

Araştırma / Original article**Opioid bağımlılığının tedavisinde naltrekson implant kullanımı:
Geriye dönük bir çalışma****Burak KULAKSIZOĞLU,¹ Hüseyin KARA,² Özgen ÖZÇELİK,² Murat KULOĞLU³****ÖZ**

Amaç: Türkiye’de her geçen gün artan madde bağımlılığı ve ortaya çıkardığı sorunlar psikiyatrinin en önemli ilgi alanlarından biri olmuştur. Opioid bağımlılığı, mücadelesi en zor olan bağımlılıklardan biridir. Naltrekson, opioidlerin etkilerini engelleyen, kötüye kullanım potansiyeli zayıf olan bir opioid reseptör antagonistidir. Oral naltrekson kullanımı aksaklıklar olması ve tedaviyi yarıda bırakma nedeniyle geliştirilen uzun etkili, yavaş salınımlı naltrekson implantların tedavide daha başarılı sonuçlarının olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma Uygulama Merkezi’nde (AMBAUM) derialtı naltrekson implant uygulanmış olan hastaların sosyodemografik özelliklerinin, temiz kalma sürelerinin, hastaların tedaviye uyum ve devamlılıklarının geriye dönük dosya taramasıyla belirlenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışma, AÜTF AMBAUM’da Kasım 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında naltrekson implantı uygulanmış 120 hastanın sosyodemografik özellikleri ve idrar toksikoloji sonuçlarının dosyaları incelenerek yapılmış geriye dönük bir çalışmadır. **Bulgular:** Çalışmada değerlendirilen 120 hastaya toplam 152 naltrekson implantı; 27 hastaya ikinci, dört hastaya üçüncü, bir hastaya da dördüncü implant olacak şekilde uygulama yapıldığı belirlenmiştir. Eroin kullanımına başlama yaşının ortalama 20.08 ± 4.29 , kullanım miktarının 1.86 ± 1.47 gr/gün ve ortalama eroin kullanım süresinin 6.58 ± 3.08 yıl olduğu saptanmıştır. Bir hastanın implantının kendiliğinden çıktığı, bir hastanın implantının ise alerji nedeniyle çıkarılmış olduğu, kalan 118 hastadan 69’unun (%58.47) 12 hafta boyunca kontrollerine geldiği, bunların 62’sinde 12 hafta boyunca idrar toksikolojisinde opiyatin negatif olduğu, bunların 51’inin idrar toksikolojisinde hiçbir madde saptanmadığı bulunmuştur. **Tartışma:** Sonuç olarak opioid bağımlılığı tedavisinde naltrekson implant uygulamasının hastaların daha uzun süre tedavide kalmasını sağlaması, madde kullanımlarının ve relapsların düşük olması ve hastaların topluma kazandırılması açısından iyi bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2019; 20(2):133-138)

Anahtar sözcükler: Opioid bağımlılığı, naltrekson implantları, bağımlılık tedavisi

**The use of naltrexone implants for the treatment of
opioid addiction: a retrospective study****ABSTRACT**

Objective: In Turkey, due to the increase of drug addiction, substance abuse is becoming one of the most important areas of psychiatry. Opioid dependence is one of the most difficult addictions. Naltrexone is an opioid receptor antagonist with a poor abuse potential, which inhibits the effects of opioids. The use of long-acting, slow-release naltrexone implants has been reported to be more successful than oral naltrexone because of the discontinuation to the oral treatment. In our study, it was aimed to determine the sociodemographic characteristics of the patients who underwent subcutaneous naltrexone implantation at Alcohol and Substance Abuse Research and Application Center (AMBAUM) of Akdeniz University Medical School. The treatment compliance of the patients and the continuity of the patients were investigated with a retrospective file screening. **Methods:** This is a retrospective study

¹ Dr. Öğr. Üyesi; ² Arş. Gör.; ³ Prof.Dr.; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Antalya, Türkiye

Yazışma adresi / Correspondence address:

Dr. Öğr. Üyesi Burak KULAKSIZOĞLU, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Antalya, Türkiye

E-mail: burakulaksiz@yahoo.com

Geliş tarihi: 20.07.2018, **Kabul tarihi:** 25.09.2018, **doi:** 10.5455/apd.205

of 120 patients who underwent naltrexone implantation between November 2016 and November 2017 in AMBAUM by reviewing their sociodemographic characteristics and urine toxicology results. **Results:** One hundred and fifty-two naltrexone implants in 120 patients evaluated in the study; to 27 patients second implant, to four patients third implant, to one patient fourth implant treatment was applied. Mean age of onset for heroin use was 20.08 ± 4.29 , the use amount of 1.86 ± 1.47 gr/day and the average duration of heroin use was 6.58 ± 3.08 years. The implant of a patient from 120 patients was spontaneously protruded, a patient's implant was removed due to allergic reaction, 69 of the remaining 118 patients (58.47%) came to their controls for 12 weeks, 62 of 69 patients had negative opiate in urine toxicology for 12 weeks, 51 of 62 patients who were opiate-negative in urine toxicology for 12 weeks were found no substance in urine toxicology. **Conclusion:** As a result, in the treatment of opioid dependence, the use of naltrexone implant allows patients to stay in treatment for longer, low substance use and relapses. It seems that it is a good treatment option for patients in terms of joining to the society. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2019; 20(2):133-138)

Keywords: opioid addiction, naltrexone implants, addiction treatment

GİRİŞ

Bağımlılık, yaşam boyu süren, depresmelerle giden kronik bir beyin hastalığıdır. Madde kullanımı bozuklukları, sıklığının artması ve ortaya çıkardığı sorunlar nedeniyle psikiyatride gittikçe önemi artan bir konu durumuna gelmiştir. Opioid bağımlılığı madde kullanım bozuklukları arasında sıklığı her geçen gün artan ve tedavisi en zor olan bağımlılıkların başında gelir. Dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunu durumuna gelmiştir.

Tıbbi tedavide kullanılan çeşitli ajanlar olmasına karşın, çok fazla seçenek de yoktur. Naltrekson bu sınırlı seçeneklerden biri olup son zamanlarda kullanımı giderek artmıştır. Ağızdan, kas içi depo form ve derialtı implant şeklinde formları vardır. Naltrekson, opioidlerin etkilerini engelleyen, aşermeyi azaltan bir opioid reseptör antagonistidir. Kötüye kullanım potansiyeli düşüktür ve yan etkisi yoktur. Bu nedenle opioid bağımlılığı için ideal bir farmakoterapi ürünüdür. Naltrekson, mu-reseptörlerine karşı yüksek afiniteye sahip, yarışmacı, özgül bir opioid reseptör antagonist olup hem alkol, hem de opioid bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁻⁶ Ağızdan kullanılan 50 mg naltrekson, 24-36 saat boyunca opioid etkilerini bloke eder, kullanımı kolaydır, iyi tolere edilir ve opioid antagonizmasına tolerans gelişmez. Bununla birlikte, ilacın günlük ağızdan kullanımında aksaklıklar olması, tedavide nükslere yol açabilmekte ve tedaviyi bırakma oranları yüksek olmaktadır.^{1,7,8}

Uzun etkili yavaş salınımlı naltrekson implantın, ağızdan naltrekson veya plasebodan daha üstün etkinliğe sahip olduğunu gösteren sonuçlar bulunmuştur.⁹⁻¹¹

Naltrekson implant depo formu, 2016 yılından beri kliniğimizde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bir yıllık sürede toplam 120 hastaya naltrekson implantı uygulanmıştır. Klini-

ğimiz Türkiye’de naltrekson implant kullanan ilk merkezlerden biridir. Bu nedenle elde edilen ilk sonuçlar ilerleyen dönemlerde tedaviye yön vermesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma Uygulama Merkezi’nde (AMBAUM) derialtı implant naltrekson 1000 mg, 12 haftalık depo form uygulanmış olan hastaların sosyodemografik özelliklerinin, naltrekson implant tedavisi ile temiz kalma sürelerinin, hastaların tedaviye uyum ve devamlılıklarının geriye dönük dosya taramasıyla belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Araştırma, AÜTF AMBAUM’da Kasım 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında naltrekson implantı uygulanmış 120 hastanın sosyodemografik özellikleri ve idrar toksikoloji sonuçları dosyaları incelenerek geriye dönük olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınma ölçütleri 18-65 yaşları arasında olmak, nörolojik hastalık öyküsü ve zeka geriliğine sahip olmamak, gebelik olmaması, implantasyon bölgesinde aktif deri enfeksiyonu olmaması, naltreksona karşı duyarlılık öyküsü olmaması, aktif veya kronik karaciğer hastalığı olmaması, ağrı nedeniyle narkotik analjezik kullanım öyküsü olmaması olarak belirlenmiştir.

İmplant uygulanmış tüm hastaların yaş, cinsiyet, iş durumu, eğitim durumu, eroin kullanım öyküsü, eroin başlama yaşı, başka madde kullanım öyküsü ile suç öykülerini de içeren sosyodemografik özellikleri, implant uygulandıktan sonraki üç aylık izlenimleri sürecinde eroin veya başka uyarıcı/uyuşturucu madde kullanıp kullanmadığı, hangi uyuşturucu/uyarıcı maddeleri kullandıkları, genellikle hangi uyuşturucu/uyarıcı madde ile kayma yaşadıkları ve implant uygulanması sonrasında tedaviye uyum ve devam durumları değerlendirilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı AÜTF Etik Kurulu tarafından verilmiştir.

İstatistiksel analiz

Bu çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 20 paket programı ile yapılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama ve standart sapma) ile değerlendirildi. Sayımla elde edilen kategorik değişkenler (cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi gibi) sayıları ve görülme sıklığına (yüzde) göre karşılaştırıldı. Tanımlayıcı analizler için ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 26.70 ± 4.32 olup cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, iş durumunu içeren sosyodemografik özellikleri ve intihar girişimi, kendine zarar verici davranış, dövme varlığı, adli olay öyküsü gibi klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İnceleme sonucunda, 115 (%95.8) hastanın erkek, 33 (%27.5) hastanın evli, 67 (%55.8) hastanın çalıştığı, 14 (%11.7) hastanın intihar girişiminin olduğu, 27 (%22.5) hastanın kendine zarar verici girişiminin olduğu, 55 (%45.8) hastanın dövmesinin olduğu, 53 (%44.2) hastanın adli olay öyküsünün olduğu belirlendi.

Hastaların eroin kullanım yolları, sigara kullanımı, esrar, kokain ve uyarıcı madde kullanım öyküleri ile ilgili bilgileri içeren madde kullanım özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Madde kullanım özellikleri

Özellikler	Sayı	%
Eroin kullanma yolu		
Folyo	84	70.0
Damardan	9	7.5
İki yolla da	27	22.5
Sigara içme		
Var	117	97.5
Yok	3	2.5
Esrar kullanma öyküsü		
Var	91	75.8
Yok	29	24.2
Kokain kullanma öyküsü		
Var	65	54.2
Yok	55	45.8
Uyarıcı kullanma öyküsü		
Var	49	40.8
Yok	71	59.2

Tablo 1. Sosyodemografik ve klinik özellikler

Özellikler	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	5	4.2
Erkek	115	95.8
Medeni durum		
Bekar	83	69.2
Evli	33	27.5
Boşanmış, dul	4	3.3
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	1	0.8
Okuryazar	1	0.8
İlkokul	5	4.2
Ortaokul	49	40.8
Lise	50	41.7
Üniversite	14	11.7
İş durumu		
Çalışmıyor	53	44.2
Çalışıyor	67	55.8
İntihar girişimi		
Var	14	11.7
Yok	106	88.3
Kendine zarar verici davranış		
Var	27	22.5
Yok	93	77.5
Dövme		
Var	55	45.8
Yok	65	54.2
Adli olay öyküsü		
Var	53	44.2
Yok	67	55.8

Tablo 3'te hastaların eroin kullanımı ile ilgili bilgiler gösterilmiştir. Eroin kullanmaya başlama yaşı ortalamasının 20.08 ± 4.29 yıl, kullanım miktarının 1.86 ± 1.47 gr/gün ve ortalama eroin kullanma süresinin 6.58 ± 3.08 yıl olduğu görülmektedir.

Bir yıllık sürede 120 hastaya (5 kadın, 115 erkek) toplam 152 naltrekson implantı, 27 hastaya ikinci, dört hastaya üçüncü, bir hastaya da dördüncü implant olacak şekilde uygulanmıştır. Yüz elli iki implant uygulamasının altısında enfeksiyon gelişmiş ve antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Olguların birinde oluşan apse boşaltılmış, bir olguda ise implant kendiliğinden çıkmıştır. İki olguda alerji gelişmiş ve birindeki alerjik reaksiyon nedeniyle implant çıkarılmıştır. Bir olgunun kontrollerinde implant yerinde yağ nekrozunun geliştiği saptanmıştır. Bir olgu karaciğer işlev testlerinde ciddi yükseklik nedeniyle gastroenterolojiye yatırılmıştır. Sonuç olarak,

Tablo 3. Eroin kullanım özellikleri

	Sayı	Min. - Mak.	Ort.±SS
Eroin günlük kullanım dozu (gram/gün)	120	0.50 - 10.00	186.0±1.47
Eroine başlama yaşı	120	13.00 - 41.00	20.1±4.3
Kaç yıldır eroin kullanıyor	120	1.00 - 16.00	6.6±3.1

120 hastadan bir hastanın implantı çıkmış, bir hastanın implantı da alerji nedeniyle çıkarılmış olup kalan 118 hastadan 69'u (%58.47) 12 hafta boyunca kontrollerine gelmiştir. Kontrollerine gelen 69 hastanın 62'sinde 12 hafta boyunca idrar toksikolojisinde opiyat negatif bulunmuştur. Bu 62 hastanın 51'inin idrar toksikolojisinde hiçbir madde saptanmamışken, 11 hastanın idrar toksikolojisinin dördünde kannabinoid pozitif, üçünde ekstazi pozitif, üçünde kokain pozitif, birinde kannabinoid, amfetamin ve ekstazi pozitif bulunmuştur. Ayrıca bir hastanın idrar toksikolojisinde buprenorfin pozitif bulunmuştur.

TARTIŞMA

Literatür taramamızda daha önce Türkiye'de bu kadar geniş çapta naltrekson implant uygulaması ile ilgili bir çalışma bulunmamıştır. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda opioid veya alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda naltrekson implantının ağızdan naltrekson veya plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur.^{10,12} Depo naltrekson, opioid bağımlılığı ve adli olay öyküsü olan kişiler arasında potansiyel olarak önemli bir tedavi ve nüks önleme seçeneğidir.¹³ Ayrıca, depo naltrekson (implant veya enjektör) ile tedavi edilen hastalar plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, tedaviyi bırakma, opioid kullanım sayıları ve madde aşermede azalma olduğu gösterilmiştir.^{14,15} Naltrekson implantının eroin ve amfetamin bağımlılığının tedavisinde ve hastaların klinik durumunun iyileştirilmesinde etkili olduğu bulunmuştur.¹⁶ Ayrıca buprenorfin bağımlılığı tedavisinde de naltrekson implantı kullanılabilir.¹⁷

Opioid ve alkol bağımlılığı hastalarında oral naltrekson ile uyum sorunu ana dezavantaj olarak görüldüğü için, naltrekson depo formları ağızdan naltreksonun düşük uyumluluğunu artırmak için geliştirilmiştir.^{7,8,12} Yüz elli altı opioid kullanım bozukluğu olan hastanın (%98'i erkek) cilt altı naltrekson implantı tedavisi ile ilgili sunulan raporda, tedavide kalma oranı altıncı ayda %80 iken, bir yıl sonunda %65 olması ve ağızdan antagonist kullananlara göre daha iyi bir

uyum, negatif idrar analizi ve daha yüksek oranda tedaviye uyum olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Rusya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, bir gruba naltrekson implant, diğer gruba plasebo implant uygulanmış ve 10 haftalık izleme sonucunda tedavide kalma oranı naltrekson grubunda %52, plasebo grubunda %28 iken; temiz idrar örneği naltrekson grubunda %38, plasebo grubunda %16 olarak saptanmış olup kontrollerine gelmeyen katılımcılar telefonla aranarak kontrollerine gelmesi sağlanmıştır.¹⁹ Bizim çalışmamızda da ilk implant uygulanan 118 hastadan 69'u (%58.5) 12 haftalık kontrollerine düzenli gelmiş ve 24'ü (%20.3) ise 12 haftalık izlemeye düzensiz veya kısmen gelmiş, toplam 93 (%78.8) hasta tedavide kalmış ve bir implant uygulanan 118 hastanın hastanın 51'inde (%43.2) idrar toksikolojisi negatif bulunmuştur.

Hem depo formlar, hem de ağızdan naltrekson tedavisi ile bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı gibi genel yan etkiler görülebilmektedir.^{20,21} Ayrıca naltrekson implantlarının çoğu yan etkisinin geçici ve hafif-orta düzeyde olduğu saptanmıştır.^{20,22} Naltrekson implantların uygulanmasında ağrı, endurasyon, enfeksiyon ve alerjik doku reaksiyonu gibi olumsuz etkiler ortaya çıkabilir.^{9,10,23} Nitekim çalışmamızda da altı hasta enfeksiyon gelişmesi nedeniyle polikliniğe başvurmuş ve antibiyotik tedavisi verilmiştir; ayrıca bir hastada implant yerinde apse gelişmiş ve apse boşaltılmıştır. Bir hastada yağ nekrozu gelişmiştir. İki hastanın implant yerinde alerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle polikliniğe başvurduğu ve birinin implantının çıkarıldığı belirlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği alkol ve opioid bağımlılarında yaygındır.²⁴ Damar içi uyuşturucu kullanıcıları arasında, HCV pozitiflik oranı %50-90'lara kadar yükselmektedir.²⁵ İngiltere'de yapılan bir çalışmada 30 yaşın altındaki 428 damar yoluyla uyuşturucu kullanıcısının %44'ünün hepatit C ile karşılaştığı bulunmuştur.²⁶ HCV ile enfekte olanların %60-80'inde kronik hepatit gelişmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık olarak %20'sinde 20-30 yıl içinde siroz ve ardın-

ardından %1-5 oranında hepatosellüler karsinom gelişmektedir.²⁷ İmplant uyguladığımız hastaların %25'inde HCV pozitifliği saptanmış olup opioid kullanım bozukluğu olanlarda HCV yaygınlığının yüksekliğini desteklemektedir. Ayrıca bir hastanın karaciğer işlev testlerinde ciddi yükselme olması nedeniyle gastroenteroloji birimine yatırılması, naltreksonun karaciğer hastalığı olanlarda güvenli olmasına rağmen karaciğer enzimlerini yükseltebileceği konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda 12 hafta boyunca kontrollerine düzenli gelen 69 hastanın yedisinde opioid kullanımının olması implant uyguladığımız hastalarda relaps oranının düşükliğini desteklemektedir. Buna ek olarak, 11 hastanın idrar toksikolojisinde opioid dışı madde belirlenmesi, hastaların opioid dışı madde kullanımına yönelebileceği konusunda uyarıcıdır.

Bu çalışmayı önemli kılan iki özelliği, naltrekson

implantı uygulaması açısından Türkiye'de şimdiye kadar yapılmış en büyük sayıda hastayı içermesi ve bu tedavi seçeneği kapsamında elde edilen ilk verilerin toplanmış olmasındandır. Bu açıdan bakıldığında literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın sınırlılıkları, çalışmanın geriye dönük olması, örneklem grubunun çoğunluğunun erkeklerden oluşması ve opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılan başka bir tedavi yöntemi ile karşılaştırılmamış olması olarak belirtilebilir.

Bunlar dikkate alındığında implant tedavisinin çok disiplinli bir yaklaşımla hastaların daha uzun süre tedavide kalmasını sağlayabileceğini, tedavide kaldıkları süre boyunca madde kullanımlarının ve relapsların düşük olabileceğini, bu hastaların topluma kazandırılmasında faydalı olabileceğini düşündürmekte ve gelecek adına umut verici olmaktadır.

Yazarların katkıları: B.K.: Konuyu bulma, planlama, literatür tarama, yorum, makaleyi yazma; H.K.: Veri toplama, istatistik, yorum; Ö.Ö.: Araştırmanın yürütülmesi, literatür tarama; M.K.: Konuyu bulma, planlama, makaleyi gözden geçirme ve düzeltme, makaleyi yazma.

KAYNAKLAR

1. Kleber H. Pharmacologic treatments for opioid dependence: Detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9:455-470.
2. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35:192-213.
3. Gastfriend DR. Intramuscular extended-release naltrexone: Current evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1216:144-166.
4. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1617-1625.
5. Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, York C, Heinz AJ. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin Psychol Rev* 2010; 30:155-166.
6. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011; 4:CD001333.
7. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD001333.
8. Chick J, Anton R, Chencinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol* 2000; 35:587-593.
9. Kunoe N, Lobmaier P, Vederhus JK, Hjerkin B, Hegstad S, Gossop M, et al. Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009; 194:541-546.
10. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Wahlgren V, Tsoy-Podosenin M, et al. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(9):973-981.
11. Reece AS. Psychosocial and treatment correlates of opiate free success in a clinical review of a naltrexone implant program. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2:35.
12. Lobmaier PP, Kunøe N, Gossop M, Waal H. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: A Systematic Review. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17(6):629-636.

13. Lee JD, Friedmann PD, Boney TY, Hoskinson RA, McDonald R, Gordon M, et al. Extended-release naltrexone to prevent relapse among opioid dependent, criminal justice system involved adults: Rationale and design of a randomized controlled effectiveness trial. *Contemporary Clinical Trials* 2015; 41:110-117.
14. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Wahlgren V, Tsoy-Podosenin M, et al. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016; 42:614-620.
15. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: A double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 2011; 377:1506-1513.
16. Tiihonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, Blokhina E, Mamontova O, Föhr J, et al. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2012; 169(5):531-536.
17. Jhugroo A, Ellayah D, Norman A, Hulse G. Naltrexone implant treatment for buprenorphine dependence-Mauritian case series. *J Psychopharmacol* 2014; 28(8):800-803.
18. Carreno JE, Alvarez CE, Narciso GI, Bascaran MT, Diaz M, Bobes J. Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol* 2003; 8(4):429-438.
19. Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D, Tait RJ. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: Randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:1108-1115.
20. Oncken C, Van Kirk J, Kranzler HR. Adverse effects of oral naltrexone: Analysis of data from two clinical trials. *Psychopharmacology* 2001; 154:397-402.
21. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, et al. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:210-218.
22. Reece AS. Comparative treatment and mortality correlates and adverse event profile of implant naltrexone and sublingual buprenorphine. *J Subst Abuse Treat* 2009; 37:256-265.
23. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L, Drug Abuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: A multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:1051-1059.
24. Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4:24-34.
25. Zhou S, Cella E, Zhou W, Kong WH, Liu MQ, Liu PL, et al. Population dynamics of hepatitis C virus subtypes in injecting drug users on methadone maintenance treatment in China associated with economic and health reform. *J Viral Hepat* 2017; 24(7):551-560.
26. Souliotis K, Agapidaki E, Papageorgiou M, Voudouri N, Contiades X. Access to treatment for Hepatitis C among injection drug users: results from the cross-sectional HOPE IV study. *Int J Equity Health* 2017; 16:101.
27. Mathei C, Robaey G, Van Ranst M, et al. The epidemiology of hepatitis C among injecting drug users in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68:50-54.