over de populatie waarvoor de behandeling geïndiceerd is, adviseerde de CCBH de selectiecriteria die golden voor het onderzoek te handhaven, met uitzondering van de criteria die speciaal van belang waren voor de uitvoering van het onderzoek.

Het volledige onderzoeksrapport is beschikbaar via [www.ccbh.nl](http://www.ccbh.nl).

Mw.mr.I.Huijsman verrichtte coördinerende werkzaamheden gedurende het onderzoek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

#### ABSTRACT

*Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials*

**Objective.** To investigate the effectiveness of medically co-prescribed heroin to chronic, treatment-resistant heroin dependent patients in methadone maintenance treatment programmes.

**Design.** Randomised, open, multi-centre (n = 6).

**Method.** Two trials, one with inhalable heroin (n = 375) and one with injectable heroin (n = 174), were conducted, comparing a 12-month treatment of heroin (max. 1000 mg per day) plus orally administered methadone (max. 150 mg per day) versus just methadone (max. 150 mg per day). The trial with inhalable heroin also incorporated a group (n = 119) which received six months of medical heroin; this group is not included in this paper. The methadone was supplied 2-7 times per week for daily use and the heroin was offered 3 times per day, 7 days per week. A similar level of psychosocial care was available in the trial groups. The main outcome criterion was a dichotomous, multi-domain response index, including validated indicators of physical health, mental status, social functioning, and substance use.

**Results.** The 12-month outcome data were available for 94% of all 549 randomised patients. Using an intention-to-treat analysis, 12-month treatment with heroin plus methadone was significantly more effective than treatment with methadone alone in the trial with injectable heroin (response rate: 57% versus

32%; difference 25%; 95%-CI: 10-40) as well as in the trial with inhalable heroin (response rate: 48% versus 25%; difference: 23%; 95%-CI: 11-34). Discontinuation of the co-prescribed heroin after 12 months resulted in a considerable deterioration in the situation of the 83-84% of patients who had responded well to the co-prescribed heroin. The incidence of serious adverse events was low and was similar across treatment groups.

**Conclusion.** Supervised prescription of heroin in combination with methadone is safe and more effective than methadone alone in reducing the physical, mental and social problems of chronic, treatment-resistant heroin dependent patients.

#### LITERATUUR

- 1 Brink W van den, Hendriks VM, Ree JM van. Medical co-prescription of heroin to chronic treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues* 1999;29:587-608.
- 2 Hendriks VM, Brink W van den, Blanken P, Ree JM van. Heroïne op medisch voorschrift: achtergrond en opzet van het Nederlandse onderzoek naar de effectiviteit van behandeling met heroïne bij chronische, therapieresistente methadonpatiënten. In: Buisman WR, Casselman J, Noorlander EA, Schippers GM, Zwart W de, redacteuren. *Handboek verslaving*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2000.
- 3 Schreuder RF, Broex VMF. Verkenning drugsbeleid in Nederland: feiten, opinies en scenario's. Zoetermeer: STG; 1998.
- 4 Nationale Drug Monitor (NDM). Jaarbericht NDM 2002. Utrecht: Bureau NDM; 2002.
- 5 Hendriks VM, Brink W van den, Blanken P, Bosman JJ, Ree JM van. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:241-52.
- 6 Driessen FMHM. Methadonverstrekking in Nederland. Utrecht: Bureau Driessen; 1990.
- 7 Driessen FMHM. Methadoncliënten in Nederland. Utrecht: Bureau Driessen; 1992.
- 8 Driessen FMHM, Völker BGM, Kregting J, Lelij B van der. De ontwikkeling van de situatie van methadoncliënten gedurende twee jaar. Utrecht: Bureau Driessen; 1999.
- 9 Strang J, Sheridan J, Barber N. Prescribing injectable and oral methadone to opiate addicts: results from the 1995 national postal survey of community pharmacies in England and Wales. *BMJ* 1996;313:270-2.
- 10 Stimson G, Metrebian N. Prescribing heroin: what is the evidence? York (VK): York Publishing Services; 2003.
- 11 Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, Steffen T, Gutzwiller F, Blätter R, Pfeifer S. Prescription of narcotics for heroin addicts: main results of the Swiss national cohort study. Bazel: Karger; 1999.
- 12 Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet* 2001;358:1417-23.
- 13 World Health Organization (WHO). Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts. Genève: WHO; 1999.
- 14 American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of the mental disorders. 4th ed. Washington, D.C.: APA; 1994.
- 15 International Conference on Harmonisation. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: guideline for good clinical practice. Genève: ICH Steering Committee; 1996.
- 16 McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:26-33.
- 17 Hendriks VM, Kaplan ChD, Limbeek J van, Geerlings P. The Addiction Severity Index: reliability and validity in a Dutch addict population. *J Subst Abuse Treat* 1989;6:133-41.
- 18 Blanken P, Hendriks VM, Pozzi G, Tempesta E, Hartgers C, Koeter M, et al. European Addiction Severity Index EuropASI: a guide to training and administering EuropASI interviews. COST A6. Brussel: European Commission; 1994.
- 19 Kokkevi A, Hartgers C. European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependents. *European Addiction Research* 1995;1:208-10.
- 20 Marsden J, Gossop M, Stewart D, Best D, Farrell M, Lehmann P, et al. The Maudsley Addiction Profile (MAP): a brief instrument for assessing treatment outcome. *Addiction* 1998;93:1857-67.
- 21 Derogatis LR. SCL-90-R: administration, scoring and procedures. Manual II. Clinical psychometric research. Towson, Md.: Clinical Psychometric Research; 1983.
- 22 Arrindel WA, Ettema H. SCL-90: Handleiding bij een multidimensionale psychopathologie indicator. Lisse: Swets & Zeitlinger; 1986.
- 23 European College of Neuropsychopharmacology. Clinical relevance of response and improvement in psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:531-3.
- 24 Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (CCBH). Onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift. 2e, herziene dr. Utrecht: CCBH; 1999.
- 25 Statistical Analysis System Institute (SAS Institute). SAS, version 8.0. Cary, N.C.: SAS Institute; 1999.
- 26 Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (CCBH). Medical co-prescription of heroin: two randomized controlled trials. Utrecht: CCBH; 2002.
- 27 Rounsaville BJ. Rationale and guidelines for using comparable measures to evaluate substance abusers: an overview. In: Rounsaville BJ, Tims FM, Horton AM, Sowder BJ, editors. *Diagnostic source book on drug abuse research and treatment*. Rockville, Md.: U.S. Department of Health and Human Services; 1993.

Aanvaard op 20 augustus 2003

## Bladvulling

### *Cursus tropische ziekten*

Wat den cursus in tropische ziekten betreft, lezen wij in dat verslag, dat een aanvang werd gemaakt met het bouwen van een kliniek, een lokaal voor klinisch-mikroskopische en een voor klinisch-chemische onderzoeken, waardoor een einde komt aan de meer dan treurige huisvesting van den cursus. Zien wij daaruit, dat een zeer noodzakelijke uitbreiding van het Geneeskundig Laboratorium aldus haar beslag heeft gekregen, het is te hopen dat het aantal deelnemers naar evenredigheid zal toenemen. In het afgelopen jaar bedroeg dat aantal niet meer dan 8, verdeeld over twee cursussen.

De leeraar in tropische ziekten, de Heer KIEWIET DE JONGE, maakte in den tijd tusschen de cursussen een paar dienstreezen

in opdracht der Regeering, nl. naar Tjilatjap – een berucht malariaoord aan Java's Zuidkust – en naar Merauke (Zuid Nieuw-Guinea). Zoodanige reizen, mits natuurlijk met mate genoten, kunnen ook aan het onderwijs ten goede komen, aangezien zij den docent een kijkje gunnen ook buiten zijn dagelijksch arbeidsveld, dat uit den aard der zaak eeniger mate beperkt is. Trouwens, wie evenals Ref. het voorrecht heeft gehad het doceertalent van den tegenwoordigen Leeraar in de tropische ziekten van nabij te leeren kennen, behoeft aan de degelijke veelzijdigheid en opgewektheid van diens onderwijs niet te twijfelen.

(Boekaankondigingen. Ned Tijdschr Geneesk 1903;47II:1460.)