

Appendice 3: Sintesi di un rapporto della RAND Corp.¹: perché e come introdurre HAT negli Stati Uniti per ridurre l'uso problematico di eroina e oppioidi e i conseguenti decessi.

Riportiamo la breve sintesi di un lavoro importante, (pubblicato dalla RAND Corp. come Rapporto di Ricerca), firmato da autorevoli ricercatori. Fra loro, spicca Peter H. Reuter² che ha ricevuto nel giugno 2019 il "Premio Stoccolma in criminologia", insieme a Ruth Dreifuss, premiata a seguito del ruolo essenziale che ha svolto, da Presidente della Confederazione Elvetica, nell'attuazione della nuova politica nazionale svizzera sulla droga, fin dal 1991. R.Dreifuss è attualmente Presidente della Commissione Globale sulla Politica della Droga³, una importante ONG che lavora per una riforma della politica proibizionista sulle droghe delle Nazioni Unite.

Titolo del Rapporto:

Considering Heroin-Assisted Treatment and Supervised Drug Consumption Sites in the United States.

(Prendere in considerazione il trattamento con somministrazione controllata di eroina (HAT) e i luoghi di consumo di droga controllati (SCS "stanze del buco"), negli Stati Uniti)

Autori:

Beau Kilmer, Jirka Taylor, Jonathan P. Caulkins, Pam A. Mueller, Allison J. Ober, Bryce Pardo, Rosanna Smart, Lucy Strang, Peter H. Reuter

La pubblicazione è disponibile all'indirizzo https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR2693.html. Esistono inoltre altri quattro documenti di lavoro che supportano il rapporto principale e aggiungono maggiori dettagli sui risultati sulla base di una delle analisi più esaustive condotte fino ad oggi in merito alle esperienze implementate in alcuni paesi, diversi dagli USA, in particolare in Canada, Paesi Bassi e

¹ La società RAND è un'istituzione senza scopo di lucro che aiuta a migliorare la politica e il processo decisionale attraverso la ricerca e l'analisi. Per sette decenni, RAND ha utilizzato ricerche e analisi rigorose basate su fatti per aiutare gli individui, le famiglie e le comunità, in tutto il mondo, a essere più affidabili e più sicuri, più sani e più prosperi. La nostra ricerca abbraccia le questioni che contano di più, come l'energia, l'istruzione, l'assistenza sanitaria, la giustizia, l'ambiente, gli affari internazionali e la sicurezza nazionale.

In quanto organizzazione non di parte, RAND è ampiamente rispettato perché opera indipendentemente dalle pressioni politiche e commerciali. Qualità e obiettività sono i nostri due valori fondamentali.

La ricerca di RAND è commissionata da una clientela globale che comprende agenzie governative, fondazioni, college e università e aziende del settore privato. I contributi filantropici, combinati con i guadagni della dotazione e delle operazioni di RAND, rendono possibile il programma RAND Ventures, che supporta la ricerca innovativa su temi cruciali per il dibattito politico, ma che vanno oltre i confini del finanziamento tradizionale dei clienti.

RAND Ventures è un veicolo per investire in soluzioni politiche. I contributi filantropici supportano la nostra capacità di assumere una visione a lungo termine, affrontare argomenti difficili e spesso controversi e condividere le nostre scoperte in modi innovativi e avvincenti. I risultati e le raccomandazioni della ricerca di RAND si basano su dati e prove e pertanto non riflettono necessariamente le preferenze o gli interessi politici dei suoi clienti, donatori o sostenitori.

²Department of Criminology at the University of Maryland (<https://ccjs.umd.edu/facultyprofile/reuter/peter>).

³ <https://www.globalcommissionondrugs.org/>.

Svizzera con due tipi di interventi: il trattamento controllato con eroina (HAT) e i siti di consumo controllato (SCS)⁴.

Per valutare l'efficacia del trattamento assistito da eroina e dei siti di consumo controllato, i ricercatori di RAND hanno esaminato le evidenze scientifiche di alta qualità e hanno parlato con più di due dozzine di parti interessate in Canada, Paesi Bassi, Svizzera e Regno Unito per conoscere le loro esperienze e gli approcci.

Hanno anche parlato con oltre 150 persone nel New Hampshire e nell'Ohio, compresi professionisti della politica, fornitori di servizi di prima linea e persone che usano eroina o altri oppioidi, per esaminare l'interesse per i due approcci e le barriere percepite. I due stati sono stati duramente colpiti dall'epidemia di oppioidi negli Stati Uniti.

Mentre i ricercatori hanno scoperto che sono stati pubblicati studi clinici che supportano i benefici del trattamento assistito di eroina (HAT), l'intera gamma di benefici dei siti di consumo controllato (SCS) non è stata altrettanto documentata. Gli effetti sul consumo all'interno di un sito di consumo controllato vengono osservati direttamente, ma le prove scientifiche sugli effetti di ricaduta dichiarati e previsti sul comportamento al di fuori delle mura della struttura sono limitate sia nella qualità che nel numero di luoghi valutati.

Riportiamo la prefazione tradotta del rapporto principale, ripetuta uguale anche negli altri rapporti.

Prefazione

Gli attuali livelli di morbilità e mortalità correlati agli oppioidi negli Stati Uniti sono sconcertanti.

I dati del 2017 indicano che ci sono stati più di 47.000 decessi per overdose (entità all'incirca simile ai decessi per AIDS al suo apice nel 1995), e un adulto su otto ora riferisce di aver avuto un membro della famiglia o un amico intimo morto per oppioidi. C'è stato un richiamo quasi universale da parte di importanti Commissioni e di gruppi di esperti per aumentare l'accesso ai farmaci approvati dalla Food and Drug Administration per coloro che soffrono di un disturbo da uso di oppioidi (OUD); tuttavia, le giurisdizioni che si occupano dei disturbi da uso di oppioidi e del sovradosaggio potrebbero voler prendere in considerazione ulteriori interventi oltre ad aumentare l'accesso a questi farmaci. Due interventi implementati in alcuni altri paesi, ma non negli Stati Uniti, sono il trattamento assistito da eroina (HAT) e i siti di consumo supervisionato (SCS). Data la gravità della crisi degli oppioidi, è urgente valutare strumenti che potrebbero ridurre l'impatto e salvare vite umane.

Questo rapporto con metodi misti valuta prove e argomentazioni su HAT e SCS ed esamina alcuni dei problemi associati alla loro attuazione negli Stati Uniti. Il pubblico di riferimento comprende i responsabili delle decisioni nelle aree rurali e urbane alle prese con overdose e avvelenamenti, nonché ricercatori e giornalisti. Questo rapporto consolida e si basa su approfondimenti tratti da quattro documenti di lavoro su HAT e SCS, tra cui (1) una revisione della letteratura in merito a HAT, (2) una revisione della letteratura su SCS, (3) un documento sull'esperienza internazionale con l'implementazione di HAT e SCS e (4) un documento sulle principali opinioni informative sull'accettabilità e fattibilità dell'attuazione di HAT e SCS in determinate giurisdizioni statunitensi fortemente colpite dalla crisi degli oppioidi.

Qui ci limiteremo a considerare gli aspetti legati a HAT.

⁴ In linguaggio giornalistico si tratta delle "stanze del buco".

Alcune conclusioni importanti riportate nel rapporto principale

I disturbi da uso di oppioidi colpiscono circa 9 su 1.000 americani e le morti per overdose da oppioidi sono quadruplicate negli ultimi 15 anni (*nota del traduttore: quelle per eroina sono state settuplicate dal 2002 al 2017 passando da 0,7 a 4,9 per 100.000 residenti e moltiplicate per 4,9 dal 2010 al 2017*). Più di 49.000 persone sono morte per overdose negli Stati Uniti nel 2017.

Le prove e i risultati forniti da Randomized Controlled Trials (RCT)⁵ (sperimentazioni cliniche randomizzate) di HAT, condotti in Canada e in Europa, indicano che in alcune circostanze l'HAT è migliore del metadone.

I risultati di tutti gli studi esaminati indicano che un trattamento HAT iniettabile supervisionato, con metadone orale opzionale, può offrire benefici rispetto al solo metadone orale per il trattamento di OUD tra gli individui che hanno provato più volte le modalità di trattamento tradizionali, incluso il metadone, ma stanno ancora iniettando eroina.

Gli effetti più importanti e coerenti tra gli studi messi in luce sono la riduzione dell'uso illecito di eroina e il miglioramento della ritenzione in trattamento.

Esistono anche prove significative che, all'interno di queste popolazioni, HAT può essere più efficace del metadone orale nel ridurre l'attività criminale degli individui (e le spese di giustizia derivanti) e l'uso illecito di benzodiazepine, nonché per migliorare la loro salute fisica e mentale⁶. Ma ci sono prove evidenti che indicano che l'HAT comporta un rischio significativamente maggiore rispetto al metadone orale per eventi avversi gravi. Chiaramente, qualsiasi beneficio relativo di HAT deve essere bilanciato con i rischi ad esso associati. Tuttavia, è molto probabile che il rischio di tali eventi avversi sia molto più ridotto per HAT rispetto all'uso di eroina di strada o di oppioidi sintetici, la cui potenza e consistenza sono praticamente sconosciute ai consumatori. Poiché il pubblico di riferimento è quello che aveva già provato i trattamenti tradizionali, il confronto più rilevante potrebbe essere HAT rispetto agli oppioidi di provenienza illegale⁷.

HAT è più costoso dei trattamenti convenzionali, come il metadone orale, e le sue valutazioni favorevoli riguardano i soggetti che sono già entrati in un trattamento convenzionale ma stanno ancora iniettando eroina. Il ruolo di HAT è quello di rivolgersi a persone refrattarie al trattamento convenzionale, non come trattamento di prima linea. In effetti, ad oggi, solo un piccolo numero considera l'HAT un'opzione interessante, anche nei luoghi in cui viene regolarmente offerto. Tuttavia, se si suppone che ci siano circa

⁵ Sono le sperimentazioni cliniche controllate che si effettuano, con l'autorizzazione di Comitati Etici che controllano i protocolli sperimentali proposti anche dal punto di vista statistico per la valutazione di nuovi farmaci e nuove terapie per ogni tipo di malattia per arrivare, con vari gradi di approfondimenti, fase "pilota" o Fase I, Fase II e III, con campioni più numerosi di pazienti, per procedere a evidenziare il miglioramento, in generale dal punto di vista statistico, programmato già nel protocollo sperimentale presentato per l'approvazione (questo è il motivo che obbliga per legge la presenza di un biostatistico nei Comitati Etici in Italia), ottenuto con le nuove terapie, rispetto a terapie standard, per poi inserirle, se il risultato della sperimentazione è positivo, nelle terapie autorizzate per legge.

⁶ In our review of the comparative effectiveness of HAT for patient-level outcomes, we consider the evidence base as showing strong support if all or almost all studies assessed comparative effectiveness for a given outcome, studies of comparable methodological quality did not find significant effects in opposing directions, and more than two-thirds of the relevant studies found significant effects in the same direction. If this third factor did not hold but statistically insignificant findings generally supported the same direction of the effect, we consider the evidence as suggestive.

Nell'analisi dell'efficacia comparata di HAT circa gli esiti per singolo paziente, noi consideriamo che l'evidenza empirica "mostri forte sostegno" quando: tutti o quasi tutti gli studi hanno dichiarato l'efficacia comparativa per un fissato esito; nessuno studio di analoga qualità metodologica ha riscontrato effetti significativi nella direzione contraria; e più di 2/3 degli studi rilevanti hanno trovato effetti importanti nella stessa direzione. Se per un terzo il requisito non è stato rispettato, ma tuttavia altre risultanze hanno prevalentemente sostenuto un esito nella stessa direzione (pur senza raggiungere il livello della significatività statistica), noi consideriamo questa evidenza come "indicativa".

⁷ Dimostrato già dai dati sulle overdosi, principalmente legate alla maggiore permanenza in terapia e alla qualità e quantità controllata di eroina, e sull'incidenza di uso nei giovani in Svizzera nel testo della proposta (CR).

1,5 milioni di consumatori di eroina giornalieri o quasi giornalieri negli Stati Uniti e che solo il 5% riceva HAT (circa 75.000 clienti) allora costoro spenderebbero meno nel mercato illecito, ridurrebbero al minimo la loro esposizione al Fentanyl e possibilmente commetterebbero meno criminalità o meno frequentemente si metterebbero in situazioni pericolose per ottenere droghe. Certamente, ci sarebbero considerevoli costi finanziari, amministrativi e probabilmente politici per far funzionare un programma HAT di quelle dimensioni e ci si potrebbe aspettare che HAT e SCS incontrino l'opposizione di alcuni gruppi di stakeholder, le testimonianze internazionali suggeriscono però che la resistenza tende a dissiparsi nel tempo. In seguito alla loro attuazione in Svizzera, Paesi Bassi e Columbia Britannica, sia HAT che SCS sono servizi generalmente accettati per le persone con OUD.

L'ampia relazione sugli studi clinici è riportata in uno dei rapporti di lavoro precedenti, in particolare in:

Titolo del Rapporto: Evidence on the Effectiveness of Heroin-Assisted Treatment

(Evidenza sull'efficacia del trattamento assistito da eroina)

Autore: Rosanna Smart

Di cui riportiamo solo l'ampia bibliografia.

Bibliografia completa di RAND su HAT

Aletraris, L., Edmond, M.B., Roman, P.M., 2015. Adoption of injectable naltrexone in US substance use disorder treatment programs. *Journal of studies on alcohol and drugs* 76(1), 143- 151.

Ali, S., Tahir, B., Jabeen, S., Malik, M., 2017. Methadone Treatment of Opiate Addiction: A Systematic Review of Comparative Studies. *Innovations in Clinical Neuroscience* 14.

Ally, M.A., Brochu, S., Blais, E., 2011. Effet de l'implantation d'une clinique de prescription médicale d'héroïne sur l'environnement communautaire. *Canadian Journal of Public Health* 102(3), 183-187.

Amato, L., Davoli, M., Perucci, C.A., Ferri, M., Faggiano, F., Mattick, R.P., 2005. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of substance abuse treatment* 28(4), 321-329.

American Society of Addiction Medicine, 2015. The ASAM National Practice Guideline: For the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. American Society of Addiction Medicine (ASAM).

Bammer, G., van den Brink, W., Gschwend, P., Hendriks, V., Rehm, J., 2003. What can the Swiss and Dutch trials tell us about the potential risks associated with heroin prescribing? *Drug and alcohol review* 22(3), 363-371.

Bansback, N., Guh, D., Oviedo- Joekes, E., Brissette, S., Harrison, S., Janmohamed, A., Krausz, M., MacDonald, S., Marsh, D.C., Schechter, M.T., 2018. Cost-effectiveness of hydromorphone for severe

opioid use disorder: findings from the SALOME randomized clinical trial. *Addiction*.

Bart, G., 2012. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *Journal of addictive diseases* 31(3), 207-225.

Becker, W.C., Sullivan, L.E., Tetrault, J.M., Desai, R.A., Fiellin, D.A., 2008. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among US adults: psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug & Alcohol Dependence* 94(1), 38-47.

Blanken, P., Hendriks, V.M., Huijsman, I.A., van Ree, J.M., van den Brink, W., 2016. Efficacy of cocaine contingency management in heroin-assisted treatment: Results of a randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence* 164, 55-63.

Blanken, P., Hendriks, V.M., Koeter, M.W., van Ree, J.M., van den Brink, W., 2005. Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. *Addiction* 100(1), 89-95.

Blanken, P., Hendriks, V.M., Koeter, M.W., van Ree, J.M., van den Brink, W., 2012. Craving and illicit heroin use among patients in heroin-assisted treatment. *Drug and alcohol dependence* 120(1-3), 74-80.

Blanken, P., Hendriks, V.M., van Ree, J.M., van den Brink, W., 2010a. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction* 105(2), 300-308.

Blanken, P., van den Brink, W., Hendriks, V.M., Huijsman, I.A., Klous, M.G., Rook, E.J., Wakelin, J.S., Barendrecht, C., Beijnen, J.H., van Ree, J.M., 2010b. Heroin-assisted treatment in the Netherlands: History, findings, and international context. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 20 Suppl 2, S105-158.

Blum, J., Gerber, H., Gerhard, U., Schmid, O., Petitjean, S., Riecher-Rossler, A., Wiesbeck, G.A., Borgwardt, S.J., Walter, M., 2013. Acute effects of heroin on emotions in heroin-dependent patients. *The American journal on addictions* 22(6), 598-604.

Broz, D., Ouellet, L.J., 2008. Racial and ethnic changes in heroin injection in the United States: implications for the HIV/AIDS epidemic. *Drug & Alcohol Dependence* 94(1), 221-233.

Byford, S., Barrett, B., Metrebian, N., Groshkova, T., Cary, M., Charles, V., Lintzeris, N., Strang, J., 2013. Cost-effectiveness of injectable opioid treatment v. oral methadone for chronic heroin addiction. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 203(5), 341- 349.

Chetty, M., Kenworthy, J.J., Langham, S., Walker, A., Dunlop, W.C., 2017. A systematic review of health economic models of opioid agonist therapies in maintenance treatment of non-prescription opioid dependence. *Addiction science & clinical practice* 12(1), 6.

Ciccarone, D., 2017. Editorial for "US Heroin in Transition: Supply Changes, Fentanyl Adulteration and Consequences" *IJDP Special Section. The International journal on drug policy* 46, 107.

Colledge, F., Vogel, M., Dursteler-Macfarland, K., Strom, J., Schoen, S., Puhse, U., Gerber, M., 2017. A pilot randomized trial of exercise as adjunct therapy in a heroin-assisted treatment setting. *Journal of substance abuse treatment* 76, 49-57.

Cousins, S.J., Radfar, S.R., Crèvecoeur-MacPhail, D., Ang, A., Darfler, K., Rawson, R.A., 2016. Predictors of continued use of extended-released naltrexone (XR-NTX) for opioid-dependence: an analysis of heroin and non-heroin opioid users in Los Angeles County. *Journal of substance abuse treatment* 63, 66-71.

Dalsbo, T.K., Steiro, A.K., Hammerstrom, K.T., Smedslund, G., 2010. *NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries, Heroin Maintenance for Persons with Chronic Heroin Dependence*. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) Copyright (c)2010 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). Oslo, Norway.

Demaret, I., Lemaitre, A., Anseau, M., 2012. Staff concerns in heroin-assisted treatment centres. *Journal of psychiatric and mental health nursing* 19(6), 563-567.

Demaret, I., Litran, G., Magoga, C., Deblire, C., Dupont, A., De Roubaix, J., Lemaitre, A., Anseau, M., 2014. Why do heroin users refuse to participate in a heroin-assisted treatment trial? *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 16(3), 41-47.

Demaret, I., Quertemont, E., Litran, G., Magoga, C., Deblire, C., Dubois, N., Charlier, C., Lemaitre, A., Anseau, M., 2016. Loss of treatment benefit when heroin-assisted treatment is stopped after 12 months. *Journal of substance abuse treatment* 69, 72-75.

Demaret, I., Quertemont, E., Litran, G., Magoga, C., Deblire, C., Dubois, N., De Roubaix, J., Charlier, C., Lemaître, A., Anseau, M., 2015. Efficacy of heroin-assisted treatment in Belgium: A randomised controlled trial. *European Addiction Research* 21(4), 179-187.

Dijkgraaf, M.G., van der Zanden, B.P., de Borgie, C.A., Blanken, P., van Ree, J.M., van den Brink, W., 2005. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 330(7503), 1297.

Egli, N., Pina, M., Skovbo Christensen, P., Aebi, M., Killias, M., 2009. Effects of drug substitution programs

on offending among drug-addicts. *Campbell Systematic Reviews*(3).

Eiroa-Orosa, F.J., Haasen, C., Verthein, U., Dilg, C., Schafer, I., Reimer, J., 2010a. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: findings of the German randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence* 112(3), 226- 233.

Eiroa-Orosa, F.J., Verthein, U., Kuhn, S., Lindemann, C., Karow, A., Haasen, C., Reimer, J., 2010b. Implication of gender differences in heroin-assisted treatment: results from the German randomized controlled trial. *The American journal on addictions* 19(4), 312-318.

Estrada, A.L., 2005. Health disparities among African-American and Hispanic drug injectors– HIV, AIDS, hepatitis B virus and hepatitis C virus: a review. *AIDS* 19, S47-S52.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2017. *European Drug Report 2017: Trends and Developments*. Publications Office of the European Union, Luxembourg.

Fairbairn, N., Coffin, P.O., Walley, A.Y., 2017. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *International Journal of Drug Policy* 46, 172-179.

Falcato, L., Beck, T., Reimer, J., Verthein, U., 2015. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 35(2), 150-157.

Fareed, A., Vayalapalli, S., Stout, S., Casarella, J., Drexler, K., Bailey, S.P., 2011. Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving, a literature review. *Journal of addictive diseases* 30(1), 27-38.

Feder, K.A., Krawczyk, N., Saloner, B., 2017. Medication-assisted treatment for adolescents in specialty treatment for opioid use disorder. *Journal of Adolescent Health* 60(6), 747-750.

Ferri, M., Davoli, M., Perucci, C.A., 2003. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *The Cochrane database of systematic reviews*(4), Cd003410.

Ferri, M., Davoli, M., Perucci, C.A., 2005. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *The Cochrane database of systematic reviews*(2), Cd003410.

Ferri, M., Davoli, M., Perucci, C.A., 2006. Heroin maintenance treatment for chronic heroin-dependent individuals: A Cochrane systematic review of effectiveness. *Journal of Substance Abuse Treatment* 30(1), 63-72.

Ferri, M., Davoli, M., Perucci, C.A., 2011. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. The Cochrane database of systematic reviews(12), Cd003410.

Fingleton, N., Matheson, C., Jaffray, M., 2015. Changes in mental health during opiate replacement therapy: A systematic review. *Drug-Educ. Prev. Policy* 22(1), 1-18.

Fischer, B., Chin, A.T., Kuo, I., Kirst, M., Vlahov, D., 2002a. Canadian illicit opiate users' views on methadone and other opiate prescription treatment: an exploratory qualitative study. *Substance use & misuse* 37(4), 495-522.

Fischer, B., Oviedo-Joekes, E., Blanken, P., Haasen, C., Rehm, J., Schechter, M.T., Strang, J., van den Brink, W., 2007. Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: a brief update on science and politics. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine* 84(4), 552-562.

Fischer, B., Rehm, J., Kirst, M., Casas, M., Hall, W., Krausz, M., Metrebian, N., Reggers, J., Uchtenhagen, A., van den Brink, W., van Ree, J.M., 2002b. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *European journal of public health* 12(3), 228-234.

Frei, A., 2001. [Economic evaluation of the Swiss project on medically prescribed heroin substitution treatment]. *Psychiatrische Praxis* 28 Suppl 1, S41-44.

Frick, U., Wiedermann, W., Schaub, M., Uchtenhagen, A., Rehm, J., 2010. [Prognostic factors from a long-term follow-up of heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2007]. *Psychiatrische Praxis* 37(4), 175-182.

Gartry, C.C., Oviedo-Joekes, E., Laliberte, N., Schechter, M.T., 2009. NAOMI: The trials and tribulations of implementing a heroin assisted treatment study in North America. *Harm reduction journal* 6, 2.

Gerber, H., Borgwardt, S.J., Schmid, O., Gerhard, U., Joechle, W., Riecher-Rossler, A., Wiesbeck, G.A., Walter, M., 2012. The impact of diacetylmorphine on hypothalamic-pituitary- adrenal axis activity and heroin craving in heroin dependence. *European addiction research* 18(3), 116-123.

Gomes, T., Khuu, W., Martins, D., Tadrous, M., Mamdani, M.M., Paterson, J.M., Juurlink, D.N., 2018. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: population based cohort study in Ontario, Canada. *BMJ (Clinical research ed.)* 362, k3207.

Grey Literature Report, New York Academy of Medicine, "What Is Grey Literature?" webpage, undated. As of September 26, 2018: <http://www.greylit.org/about>

Groshkova, T., Metrebian, N., Hallam, C., Charles, V., Martin, A., Forzisi, L., Lintzeris, N., Strang, J., 2013.

Treatment expectations and satisfaction of treatment-refractory opioid- dependent patients in RIOTT, the Randomised Injectable Opiate Treatment Trial, the UK's first supervised injectable maintenance clinics. *Drug and alcohol review* 32(6), 566-573.

Guttinger, F., Gschwend, P., Schulte, B., Rehm, J., Uchtenhagen, A., 2003. Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment: the results of a 6-year follow-up. *European addiction research* 9(2), 73-79.

Haasen, C., Eiroa-Orosa, F.J., Verthein, U., Soyka, M., Dilg, C., Schafer, I., Reimer, J., 2009. Effects of heroin-assisted treatment on alcohol consumption: findings of the German randomized controlled trial. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 43(4), 259-264.

Haasen, C., Verthein, U., Degkwitz, P., Berger, J., Krausz, M., Naber, D., 2007. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 191, 55-62.

Haasen, C., Verthein, U., Eiroa-Orosa, F.J., Schafer, I., Reimer, J., 2010. Is heroin-assisted treatment effective for patients with no previous maintenance treatment? Results from a German randomised controlled trial. *European addiction research* 16(3), 124-130.

Hadland, S.E., Wharam, J.F., Schuster, M.A., Zhang, F., Samet, J.H., Larochelle, M.R., 2017. Trends in receipt of buprenorphine and naltrexone for opioid use disorder among adolescents and young adults, 2001-2014. *JAMA pediatrics* 171(8), 747-755.

Hall, W.D., Strang, J., 2017. Alcohol problems need more attention in patients receiving long- term opioid substitution therapy. *The Lancet Psychiatry* 4(4), 265-266.

Harris, M., Brathwaite, R., Scott, J., Gilchrist, G., Ciccarone, D., Hope, V., McGowan, C.R., 2018. Drawing attention to a neglected injecting< related harm: a systematic review of AA amyloidosis among people who inject drugs. *Addiction*.

Hartnoll, R.L., Mitcheson, M.C., Battersby, A., Brown, G., Ellis, M., Fleming, P., Hedley, N., 1980. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Archives of general psychiatry* 37(8), 877-884.

iOAT, 2017. International Symposium on Supervised Injectable Opioid Assisted Treatment. Vancouver, Canada.

Jackson, H., Mandell, K., Johnson, K., Chatterjee, D., Vanness, D.J., 2015. Cost-Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone Compared With Methadone Maintenance and Buprenorphine Maintenance Treatment for Opioid Dependence. *Substance abuse* 36(2), 226-231.

Jiang, R., Lee, I., Lee, T.A., Pickard, A.S., 2017. The societal cost of heroin use disorder in the United States. *PLoS one* 12(5), e0177323.

Johnson, K.M., Fibbi, M., Langer, D., Silva, K., Lankenau, S.E., 2013. Prescription drug misuse and risk behaviors among young injection drug users. *Journal of psychoactive drugs* 45(2), 112- 121.

Jones, C.M., Campopiano, M., Baldwin, G., McCance-Katz, E., 2015. National and state treatment need and capacity for opioid agonist medication-assisted treatment. *American journal of public health* 105(8), e55-e63.

Kahan, M., Srivastava, A., Conway, B., 2011. Is there a need for heroin substitution treatment in Vancouver's Downtown Eastside? *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 102(2), 84-86.

Karow, A., Reimer, J., Schafer, I., Krausz, M., Haasen, C., Verthein, U., 2010. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug and alcohol dependence* 112(3), 209-215.

Kester, R., Strauss, J., Greenlee, A., Suzuki, J., Huang, H., 2017. Medical and Psychiatric Comorbidities Associated with Opiate Use Disorder in the Geriatric Population: A Systematic Review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 25(3), S111-S112.

Killias, M.A.M.F., 2000. The impact of heroin prescription on heroin markets in Switzerland. *Crime prevention studies* 11, 83.

Koehler, J.A., Humphreys, D.K., Akoensi, T.D., de Ribera, O.S., Losel, F., 2014. A systematic review and meta-analysis on the effects of European drug treatment programmes on reoffending. *Psychol. Crime Law* 20(6), 584-602.

Krebs, E., Min, J.E., Evans, E., Li, L., Liu, L., Huang, D., Urada, D., Kerr, T., Hser, Y.-I., Nosyk, B., 2017. Estimating state transitions for opioid use disorders. *Med. Decis. Mak.* 37(5), 483-497.

Krupitsky, E., Nunes, E.V., Ling, W., Illeperuma, A., Gastfriend, D.R., Silverman, B.L., 2011. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo- controlled, multicentre randomised trial. *The Lancet* 377(9776), 1506-1513.

Kuhn, S., Schu, M., Vogt, I., Schmid, M., Simmedinger, R., Schlanstedt, G., Farnbacher, G., Verthein, U., Haasen, C., 2007. Psychosocial care in the German model project on heroin- maintenance therapy for opiate dependence ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Die psychosoziale behandlung im bundesdeutschen modellprojekt zur heroingestützten behandlung opiat-abhängiger. *Sucht* 53(5), 278-287.

Larney, S., Peacock, A., Mathers, B.M., Hickman, M., Degenhardt, L., 2017. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug and alcohol dependence* 171, 39-49.

Lasnier, B., Brochu, S., Boyd, N., Fischer, B., 2010. A heroin prescription trial: case studies from Montreal and Vancouver on crime and disorder in the surrounding neighbourhoods. *The International journal on drug policy* 21(1), 28-35.

Lavitt, J., 2015. Nevada Senate Considers Trailblazing Heroin-Assisted Treatment Pilot Program. <https://www.thefix.com/content/nevada-senate-considers-trailblazing-heroin-assisted-treatment-pilot-program>.

Lee, J.D., Friedmann, P.D., Kinlock, T.W., Nunes, E.V., Boney, T.Y., Hoskinson Jr, R.A., Wilson, D., McDonald, R., Rotrosen, J., Gourevitch, M.N., 2016. Extended-release naltrexone to prevent opioid relapse in criminal justice offenders. *New England journal of medicine* 374(13), 1232-1242.

Lee, J.D., Nunes Jr, E.V., Novo, P., Bachrach, K., Bailey, G.L., Bhatt, S., Farkas, S., Fishman, M., Gauthier, P., Hodgkins, C.C., 2018. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X: BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 391(10118), 309-318.

Lintzeris, N., Strang, J., Metrebian, N., Byford, S., Hallam, C., Lee, S., Zador, D., 2006. Methodology for the Randomised Injecting Opioid Treatment Trial (RIOTT): evaluating injectable methadone and injectable heroin treatment versus optimised oral methadone treatment in the UK. *Harm reduction journal* 3, 28.

Löbmann, R., 2007. Diamorphine substitution therapy and criminal activity ORIGINAL (NON- ENGLISH) TITLE Diamorphingestützte behandlung und kriminalität. *Sucht* 53(5), 288-295.

March, J.C., Oviedo-Joekes, E., Perea-Milla, E., Carrasco, F., 2006. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *Journal of substance abuse treatment* 31(2), 203-211.

March, J.C., Oviedo-Joekes, E., Romero, M., Gomez, M., Rodriguez, S., Leon, M.I., Rodriguez, C., 2004. [The experimental drug prescription program in Andalusia [PEPSA]: procedure for recruiting participants]. *Gaceta sanitaria* 18(3), 245-247.

Marchand, K.I., Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Brissette, S., Marsh, D.C., Schechter, M.T., 2011. Client satisfaction among participants in a randomized trial comparing oral methadone and injectable diacetylmorphine for long-term opioid-dependency. *BMC health services research* 11, 174.

Mathers, B.M., Degenhardt, L., Ali, H., Wiessing, L., Hickman, M., Mattick, R.P., Myers, B., Ambekar, A., Strathdee, S.A., 2010. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *The Lancet* 375(9719), 1014-1028.

McCusker, C., Davies, M., 1996. Prescribing drug of choice to illicit heroin users: the experience of a U.K. community drug team. *Journal of substance abuse treatment* 13(6), 521-531.

McHugh, R.K., Park, S., Weiss, R.D., 2014. Cue-induced craving in dependence upon prescription opioids and heroin. *The American journal on addictions* 23(5), 453-458.

Metrebian, N., Carnwath, Z., Mott, J., Carnwath, T., Stimson, G.V., Sell, L., 2006. Patients receiving a prescription for diamorphine (heroin) in the United Kingdom. *Drug and alcohol review* 25(2), 115-121.

Metrebian, N., Groshkova, T., Hellier, J., Charles, V., Martin, A., Forzisi, L., Lintzeris, N., Zador, D., Williams, H., Carnwath, T., Mayet, S., Strang, J., 2015. Drug use, health and social outcomes of hard-to-treat heroin addicts receiving supervised injectable opiate treatment: secondary outcomes from the Randomized Injectable Opioid Treatment Trial (RIOTT). *Addiction* 110(3), 479-490.

Metrebian, W.S., Gerry V. Stimson, Colin Small, Mark Lee, Victor Mtutu, Brian Wells, Nicky, 2001. Prescribing drug of choice to opiate dependent drug users: a comparison of clients receiving heroin with those receiving injectable methadone at a West London drug clinic. *Drug and Alcohol Review* 20(3), 267-276.

Miller, C.L., Schechter, M.T., Wood, E., Spittal, P.M., Li, K., Laliberté, N., Montaner, J.S., Hogg, R.S., 2004. The potential health and economic impact of implementing a medically prescribed heroin program among Canadian injection drug users. *International Journal of Drug Policy* 15(4), 259-263.

Miller, P., McKenzie, S., Lintzeris, N., Martin, A., Strang, J., 2010. The community impact of RIOTT, a medically supervised injectable maintenance clinic in south London. *Mental Health and Substance Use: Dual Diagnosis* 3(3), 248-259.

Miller, P., McKenzie, S., Walker, J., Lintzeris, N., Strang, J., 2011. Investigating the effect on public behaviour of patients of a Medically Supervised Injectable Maintenance Clinic. *Drugs and Alcohol Today* 11(4), 204-209.

Moore, B.A., Fiellin, D.A., Barry, D.T., Sullivan, L.E., Chawarski, M.C., O'Connor, P.G., Schottenfeld, R.S., 2007. Primary care office-based buprenorphine treatment: comparison of heroin and prescription opioid dependent patients. *Journal of general internal medicine* 22(4), 527-530.

Morgan, J.R., Schackman, B.R., Leff, J.A., Linas, B.P., Walley, A.Y., 2018. Injectable naltrexone, oral naltrexone, and buprenorphine utilization and discontinuation among individuals treated for opioid use disorder in a United States commercially insured population. *Journal of substance abuse treatment* 85, 90-96.

Murphy, S.M., Polsky, D., 2016. Economic Evaluations of Opioid Use Disorder Interventions. *Pharmacoeconomics* 34(9), 863-887.

National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2017. Pain management and the opioid epidemic: balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid use. National Academies Press.

Nikoo, M., Vogel, M., Choi, F., Song, M.J., Burghardt, J., Zafari, Z., Tabi, K., Frank, A., Barbic, S., Schütz, C., 2018. Employment and paid work among participants in a randomized controlled trial comparing diacetylmorphine and hydromorphone. *International Journal of Drug Policy* 57, 18-24.

Nosyk, B., Geller, J., Guh, D.P., Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D.C., Schechter, M.T., Anis, A.H., 2010. The effect of motivational status on treatment outcome in the North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) study. *Drug and alcohol dependence* 111(1-2), 161-165.

Nosyk, B., Guh, D.P., Bansback, N.J., Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D.C., Meikleham, E., Schechter, M.T., Anis, A.H., 2012. Cost-effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for chronic opioid dependence refractory to treatment. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 184(6), E317-328.

Nunes, E.V., Gordon, M., Friedmann, P.D., Fishman, M.J., Lee, J.D., Chen, D.T., Hu, M.C., Boney, T.Y., Wilson, D., O'Brien, C.P., 2018. Relapse to opioid use disorder after inpatient treatment: Protective effect of injection naltrexone. *Journal of substance abuse treatment* 85, 49- 55.

Oliva, E.M., Maisel, N.C., Gordon, A.J., Harris, A.H., 2011. Barriers to use of pharmacotherapy for addiction disorders and how to overcome them. *Current psychiatry reports* 13(5), 374.

Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., MacDonald, S., Guh, D., Marchand, K., Jutha, S., Harrison, S., Janmohamed, A., Zhang, D.Z., Anis, A.H., Krausz, M., Marsh, D.C., Schechter, M.T., 2017a. Safety profile of injectable hydromorphone and diacetylmorphine for long-term severe opioid use disorder. *Drug and alcohol dependence* 176, 55-62.

Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D.C., Lauzon, P., Guh, D., Anis, A., Schechter, M.T., 2009a. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *The New England journal of medicine* 361(8), 777-786.

Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Brissette, S., Marchand, K., MacDonald, S., Lock, K., Harrison, S., Janmohamed, A., Anis, A.H., Krausz, M., Marsh, D.C., Schechter, M.T., 2016. Hydromorphone Compared With Diacetylmorphine for Long-term Opioid Dependence A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry* 73(5), 447-455.

Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Brissette, S., Marchand, K., Marsh, D., Chettiar, J., Nosyk, B., Krausz, M., Anis, A., Schechter, M.T., 2010a. Effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence in women. *Drug and alcohol dependence* 111(1-2), 50-57.

Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Brissette, S., Marsh, D.C., Nosyk, B., Krausz, M., Anis, A., Schechter, M.T., 2010b. Double-blind injectable hydromorphone versus diacetylmorphine for the treatment of opioid dependence: a pilot study. *Journal of substance abuse treatment* 38(4), 408- 411.

Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Marchand, K., Marsh, D.C., Lock, K., Brissette, S., Anis, A.H., Schechter, M.T., 2014a. Differential long-term outcomes for voluntary and involuntary transition from injection to oral opioid maintenance treatment. *Substance abuse treatment, prevention, and policy* 9, 23.

Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Marsh, D.C., Brissette, S., Nosyk, B., Krausz, M., Anis, A., Christian, W.M., Spittal, P., Schechter, M.T., 2010c. Characteristics and response to treatment among Aboriginal people receiving heroin-assisted treatment. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 101(3), 210-212.

Oviedo-Joekes, E., March, J.C., Romero, M., Perea-Milla, E., 2010d. The Andalusian trial on heroin-assisted treatment: a 2 year follow-up. *Drug and alcohol review* 29(1), 75-80.

Oviedo-Joekes, E., Marchand, K., Lock, K., Chettiar, J., Marsh, D.C., Brissette, S., Anis, A.H., Schechter, M.T., 2014b. A chance to stop and breathe: participants' experiences in the North American Opiate Medication Initiative clinical trial. *Addiction science & clinical practice* 9, 21.

Oviedo-Joekes, E., Marchand, K., Lock, K., MacDonald, S., Guh, D., Schechter, M.T., 2015. The SALOME study: recruitment experiences in a clinical trial offering injectable diacetylmorphine and hydromorphone for opioid dependency. *Substance abuse treatment, prevention, and policy* 10, 3.

Oviedo-Joekes, E., Nosyk, B., Brissette, S., Chettiar, J., Schneeberger, P., Marsh, D.C., Krausz, M., Anis, A., Schechter, M.T., 2008. The North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): profile of participants in North America's first trial of heroin-assisted treatment. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine* 85(6), 812-825.

Oviedo-Joekes, E., Nosyk, B., Marsh, D.C., Guh, D., Brissette, S., Gartry, C., Krausz, M., Anis, A., Schechter, M.T., 2009b. Scientific and political challenges in North America's first randomized controlled trial of heroin-assisted treatment for severe heroin addiction: rationale and design of the NAOMI study. *Clinical*

trials (London, England) 6(3), 261-271.

Oviedo-Joekes, E., Palis, H., Guh, D., Marchand, K., Brissette, S., Lock, K., MacDonald, S., Harrison, S., Anis, A.H., Krausz, M., Marsh, D.C., Schechter, M.T., 2017b. Characteristics and response to treatment among Indigenous people receiving injectable diacetylmorphine or hydromorphone in a randomised controlled trial for the treatment of long-term opioid dependence. *Drug and alcohol review*.

Palis, H., Marchand, K., Guh, D., Brissette, S., Lock, K., MacDonald, S., Harrison, S., Anis, A.H., Krausz, M., Marsh, D.C., Schechter, M.T., Oviedo-Joekes, E., 2017. Men's and women's response to treatment and perceptions of outcomes in a randomized controlled trial of injectable opioid assisted treatment for severe opioid use disorder. *Substance abuse treatment, prevention, and policy* 12(1), 25.

Perneger, T.V., Giner, F., del Rio, M., Mino, A., 1998. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ (Clinical research ed.)* 317(7150), 13-18.

Perneger, T.V., Mino, A., Giner, F., Broers, B., 2000. Patterns of opiate use in a heroin maintenance programme. *Psychopharmacology* 152(1), 7-13.

Perry, A.E., Neilson, M., Martyn-St James, M., Glanville, J.M., McCool, R., Duffy, S., Godfrey, C., Hewitt, C., 2013. Pharmacological interventions for drug-using offenders. *The Cochrane database of systematic reviews*(12), Cd010862.

Perry, A.E., Neilson, M., Martyn-St James, M., Glanville, J.M., Woodhouse, R., Godfrey, C., Hewitt, C., 2015. Pharmacological interventions for drug-using offenders. *The Cochrane database of systematic reviews*(6), Cd010862.

Peterson, J.A., Schwartz, R.P., Mitchell, S.G., Reisinger, H.S., Kelly, S.M., O'Grady, K.E., Brown, B.S., Agar, M.H., 2010. Why don't out-of-treatment individuals enter methadone treatment programmes? *The International journal on drug policy* 21(1), 36-42.

Rehm, J., Frick, U., Hartwig, C., Gutzwiller, F., Gschwend, P., Uchtenhagen, A., 2005. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug and alcohol dependence* 79(2), 137- 143.

Rehm, J., Gschwend, P., Steffen, T., Gutzwiller, F., Dobler-Mikola, A., Uchtenhagen, A., 2001. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet* 358(9291), 1417-1423.

Reimer, J., Verthein, U., Karow, A., Schäfer, I., Naber, D., Haasen, C., 2011. Physical and mental health in severe opioid-dependent patients within a randomized controlled maintenance treatment trial. *Addiction* 106(9), 1647-1655.

Ribeaud, D., 2004. Long-term Impacts of the Swiss Heroin Prescription Trials on Crime of Treated Heroin Users. *Journal of Drug Issues* 34(1), 163-194.

Robertson, J.R., Raab, G.M., Bruce, M., McKenzie, J.S., Storkey, H.R., Salter, A., 2006. Addressing the efficacy of dihydrocodeine versus methadone as an alternative maintenance treatment for opiate dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 101(12), 1752-1759.

Romo, E., Ulbricht, C.M., Clark, R.E., Lapane, K.L., 2018. Correlates of specialty substance use treatment among adults with opioid use disorders. *Addictive behaviors*.

Romo, N., Poo, M., Ballesta, R., 2009. From illegal poison to legal medicine: a qualitative research in a heroin-prescription trial in Spain. *Drug and alcohol review* 28(2), 186-195.

Rudd, R.A., Aleshire, N., Zibbell, J.E., Gladden, R.M., 2016. Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths--United States, 2000-2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 64(50-51), 1378-1382.

Saloner, B., Karthikeyan, S., 2015. Changes in substance abuse treatment use among individuals with opioid use disorders in the United States, 2004-2013. *Jama* 314(14), 1515-1517.

Schechter, M.T., Kendall, P., 2011. Is there a need for heroin substitution treatment in Vancouver's Downtown Eastside? Yes there is, and in many other places too. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 102(2), 87-89.

Schuckit, M.A., 2016. Treatment of opioid-use disorders. *New England Journal of Medicine* 375(4), 357-368.

Sendi, P., Hoffmann, M., Bucher, H.C., Erb, P., Haller, P., Gyr, N., Battegay, M., 2003. Intravenous opiate maintenance in a cohort of injecting drug addicts. *Drug and alcohol dependence* 69(2), 183-188.

Sharma, A., Kelly, S.M., Mitchell, S.G., Gryczynski, J., O'Grady, K.E., Schwartz, R.P., 2017. Update on barriers to pharmacotherapy for opioid use disorders. *Current psychiatry reports* 19(6), 35.

Simoens, S., Ludbrook, A., Matheson, C., Bond, C., 2006. Pharmaco-economics of community maintenance for opiate dependence: a review of evidence and methodology. *Drug and alcohol dependence* 84(1), 28-39.

Soyka, M., Limmer, C., Lehnert, R., Koller, G., Martin, G., Kufner, H., Kagerer, S., Haberthur, A., 2011. A

comparison of cognitive function in patients under maintenance treatment with heroin, methadone, or buprenorphine and healthy controls: an open pilot study. *The American journal of drug and alcohol abuse* 37(6), 497-508.

Soyka, M., Zingg, C., Koller, G., Kuefner, H., 2008. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. *The international journal of neuropsychopharmacology* 11(5), 641-653.

Steffen, T., Blattler, R., Gutzwiller, F., Zwahlen, M., 2001. HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *European journal of public health* 11(4), 425-430.

Stein, B.D., Dick, A.W., Sorbero, M., Gordon, A.J., Burns, R.M., Leslie, D.L., Pacula, R.L., 2018. A population-based examination of trends and disparities in medication treatment for opioid use disorders among Medicaid enrollees. *Substance abuse*, 1-7.

Strang, J., Groshkova, T., Uchtenhagen, A., van den Brink, W., Haasen, C., Schechter, M.T., Lintzeris, N., Bell, J., Pirona, A., Oviedo-Joekes, E., Simon, R., Metrebian, N., 2015. 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 : the journal of mental science* 207(1), 5-14.

Strang, J., Metrebian, N., Lintzeris, N., Potts, L., Carnwath, T., Mayet, S., Williams, H., Zador, D., Evers, R., Groshkova, T., Charles, V., Martin, A., Forzisi, L., 2010. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet* 375(9729), 1885-1895.

Strang, J.G.T., Metrebian, N., 2012. *New heroin-assisted treatment : recent evidence and current practices of supervised injectable heroin treatment in Europe and beyond*. Publications Office of the European Union, Luxembourg.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMSHA], Center for Behavioral Health Statistics and Quality. *Treatment Episode Data Set (TEDS): 2016. Admissions to and Discharges from Publicly Funded Substance Use Treatment*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2018.

Timko, C., Schultz, N.R., Cucciare, M.A., Vittorio, L., Garrison-Diehn, C., 2016. Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: A systematic review. *Journal of addictive diseases* 35(1), 22-35.

Uchtenhagen, A., 2010. Heroin-assisted treatment in Switzerland: a case study in policy change. *Addiction* 105(1), 29-37.

Uchtenhagen, A., 2017. The role and function of heroin-assisted treatment at the treatment system level. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 19(2), 17-24.

Uebelacker, L.A., Bailey, G., Herman, D., Anderson, B., Stein, M., 2016. Patients' beliefs about medications are associated with stated preference for methadone, buprenorphine, naltrexone, or no medication-assisted therapy following inpatient opioid detoxification. *Journal of substance abuse treatment* 66, 48-53.

van den Brink, W., Blanken, P., 2002. Medical co-prescription of heroin : two randomized controlled trials. Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts, Utrecht.

van den Brink, W., Hendriks, V.M., Blanken, P., Koeter, M.W., van Zwieten, B.J., van Ree, J.M., 2003. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 327(7410), 310.

Van Den Brink, W., Hendriks, V.M., Van Ree, J.M., 1999. Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues* 29(3), 587-608.

Veilleux, J.C., Colvin, P.J., Anderson, J., York, C., Heinz, A.J., 2010. A review of opioid dependence treatment: pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clinical psychology review* 30(2), 155-166.

Verthein, U., Bonorden-Kleij, K., Degkwitz, P., Dilg, C., Kohler, W.K., Passie, T., Soyka, M., Tanger, S., Vogel, M., Haasen, C., 2008. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction* 103(6), 960-966; discussion 967-968.

Verthein, U., Haasen, C., Reimer, J., 2011. Switching from methadone to diamorphine: 2-year results of the german heroin-assisted treatment trial. *Substance use & misuse* 46(8), 980-991.

Vogel, M., Dursteler, K.M., Walter, M., Herdener, M., Nordt, C., 2017. Rethinking retention in treatment of opioid dependence--The eye of the beholder. *The International journal on drug policy* 39, 109-113.

Volkow, N.D., Frieden, T.R., Hyde, P.S., Cha, S.S., 2014. Medication-assisted therapies— tackling the opioid-overdose epidemic. *New England Journal of Medicine* 370(22), 2063-2066.

Walter, M., Wiesbeck, G.A., Degen, B., Albrich, J., Opiel, M., Schulz, A., Schachinger, H., Dursteler-MacFarland, K.M., 2011. Heroin reduces startle and cortisol response in opioid- maintained heroin-dependent patients. *Addiction biology* 16(1), 145-151.

Weiss, R.D., Potter, J.S., Griffin, M.L., Provost, S.E., Fitzmaurice, G.M., McDermott, K.A., Srisarajivakul, E.N., Dodd, D.R., Dreifuss, J.A., McHugh, R.K., Carroll, K.M., 2015. Long-term outcomes from the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Prescription Opioid Addiction Treatment Study. *Drug and alcohol dependence* 150, 112-119.

Wu, L.-T., Woody, G.E., Yang, C., Blazer, D.G., 2011. How do prescription opioid users differ from users of heroin or other drugs in psychopathology: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Addict. Med.* 5(1), 28.

Wu, L.-T., Zhu, H., Swartz, M.S., 2016. Treatment utilization among persons with opioid use disorder in the United States. *Drug and alcohol dependence* 169, 117-127.