

Il management della terapia con buprenorfina/naloxone nei consumatori di sostanze in carcere: efficacia e sicurezza

Felice A. Nava, Giordano B. Padovan

Azienda ULSS 6 Euganea del Veneto, UO Sanità Penitenziaria, Padova

Abstract

L'uso della terapia agonista in carcere non è adeguatamente diffuso né in Italia né nel resto del mondo. Ciò determina una forte limitazione nell'accesso alle cure per la popolazione detenuta, ma soprattutto causa gravi conseguenze negative in termini di sanità pubblica, per la mancata possibilità di trattamento di una popolazione altrimenti difficilmente raggiungibile, che, se non trattata, presenta una maggiore vulnerabilità alle ricadute nell'uso al termine della carcerazione, al contagio di malattie infettive e alle morti per overdose. L'inappropriato trattamento del consumatore di sostanze in carcere determina, inoltre, una maggiore difficoltà di gestione del detenuto: molti

disturbi del comportamento, caratteristici della popolazione detenuta, come gli atti di autolesionismo, di auto ed etero-aggressività e i tentativi di suicidio, possono essere prevenuti attraverso un appropriato utilizzo della terapia agonista.

Uno degli obiettivi primari nei confronti dei consumatori di sostanze è l'incremento del numero di trattamenti agonisti, della loro durata e del dosaggio e il miglioramento del profilo di sicurezza degli stessi attraverso la prevenzione dei fenomeni di misuse e/o diversione. Ciò può essere realizzato attraverso l'utilizzo di farmaci agonisti parziali e di formulazioni *abuse-deterrent* come la buprenorfina/naloxone.

Introduzione

Nel mondo, fra la popolazione detenuta vi sono molti consumatori di sostanze [1]. La carcerazione è infatti un'esperienza relativamente comune fra coloro che abusano di sostanze. A questo proposito, si stima che vi siano al mondo almeno 15 milioni di consumatori di sostanze in carcere [2]. Un'indagine condotta nel 2004 dal Dipartimento della Giustizia negli Stati Uniti ha indicato che il 64% dei detenuti

Indirizzo per la corrispondenza:

Felice Alfonso Nava
e-mail: felice.nava@icloud.com

Accettato: 05/03/2018 – Pubblicato online: 21/06/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

consumava sostanze prima della carcerazione [3]. Uno studio canadese riporta che la prevalenza del consumo di sostanze fra i detenuti è del 49,6% [4]. Negli Stati Uniti si stima che il 24-36% di consumatori di oppiacei “entrano ed escono” regolarmente dal carcere ogni anno [5,6]. Inoltre, i dati suggeriscono che la maggioranza dei consumatori di sostanze non trattati in carcere tende a recidivare nell’uso a un anno dalla scarcerazione [7]. Uno studio recente rileva che a un anno dal rilascio il 60% dei consumatori di sostanze presenta almeno un criterio per la diagnosi di un disturbo correlato al consumo, secondo i criteri del DSM 5 [8].

I dati del Dipartimento dell’Amministrazione Penitenziaria indicano che al 31.12.2017 erano presenti nelle carceri italiane 57.608 detenuti. Si stima che ogni anno transitino nelle prigioni italiane circa 100.000 detenuti. I dati epidemiologici indicano che in Italia circa il 35% della popolazione detenuta presenta un uso problematico di sostanze. La percentuale di detenuti con un consumo problematico di sostanze può raggiungere il 50% nelle Case Circondariali, cioè negli Istituti Penitenziari dove i detenuti sono in attesa di giudizio. La maggior parte dei consumatori di sostanze in carcere sono detenuti per reati correlati al consumo di sostanze. I dati ufficiali riferiscono che i detenuti con reati droga-correlati corrispondono al 34,1% della popolazione detenuta [9]. I dati nazionali evidenziano che in Italia nelle carceri sono puntualmente presenti almeno 18.000 soggetti con un uso problematico di sostanze [9] e ne transitano almeno 40.000 ogni anno [cioè quasi 1/3 del totale dei soggetti che attualmente sono in carico presso i Servizi per le Dipendenze (Ser.D.)].

Anche alla luce di tali considerazioni epidemiologiche le carceri dovrebbero rappresentare, per i consumatori di sostanze, specie se mai intercettati dai Ser.D., un luogo privilegiato per la presa in carico e il trattamento farmacologico.

Garantire l’accesso alle cure alla popolazione detenuta rappresenta perciò una priorità e un obiettivo di sanità pubblica. Nella maggior parte dei casi i dipendenti da oppiacei che entrano in carcere si trovano in una condizione di astinenza, per cui

la loro primaria esigenza è quella di essere trattati farmacologicamente per il controllo della sindrome astinenziale [10,11].

La letteratura e le evidenze cliniche indicano come la terapia agonista sia il trattamento *gold standard* per prevenire le ricadute, anche nei consumatori di sostanze in carcere [12,13]. Come sul territorio, anche in carcere la terapia agonista, è in grado di ridurre la diffusione delle malattie infettive, specialmente da HIV e HCV. Le evidenze scientifiche hanno anche dimostrato che la terapia agonista somministrata adeguatamente in carcere, è in grado di ridurre, nei consumatori di sostanze, le morti per overdose e di prevenire la recidiva nel reato.

Le indicazioni all’uso della terapia agonista in carcere

Le dipendenze patologiche sono una malattia che interessa varie aree di funzionamento dell’individuo, prima di tutto quelle di relazione. Le cause della dipendenza riconoscono una origine multifattoriale, basata su elementi di vulnerabilità che possono essere individuali, sociali, ambientali e genetici [14]. Durante la detenzione gli elementi di vulnerabilità individuali, che hanno portato un soggetto a consumare sostanze, possono acutizzarsi e favorire il *craving*, il consumo di sostanze e i processi di ricaduta nell’uso [15-17]. Per queste ragioni uno degli obiettivi primari della presa in carico del consumatore di sostanze in carcere è la stabilizzazione del sintomo attraverso la somministrazione della terapia agonista.

Uno dei principi fondamentali raccomandati dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è la garanzia dell’accesso alle cure per i detenuti secondo gli stessi standard che sono garantiti ai cittadini in libertà [18]. Secondo questo principio l’OMS raccomanda che tutte le terapie agoniste, compresa la combinazione buprenorfina/naloxone, siano disponibili per la popolazione detenuta con problemi di consumo di sostanze e che esse vengano utilizzate secondo le linee guida internazionali, sia

per il trattamento della disintossicazione che per la prevenzione delle ricadute (a mantenimento). L'OMS raccomanda che l'uso della terapia agonista sia garantito a tutti i detenuti che ne hanno bisogno, indipendentemente dalla gravità del reato e dalle loro caratteristiche di funzionamento comportamentale [2,10].

Le evidenze dimostrano che l'uso delle terapie agoniste non è omogeneamente garantito in tutto il mondo. In alcune nazioni, come gli Stati Uniti, sono poco diffuse all'interno degli Istituti Penitenziari [3,19-21]. In alcune realtà carcerarie la terapia agonista è garantita solo ai detenuti che l'assumevano precedentemente sul territorio, mentre solo in poche altre realtà, come il Canada, la terapia agonista viene somministrata, anche per la prima volta, in carcere ai consumatori che non l'assumevano precedentemente [22].

Negli Stati Uniti solo in pochi Istituti Penitenziari, come il *Rikers Island Jail* a New York, i detenuti possono iniziare la terapia agonista anche se in precedenza non l'assumevano. In molti Paesi europei la terapia agonista è garantita, ma con standard differenti [23,24]. Solo in pochi Paesi non europei la terapia agonista viene assicurata in carcere. Il metadone, ma non la buprenorfina, è somministrato in carcere in Cina e Iran, dove è elevata la prevalenza dei consumatori di eroina autori di reato [25,26].

Studi condotti nei contesti carcerari hanno dimostrato come la terapia agonista in carcere sia in grado di ridurre il consumo di sostanze [20,27], l'attività illegale [28,29] e la ricaduta nell'uso [30]. Diversi studi hanno anche provato che la terapia agonista in carcere protegge dagli episodi di overdose al momento del rilascio [31,32]. Del resto, un'interessante metanalisi, che ha preso in esame 14 studi, fra cui 8 trial clinici randomizzati e 6 studi osservazionali, ha dimostrato come la terapia agonista in carcere, somministrata anche in induzione e garantita in continuità delle cure, sia uno degli strumenti più efficaci nel limitare la trasmissione delle malattie infettive, il consumo di sostanze e gli episodi di overdose [33].

Il significato dell'uso della terapia agonista in carcere in termini di sanità pubblica e di azioni per la riduzione del danno

L'uso della terapia agonista in carcere ha una valenza sia clinica sia di sanità pubblica [34,35], ma anche di riduzione del danno. Le linee guida emanate dall'OMS in accordo con l'UNODC e l'UNAIDS, rispetto all'uso della terapia agonista, indicano come essa debba essere garantita in carcere secondo gli standard indicati dalle evidenze scientifiche [36] (**Tabella 1**) che sono:

- in “induzione” in entrata (cioè a coloro che ne hanno bisogno e che non erano già in trattamento);
- in “induzione” durante la carcerazione (cioè per coloro che sono in carcere e che ne hanno bisogno perché consumano sostanze e/o presentano *craving*);
- in continuità a un trattamento già iniziato sul territorio (cioè a “mantenimento”);
- senza un limite all'utilizzo dei dosaggi più appropriati (cioè senza un limite di tetto nel dosaggio);
- e per la buprenorfina (o buprenorfina/naloxone), con una somministrazione che eviti la “frantumazione” e/o la diluizione del farmaco.

Un interessante studio, il PRIDE Europe, condotto in 5 Paesi europei, ha dimostrato che la terapia agonista non viene somministrata adeguatamente negli

Tabella 1. Criteri di *best practice* per la somministrazione della terapia agonista in carcere secondo l'OMS (modificata graficamente da [36]).

Induzione in entrata
Induzione durante la carcerazione
Continuità della terapia agonista in carcere (allo stesso dosaggio e/o al dosaggio più adeguato e a mantenimento)
Nessun limite di tetto nel dosaggio
Nessuna frammentazione o diluizione della buprenorfina e/o di buprenorfina/naloxone

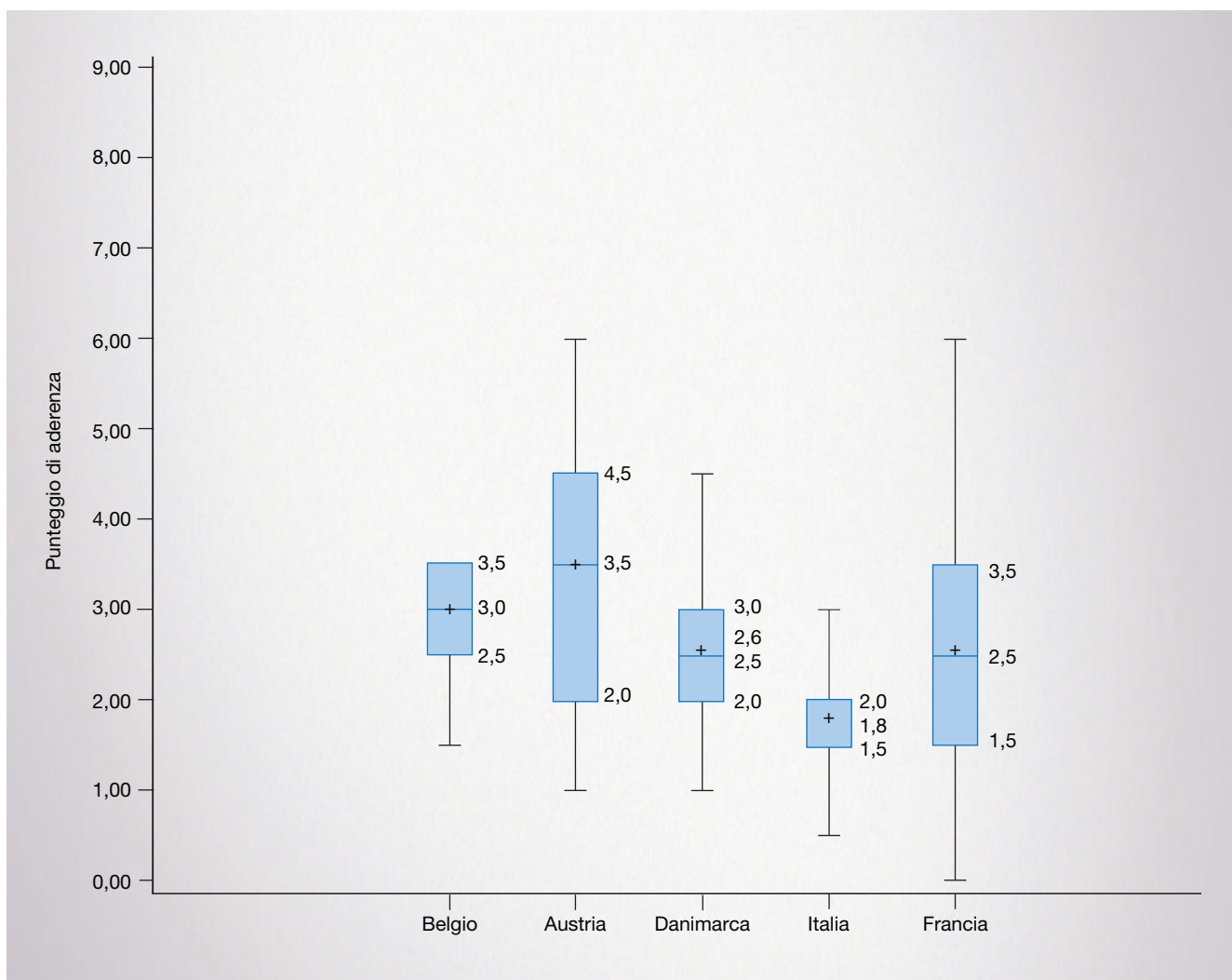


Figura 1. Differenze dei diversi Paesi europei nel punteggio di aderenza alle indicazioni di riduzione del danno come suggerite dall’OMS (modificata graficamente da [37]).

Istituti Penitenziari del vecchio Continente secondo i criteri indicati dall’OMS [37]. In particolare, lo studio ha dimostrato come, per il timore di episodi di misuso e di diversione, la terapia con buprenorfina possa essere somministrata in maniera inappropriata frantumandola e con bassi dosaggi [37]. Lo stesso studio ha dimostrato come l’inappropriato uso della terapia agonista in carcere sia direttamente associato con l’insufficiente diffusione delle altre misure di riduzione del danno, come la distribuzione di condom e dei programmi per evitare lo scambio di si-

ringhe [37]. A questo proposito, lo studio ha indicato che fra i diversi Paesi europei che hanno partecipato allo studio, l’Italia si colloca all’ultimo posto per la capacità di applicare, nei confronti della popolazione detenuta, le misure di riduzione del danno, compreso l’utilizzo appropriato della terapia agonista, così come suggerisce l’OMS (**Figura 1**) [37].

In questo senso l’OMS indica come prioritaria l’applicazione in carcere di tutte le misure di riduzione del danno come indicate dalla stessa Agenzia, senza alcuna eccezione e includendo anche la sommini-

strazione, in maniera appropriata, della terapia agonista, compreso l'uso di buprenorfina o buprenorfina/naloxone.

Del resto, numerosi studi hanno dimostrato come la terapia agonista nei consumatori di sostanze, anche autori di reato, sia in grado di favorire in carcere l'efficacia dei programmi di riduzione del danno [38,39] e il trattamento delle patologie correlate come l'epatite C [40-43]. Interessanti studi hanno dimostrato come la terapia agonista in associazione con i programmi di riduzione del danno, come lo scambio tra i consumatori di sostanze di siringhe usate con siringhe sterili (anche in carcere), sia in grado di ridurre la prevalenza dell'infezione da HIV e HCV nei consumatori di sostanze. Alcuni studi hanno dimostrato che la terapia agonista, associata alle misure di prevenzione e riduzione del danno, è in grado di ridurre la prevalenza dell'HCV a 10 anni del 25% e a 20 anni del 30% [44].

In conclusione, gli studi dimostrano come, anche in carcere, la terapia agonista sia capace di facilitare le misure di prevenzione e la presa in carico olistica del consumatore di sostanze, presupposto indispensabile per sviluppare un percorso efficace di *recovery* e di reinserimento sociale del paziente.

Gli ostacoli al trattamento con la terapia agonista in carcere

Molte Agenzie internazionali indicano come obiettivo prioritario l'incremento delle terapie agoniste nei consumatori di sostanze in carcere [2,10,34,45,46].

Sebbene la terapia agonista sia disponibile in molte nazioni, e soprattutto nei Paesi in cui il servizio sanitario è pubblico e universalistico come in Europa e in Australia, solo in poche realtà essa viene garantita secondo standard basati sulle evidenze scientifiche e sulle linee guida. Negli Stati Uniti la terapia sostitutiva, per esempio, viene somministrata in carcere solo "a scalare", con l'eccezione delle donne in gravidanza [47].

Fra i limiti maggiori per la implementazione della terapia agonista in carcere vi sono i timori di una diversione della terapia e dei possibili episodi di

overdose [19]. A questo proposito, in questi ultimi anni, sono stati condotti diversi studi che hanno dimostrato come il fenomeno della diversione della terapia agonista in carcere possa assumere caratteri e aspetti diversi in relazione ai differenti contesti di uso e che, in ogni caso, non rappresenta un allarme di dimensione maggiore rispetto a ciò che accade sul territorio [48-50]. Uno studio condotto nel 2012 dal *Criminal Justice Drug Abuse Treatment Studies* (CJ-DATS), finanziato dal *National Institute of Drug Abuse* (NIDA), ha dimostrato che la terapia agonista è garantita in carcere solo al 75% delle donne detenute in stato di gravidanza e al 60% dei soggetti che sperimentano astinenza in carcere [51].

Un altro importante ostacolo all'implementazione dell'uso della terapia agonista in carcere è l'opinione, diffusa fra lo staff penitenziario, che l'utilizzo dei farmaci sostitutivi sia in grado di mantenere e consolidare nei consumatori di sostanze la dipendenza, così come la convinzione che il consumo di sostanze negli autori di reato sia esclusivamente da associare al comportamento deviante della persona, cioè a situazioni che non configurano la dipendenza come una vera e propria malattia che necessita di un appropriato trattamento farmacologico [52]. Del resto, una survey condotta negli Stati Uniti fra lo staff penitenziario ha evidenziato l'opinione errata secondo cui il trattamento "disintossicante" è considerato come il migliore per promuovere uno stile di vita senza sostanze, anche fra i detenuti [19].

Un interessante studio ha dimostrato che in carcere la maggior parte dei consumatori di sostanze in trattamento con farmaci agonisti è "costretta" a interrompere la terapia, con il rischio di un aumento di ricadute e di overdose una volta ritornati in libertà [53].

La letteratura e l'esperienza clinica segnalano che esistono degli ostacoli per l'uso della terapia agonista [54]. In sintesi, i maggiori ostacoli al corretto utilizzo della terapia agonista in carcere sono:

- le errate credenze da parte dello staff penitenziario sull'efficacia dei trattamenti agonisti;
- l'inadeguata informazione (degli operatori e dei pazienti) sull'efficacia e sulla sicurezza dei trattamenti sostitutivi in carcere;

Tabella 2. Strategie che possono implementare l'uso della terapia agonista in carcere (modificata graficamente da [54]).

Ostacoli	Strategie per la rimozione degli ostacoli
Pregiudizi e mancate conoscenze sulla malattia e sui trattamenti farmacologici	Sviluppo di programmi di informazione fra gli operatori penitenziari e sanitari sull'utilizzo della terapia agonista
Timore di fenomeni di diversione e misuse	Utilizzo della terapia agonista con dosaggi e tempi di somministrazione adeguati e con la scelta di formulazioni <i>abuse-deterrent</i>
Preoccupazione dei presunti limiti del contesto	Sviluppo di specifiche procedure e linee guide di utilizzo delle terapie agoniste in carcere

- il timore (da parte degli operatori sia sanitari che penitenziari) di episodi di misuse e/o diversione;
- l'errata convinzione (da parte degli operatori) che all'interno delle carceri non si possano somministrare dosaggi adeguati di terapia agonista, così come avviene sul territorio.

A tale proposito, per implementare l'uso appropriato della terapia agonista in carcere, sarebbe utile promuovere, in maniera sistematica, delle azioni di rimozione degli ostacoli alla terapia sostitutiva (Tabella 2), fra cui per esempio l'adeguata informazione agli operatori penitenziari (tra cui anche la Polizia Penitenziaria) sui benefici e potenziali limiti dell'uso di questa terapia in carcere. Del resto, un interessante studio australiano ha messo in evidenza che anche la Polizia Penitenziaria è una popolazione a rischio di consumo di sostanze e che potrebbe beneficiare di adeguate informazioni sui trattamenti, anche in termini di miglioramento del proprio benessere e della propria salute [55].

Un altro limite noto è l'uso inadeguato della terapia agonista nei consumatori di sostanze, autori di reato, che accedono alle misure alternative. Gli studi dimostrano che la terapia agonista è garantita solo al 17-32% dei detenuti che accedono a misure alternative [51,56]. A questo proposito è stato dimostrato che i soggetti che accedono a misure alternative senza poter fare riferimento ai servizi specialistici sul territorio, possono avere enormi difficoltà a ricevere la terapia agonista [28]. Del resto, uno studio ha dimostrato che donne consumatrici di sostanze, una volta

ritornate in libertà presentano, se non accompagnate e supportate sul territorio, una forte riluttanza – forse anche per lo stigma associato sia alla malattia che alla detenzione – a farsi prendere in carico dai servizi territoriali specialistici [57]. A questo riguardo sarebbe opportuno mettere in evidenza come l'uso della terapia agonista negli autori di reato in misura alternativa sia un presupposto indispensabile per garantire i migliori risultati in termini di efficacia e di potenziamento del successo delle misure di “messa alla prova”.

Le conseguenze negative dell'utilizzo non appropriato della terapia agonista in carcere

L'esperienza clinica mostra che il mancato o inappropriato utilizzo della terapia agonista in carcere può determinare importanti conseguenze negative (Tabella 3).

Studi epidemiologici indicano che il 55% della popolazione detenuta con una storia di consumo di sostanze ricade nell'uso entro 1 mese dal termine della carcerazione [58]. I consumatori di sostanze in carcere rappresentano una popolazione ad alto rischio di contrarre malattie infettive come l'HIV, l'epatite C e di sviluppare episodi di overdose. La carcerazione, infatti, in molti consumatori di sostanze, specie se non in trattamento agonista, è in grado di ridurre la tolleranza agli effetti degli oppioidi e di sviluppare una maggiore vulnerabilità a episodi di overdose.

Tabella 3. Conseguenze negative del mancato o inappropriato utilizzo della terapia agonista nei contesti carcerari (esperienza professionale dell'autore F.A. Nava).

Uso di sostanze
Episodi comportamentali disfunzionali (autolesionismo, aggressività, tentativo di suicidio)
Uso inappropriato di terapie psicofarmacologiche (es. abuso di benzodiazepine e di psicotici atipici)
Incremento della trasmissione di malattie infettive
Overdose

Molte morti di consumatori di sostanze, particolarmente nelle prime settimane dopo la scarcerazione, sono infatti dovute a episodi di overdose [59,60]. Inoltre il mancato uso adeguato della terapia agonista in carcere può favorire l'uso di sostanze e il commercio illegale della terapia agonista. In particolare, numerosi studi hanno dimostrato che il mancato inizio della terapia agonista in carcere può condurre ad importanti conseguenze negative in termini di sanità pubblica e a un incremento dei costi sociali [61] per l'aumento della probabilità di ricaduta nell'uso al termine della carcerazione [62], della diffusione di malattie infettive come l'HIV [63] e degli episodi di overdose [60]. Uno studio ha inoltre dimostrato che entro 4 anni dal rilascio, l'uso di oppiacei è coinvolto come causa principale nel 59% delle morti dei consumatori di sostanze [60].

Per queste ragioni, il *Center for Disease Control* (CDC) e l'OMS raccomandano nei contesti detentivi l'uso appropriato e l'implementazione delle terapie agoniste [64].

Negare ai consumatori di sostanze in carcere la terapia agonista rappresenta perciò sia un danno alla persona che alla comunità. Recentemente negli Stati Uniti il *Legal Action Center*, una associazione per i diritti dei detenuti, ha affermato che negare la terapia agonista alla popolazione detenuta può rappresentare una violazione al *Disabilities and Rehabilitation Act* [65]; in

altri termini il *Legal Action Center* afferma il principio che la dipendenza è una malattia che può portare a disabilità e che non garantire la terapia agonista nei setting detentivi equivale a negare un diritto alle cure.

L'uso di buprenorfina/naloxone nei consumatori di sostanze in carcere

Esistono esperienze consolidate, anche nei contesti carcerari, sull'uso di buprenorfina e della combinazione buprenorfina/naloxone.

Studi osservazionali, condotti in Francia con buprenorfina [66] e a Porto Rico e New York City con buprenorfina/naloxone [67,68], hanno dimostrato come queste terapie siano ben tollerate e in grado di facilitare la presa in carico dei detenuti consumatori di sostanze all'interno del carcere.

Le evidenze cliniche dimostrano che l'uso di buprenorfina e buprenorfina/naloxone è efficace e sicuro all'interno degli Istituti Penitenziari. Uno studio ha riportato che su 50 detenuti in trattamento con buprenorfina/naloxone, 45 hanno iniziato senza problemi il trattamento (solo 5 hanno rifiutato la terapia) e di questi, 42 (il 93,3%) hanno mantenuto la terapia fino al rilascio [67]. Di questi, 35 (il 77,8%) hanno continuato il trattamento sul territorio una volta ritornati in libertà. Lo studio ha anche dimostrato che il trattamento con buprenorfina/naloxone è stato in grado di ridurre, in maniera significativa, il consumo di eroina a un mese dopo il rilascio [67]. Gli studi hanno anche dimostrato l'efficacia dell'induzione con buprenorfina/naloxone in carcere. In particolare, uno studio ha messo in evidenza come i detenuti che hanno iniziato buprenorfina/naloxone in carcere, a 48 settimane dall'inizio della terapia presentino la stessa permanenza in trattamento e la positività ai test per gli oppiacei dei pazienti che hanno iniziato la terapia sul territorio [68]. In altre parole, gli studi confermano che l'uso di buprenorfina/naloxone in carcere ha la stessa efficacia che nei contesti territoriali.

Uno studio clinico randomizzato, condotto a *Rikers Island Jail* in New York City, ha evidenziato che i pa-

zienti trattati con buprenorfina hanno lo stesso tasso di completamento della terapia, rispetto ai soggetti trattati sul territorio [69], e che l'inizio della terapia di mantenimento con buprenorfina nei detenuti eroina-dipendenti determina un maggior *linkage to care* al rilascio, rispetto ai soggetti trattati con metadone [69]. Un altro interessante studio ha rilevato che i detenuti che hanno iniziato un trattamento con buprenorfina/naloxone rimangono in terapia più a lungo, una volta rilasciati [70]. Un trial clinico randomizzato, condotto negli Stati Uniti, ha dimostrato che la terapia con buprenorfina iniziata in carcere risulta ben tollerata anche nei pazienti che non hanno sviluppato una significativa tolleranza agli oppioidi, ed è in grado di facilitare la continuità terapeutica sul territorio [71].

Gli studi condotti all'interno del carcere dimostrano pertanto che il trattamento con buprenorfina e/o buprenorfina/naloxone è capace di favorire la continuità alle cure (*throughcare*) e la permanenza in trattamento, e confermano, perciò, che il profilo di efficacia e di sicurezza di questi farmaci viene mantenuto e garantito anche negli ambienti carcerari dove l'uso delle formulazioni *abuse-deterrent* è in grado di prevenire anche i fenomeni di misuso e diversione.

L'uso di buprenorfina/naloxone nei consumatori di sostanze in carcere: la situazione in Italia e l'esperienza della Casa Circondariale di Padova

In Italia non esistono dati certi sulla diffusione della terapia agonista in carcere, così come non esistono linee guida sul suo utilizzo.

Nel nostro Paese, sebbene la presa in carico del consumatore di sostanze in carcere avvenga tramite i Ser.D. del territorio che operano all'interno dei 190 Istituti Penitenziari, i trattamenti agonisti sono garantiti soltanto a pochi consumatori di sostanze, così come l'accesso alle misure alternative (Figura 2 e 3). Rispetto a quest'ultimo elemento, la Relazione al Parlamento del 2017 [9] indica che sono stati solo 4.876 i consumatori di sostanze (circa il 30% della

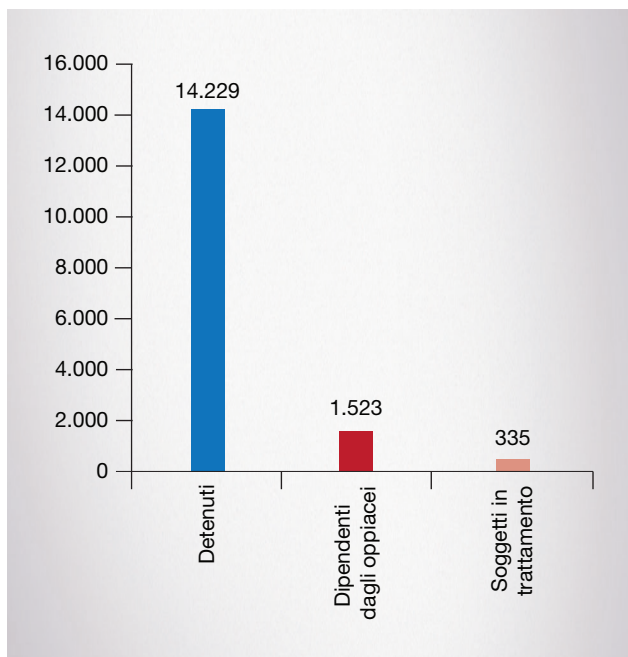


Figura 2. Soggetti in trattamento negli Istituti Penitenziari italiani (n = 35) che hanno partecipato allo studio PRIDE Europe (modificata graficamente da [72]).

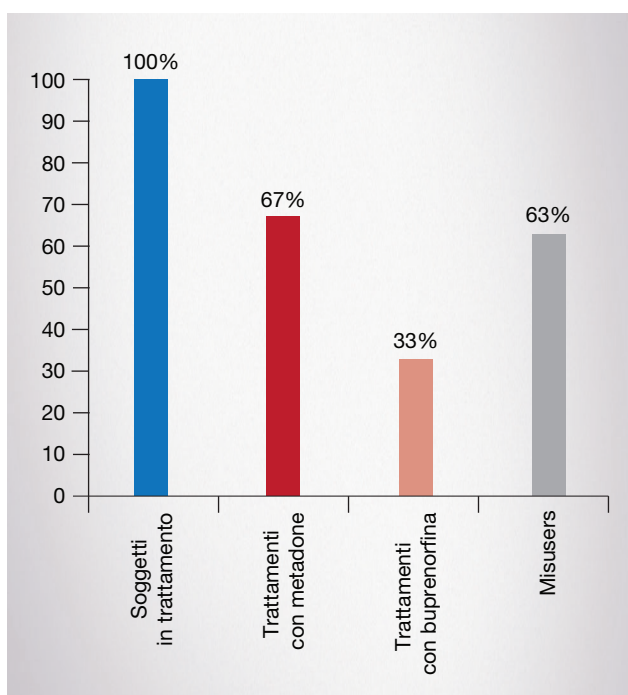


Figura 3. Percentuale dei soggetti trattati con metadone, buprenorfina e misusers rispetto al totale dei trattati nello studio PRIDE Europe.

popolazione detenuta con problemi droga-correlati) a usufruire di misure alternative.

Ulteriori dati sull'utilizzo della terapia agonista in carcere, ottenuti dai 35 centri italiani che hanno partecipato allo studio PRIDE Europe, hanno rilevato che dei 14.229 detenuti inclusi nella ricerca europea solo 1.523 (l'11%) aveva ricevuto una diagnosi di dipendenza da oppiacei e di questi solo 335 (il 21%) erano in trattamento con una terapia agonista (**Figura 2**). Dei soggetti in terapia, ben 212 (il 63%) aveva sviluppato nel corso del trattamento episodi di abuso del farmaco agonista (**Figura 3**). In altre parole, i dati del PRIDE Italia indicano come negli Istituti Penitenziari del nostro Paese risulta particolarmente bassa la percentuale di detenuti che ricevono una diagnosi di dipendenza da oppiacei e ancora minore è la percentuale di soggetti che ricevono una terapia agonista.

Altri dati ottenuti dai centri partecipanti allo studio PRIDE Europe hanno anche dimostrato che la maggior parte dei trattamenti avviene con metadone (il 73%) e che per entrambi i farmaci la dose media, così come la durata del trattamento, risulta molto limitata. La ricerca ha infatti mostrato che la dose media è stata di $24,1 \pm 12,5$ mg/die per il metadone e di $4,05 \pm 2,3$ mg/die per la combinazione buprenorfina/naloxone. La durata media del trattamento,

Tabella 4. Disponibilità della terapia agonista negli Istituti Penitenziari partecipanti allo studio PRIDE Europe.

Terapia	Istituti (%)
Metadone	97
Buprenorfina	37
Buprenorfina/naloxone	37

riferita a entrambe le terapie, è stata di $65,35 \pm 13,47$ giorni. Ciò dimostra che all'interno delle carceri italiane sono ancora una minoranza i consumatori di sostanze che ricevono una terapia agonista con dosaggi adeguati (*blocking dose*) e a "mantenimento". Nello specifico, le modalità d'uso della terapia agonista nei centri partecipanti allo studio PRIDE Europe sono specificate nelle **Tablelle 4 e 5**.

I dati italiani dello studio PRIDE Europe evidenziano, perciò, che all'interno degli Istituti Penitenziari l'uso della terapia agonista avviene, nella maggior parte dei casi, in maniera inappropriata anche riguardo all'uso di dosaggi adeguati. A questo proposito emerge inoltre che il 91% dei centri mantiene in carcere gli stessi dosaggi assunti sul territorio, suggerendo che anche sul territorio i consumatori di sostanze "più difficili", come gli autori di reato (con

Tabella 5. Offerta da parte degli Istituti Penitenziari partecipanti allo studio PRIDE Europe delle diverse modalità d'uso della terapia agonista.

	Istituti (%)
Induzione "in entrata" in base alla terapia	
• Metadone	66
• Buprenorfina	23
• Buprenorfina/naloxone	34
Induzione della terapia agonista durante la carcerazione	20
Utilizzo della terapia agonista "a scalare"	14
Mantenimento dello stesso dosaggio in carcere rispetto a quanto assunto sul territorio	91
Uso di un tetto nel dosaggio della terapia agonista	11
Monitoraggio tossicologico in carcere del farmaco agonista	20
Triturazione della buprenorfina o di buprenorfina/naloxone	26

disturbi di personalità di cluster B, antisociali o devianti), ricevono di base bassi dosaggi.

In particolare, i suddetti dati mettono in evidenza come in alcuni Istituti Penitenziari l'offerta della terapia agonista sia limitata a un solo farmaco, così come l'induzione in "entrata"; situazioni che, di fatto, limitano nei consumatori di sostanze in carcere il diritto all'accesso alle cure. Addirittura, in un Istituto Penitenziario dei 35 partecipanti allo studio PRIDE Europe la terapia agonista non era utilizzata nella convinzione che fosse di "interferenza" con i percorsi riabilitativi, quando invece l'esperienza clinica e la letteratura indicano il contrario. Ancora più preoccupante è poi l'evidenza che nel corso della carcerazione l'inizio della terapia agonista è garantita solo in poche realtà. Da notare inoltre, come segnale di un ulteriore non adeguato utilizzo del farmaco agonista in carcere, che in alcuni Istituti Penitenziari le terapie sostitutive vengono somministrate "a scalare" e con un "tetto" nel dosaggio, probabilmente per il timore – eccessivo – del possibile sviluppo dei fenomeni di misuso e diversione. Fenomeni che potrebbero essere adeguatamente controllati con l'utilizzo di più alti dosaggi, di terapie a mantenimento, di *abuse-deterrent formulations* e con un monitoraggio costante e attento dell'assunzione della terapia agonista, che viene adottato solo in pochi Istituti Penitenziari, nonostante il timore del misuso e della diversione sia uno degli ostacoli maggiori all'utilizzo della terapia agonista in carcere.

In buona sostanza, i dati dimostrano che il diritto all'accesso alla terapia agonista per il detenuto non è garantito come per il cittadino in libertà, sia in termini di disponibilità del farmaco che di diritto alla cura, considerato che solo in pochi Istituti Penitenziari è garantita una "induzione" con il farmaco sostitutivo anche durante la detenzione.

Sempre lo stesso studio ha segnalato che il 57% dei detenuti "misusa" benzodiazepine (in alte dosi e per lunghi periodi) e che la percentuale sale all'85% nei detenuti con consumo problematico di sostanze. Nella maggior parte dei casi le benzodiazepine più abusate sono il lormetazepam (nel 45% dei casi) e il clonazepam (nel 23%).

Più in generale i dati del PRIDE Italia indicano come

la terapia agonista in carcere sia limitata e come il suo scarso utilizzo possa rappresentare un'emergenza sommersa in termini di sanità pubblica, tale da rendere più critica la gestione comportamentale del detenuto (in termini anche di incremento di episodi antisociali, autolesionismi e tentativi di suicidio), nonché di favorire la diffusione delle malattie infettive e le morti per overdose.

All'interno della Casa Circondariale di Padova la presa in carico del consumatore di sostanze autore di reato è garantita da una equipe integrata e multidisciplinare della UO Sanità Penitenziaria, costituita da medici psichiatri, psicologi, educatori e infermieri secondo procedure codificate [73] che prevedono, per il consumatore di sostanze, una valutazione tossicologica e multidimensionale e, se appropriato, un trattamento farmacologico con una terapia agonista. All'interno delle procedure per la presa in carico del detenuto consumatore di sostanze, la terapia agonista è garantita a tutti i soggetti che ne hanno bisogno, anche a mantenimento, e senza limite di tetto del dosaggio (*ceiling dose*) come suggerito dall'OMS. In nessun caso la terapia con buprenorfina/naloxone viene frantumata e/o diluita.

La terapia agonista è somministrata quotidianamente dal personale infermieristico presso gli ambulatori del servizio. In tutti i casi viene utilizzata la buprenorfina nella combinazione buprenorfina/naloxone, cioè nella formulazione *abuse-deterrent* per prevenire eventuali fenomeni di misuso e diversione.

Nel 2017 sono stati in trattamento con terapia agonista 73 detenuti, le cui caratteristiche socio-demografiche sono riportate nella **Tabella 6**.

Le caratteristiche dei trattamenti farmacologici sono riportati nella **Tabella 7**.

Dei 73 soggetti che hanno ricevuto una terapia agonista, 12 sono stati "trasferiti" (switch), per motivi di opportunità clinica (prevalentemente per le caratteristiche di "funzionamento" del paziente, aggiustamento dei dosaggi e prevenzione dei fenomeni di diversione e misuso), a un altro trattamento sostitutivo (**Tabella 8**), mentre 33 e 28 hanno mantenuto rispettivamente la terapia con buprenorfina/naloxone e metadone.

Tabella 6. Caratteristiche sociodemografiche dei consumatori di sostanze trattati con terapia agonista (di proprietà dell'autore).

Caratteristica	Metadone (n = 30)	Buprenorfina/naloxone (n = 43)
Età (media ± DS)	40,6 ± 8,5	35,5 ± 7,9
Anni di scuola (media ± DS)	8,1 ± 1,5	8,2 ± 1,8
Durata della carcerazione in mesi (media ± DS)	24,4 ± 20,9	32,3 ± 21,9
Più di 2 carcerazioni (%)	63	84
Carcerazioni per reati droga-correlati (%)	67	35
Poliabuso (%)	70	60

Tabella 7. Caratteristiche dei trattamenti farmacologici (di proprietà dell'autore).

Caratteristica	Metadone (n = 30)	Buprenorfina/naloxone (n = 43)
Dosaggio medio della terapia agonista in mg/die (media ± DS)	48,8 ± 18,9	8 ± 2,7
Durata del trattamento agonista per > 30 giorni (%)	67	72
Durata media del trattamento agonista in giorni (media ± DS)	192,8 ± 89,2	119,04 ± 105,9

Tabella 8. Switch della terapia agonista (di proprietà dell'autore).

	N. pazienti "trasferiti"
Da metadone a buprenorfina/naloxone	10
Da buprenorfina/naloxone a metadone	2

Nella routine clinica uno dei parametri utilizzati per la verifica della risposta terapeutica è la valutazione del funzionamento della persona attraverso la scala *Kennedy* dell'asse V [74]. La *Kennedy* è una scala composta da 6 dimensioni principali che rappresentano aree di funzionamento del paziente. Essa è basata sulla valutazione del clinico relativa alla settimana precedente. Le aree considerate sono:

- i problemi psicologici,
- le capacità sociali,

- la violenza,
- la capacità lavorativa,
- il *craving*
- i problemi medici.

La valutazione del funzionamento del paziente nelle seguenti aree avviene al momento della presa in carico (T0) e al termine della stessa (T1) che può coincidere con la fine del trattamento e/o il ritorno in libertà.

I dati ottenuti dall'analisi dei soggetti in trattamento dimostrano che sia la terapia con metadone (**Tabella 9**) che quella con buprenorfina/naloxone (**Tabella 10**) sono in grado di migliorare il funzionamento della persona.

In particolare, i dati dimostrano che buprenorfina/naloxone ha un'efficacia maggiore nel migliorare il funzionamento dei pazienti in tutte le diverse aree, nonostante i soggetti trattati con buprenorfina/naloxone abbiano, rispetto a quelli trattati con metadone, al T0

Tabella 9. Valutazione mediante scala Kennedy dei soggetti trattati con metadone (n = 30) (di proprietà dell'autore).

Variabili	T0 (media ± DS)	T1 (media ± DS)	Test di Wilcoxon
Problemi psicologici	64,3 ± 15,8	68,8 ± 15,9	< 0,05
Capacità sociali	63,8 ± 15,5	67,5 ± 12,8	n.s.
Violenza	74,5 ± 16,5	78,1 ± 14,7	< 0,05
Capacità lavorativa	55,5 ± 14,8	58,5 ± 15,5	n.s.
Craving	49,6 ± 14,5	57,8 ± 14,3	< 0,01
Problemi medici	73,2 ± 16,5	77,6 ± 14,6	< 0,05

Tabella 10. Valutazione mediante scala Kennedy dei soggetti trattati con buprenorfina/naloxone (n = 43) (di proprietà dell'autore).

Variabili	T0 (media ± DS)	T1 (media ± DS)	Test di Wilcoxon
Problemi psicologici	53,1 ± 16,6	59,8 ± 15,9	< 0,01
Capacità sociali	55,1 ± 16,3	59,8 ± 16,4	< 0,05
Violenza	59,6 ± 21,2	66,8 ± 19,8	< 0,01
Capacità lavorativa	50,7 ± 14,7	55,2 ± 14,9	< 0,01
Craving	54,8 ± 21,6	64,6 ± 1,2	< 0,01
Problemi medici	73,1 ± 17,4	77,9 ± 16,8	< 0,05

un livello di funzionamento inferiore, almeno in alcune aree come quelle dei problemi psicologici, delle capacità sociali e della violenza.

In altri termini, i dati dimostrano come il trattamento con buprenorfina/naloxone sia omogeneamente efficace nel migliorare significativamente il funzionamento della persona nelle diverse aree e capace di agire in maniera “olistica” nel miglioramento del funzionamento del paziente. Tale evidenza appare particolarmente significativa se si considera che i soggetti trattati con buprenorfina/naloxone erano quelli più giovani e con tratti maggiormente disfunzionali sulle dimensioni comportamentali (problemi psicologici, capacità sociali e violenza). In altri termini, proprio negli utenti con maggiore compromissione funzionale la combinazione buprenorfina/naloxone ha dimostrato di posse-

dere una evidente efficacia nel processo di *recovery*. È utile inoltre sottolineare che questi effetti possono essere ulteriormente migliorati con l'utilizzo di dosaggi appropriati, considerando che il carcere non è per definizione un luogo *drug-free* e l'esperienza della carcerazione può risvegliare o acuire il *craving*.

A questo proposito uno degli indicatori dell'efficacia di risposta alla terapia agonista in carcere deve essere il controllo del *craving* che può essere assicurato, anche nei contesti detentivi, con dosaggi di metadone maggiori di 60 mg/die e di buprenorfina e buprenorfina/naloxone di 16 mg/die. In altri termini, in carcere più che sul territorio, la comparsa o la riacutizzazione del *craving*, e anche i fenomeni di misuso dei farmaci assunti (soprattutto di benzodiazepine) devono essere considerati degli indicatori per l'aggiustamento appro-

priato della terapia agonista (con un incremento del dosaggio e della durata di assunzione) anziché di una sua riconsiderazione o abbandono.

Nell'esperienza padovana, in entrambi i gruppi, non si sono rilevati significativi episodi di misuse e/o overdose, a dimostrazione che la terapia agonista è sicura e ben tollerata anche nei contesti carcerari, specie se si utilizzano formulazioni *abuse-deterrent*. In conclusione, l'esperienza condotta all'interno della Casa Circondariale di Padova dimostra che la terapia agonista con buprenorfina/naloxone può essere particolarmente efficace e sicura nei setting carcerari, soprattutto in un'ottica di miglioramento del funzionamento della persona e di facilitazione dei processi di *recovery*.

Efficacia e sicurezza dell'uso della terapia agonista nei consumatori di sostanze autori di reato: le potenzialità dell'uso di buprenorfina/naloxone in carcere

L'efficacia della terapia agonista nei consumatori di sostanze in carcere è ampiamente provata. Uno dei limiti all'implementazione della terapia agonista in carcere è il rischio dello sviluppo di fenomeni di misuse e di diversione che attualmente possono essere favoriti da un inappropriato utilizzo di questa terapia (con somministrazione di bassi dosaggi e per periodi di tempo limitati) e da un incremento dell'uso e dell'abuso di benzodiazepine nella popolazione detenuta (che viene sostenuta anche da un adeguato utilizzo della terapia agonista).

La letteratura e l'esperienza clinica oggi indicano che i farmaci maggiormente abusati in carcere sono gli oppiacei (compresi quelli per il trattamento del dolore), le benzodiazepine, gli stimolanti e gli antipsicotici atipici [75]. A questo proposito l'esperienza clinica suggerisce che i farmaci soggetti a maggior misuse e diversione in carcere sono quelli a rapida azione e a elevata intensità di effetti; questi farmaci sono anche quelli che possono indurre, soprattutto nei contesti carcerari, fenomeni di overdose.

Per le suddette ragioni una delle azioni più importanti per aumentare l'efficacia e la sicurezza della terapia agonista in carcere è gestire nel modo più adeguato il processo di appropriatezza terapeutica tenendo in considerazione, nella prescrizione della terapia agonista, questi tre fattori:

- le caratteristiche farmacologiche del farmaco (in termini farmacocinetici e farmacodinamici),
- il dosaggio e la lunghezza dei trattamenti,
- l'utilizzo di *abuse deterrent formulations*.

In questo senso la gerarchia delle strategie per implementare l'uso efficace e sicuro della terapia agonista in carcere dovrebbe prevedere la combinazione e il bilanciamento, da parte del clinico, delle caratteristiche del paziente (in termini di storia di uso endovenoso di sostanze, di discontrollo degli impulsi e di disturbi comportamentali), dell'uso del farmaco più appropriato in termini di efficacia e di effetti *harmful* e dell'accurato monitoraggio (attraverso la relazione, la valutazione degli outcomes e degli interventi psicosociali associati) [Tabella 11].

In questi termini, un'implementazione della terapia agonista in carcere potrebbe essere perseguita attraverso l'utilizzo di farmaci ad azione agonista parziale in grado di ridurre gli impatti di *harmful* associati a un uso improprio di sostanze e farmaci come le benzodiazepine e/o l'alcol, e l'uso improprio (mi-

Tabella 11. Gerarchia da considerare nella prescrizione della terapia agonista in carcere per prevenire i fenomeni di misuse e diversione (esperienza professionale dell'autore F.A. Nava).

Valutazione delle caratteristiche del paziente (in termini di uso endovenoso di sostanze, disturbi comportamentali, altri farmaci prescritti ecc.)
Scelta del farmaco agonista (preferendo <i>abuse-deterrent formulation</i>) e del regime terapeutico (dosaggio e durata del trattamento)
Uso inappropriato di terapie psicofarmacologiche (es. abuso di benzodiazepine e di psicotici atipici)
Monitoraggio della risposta al trattamento

suso/diversione) attraverso l'utilizzo di formulazioni *abuse-deterrent* come la combinazione buprenorfina/naloxone.

Conclusioni

L'incremento del numero dei consumatori di sostanze in trattamento con una terapia agonista in carcere è una priorità in termini clinici e di sanità pubblica. Fra gli obiettivi principali dell'aumento della terapia agonista in carcere vi sono anche quelli di incrementare il numero e la durata dei trattamenti. In particolare, uno degli obiettivi è quello di utilizzare, all'interno del carcere, dosaggi capaci di bloccare il *craving* e quindi il comportamento appetitivo anche verso il consumo di altre sostanze e benzodiazepine, e di stabilizzare i disturbi comportamentali ed

emozionali che possono favorire gli atti di auto ed etero-aggressività, gli autolesionismi, i suicidi e/o le morti per overdose.

Un altro obiettivo importante all'interno dei contesti carcerari è utilizzare la terapia agonista in termini di misure di riduzione del danno, così come suggerito dall'OMS.

Tali azioni, soprattutto nei contesti penitenziari, devono passare attraverso il controllo dell'astinenza, della prevenzione delle recidive e l'implementazione delle azioni di riduzione del danno, attraverso l'applicazione rigorosa delle evidenze scientifiche e dei principi di appropriatezza prescrittiva (che prendano in considerazione il giusto dosaggio e la durata della terapia) e attraverso un potenziamento della presa in carico tramite la scelta più appropriata del farmaco agonista, nel rispetto del migliore rapporto costo/benefico e del profilo di sicurezza.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano le dott.sse Franca Fazzini, Jessica Lorenzon, Marian-tonietta Milelli, Chiara Pettirossi, Maddalena Rodelli, Livia Zuliani e le infermiere Valentina Grigolin e Annamaria Meneghin per la raccolta dei dati e la dott.ssa Maria Giovanna Belotti per l'analisi dei dati e la revisione del testo. Gli autori ringraziano, infine, i partecipanti italiani allo studio PRIDE.

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Indivior Italia S.r.l.

Conflitti di interesse: Il dott. F. Nava ha ricevuto un grant per la sua collaborazione dall'azienda Indivior. Il dott. G. Padovan dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Lobmaier PP, Kunøe N, Gossop M et al. Naltrexone implants compared to methadone: outcomes six months after prison release. *Eur Addict Res* 2010;16:139-45.
2. WHO. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization: Department of Mental Health, Substance Abuse, World Health Organization, International Narcotics Control Board, United Nations Office on Drugs, and Crime 2009a.
3. Mumola CJ, Karberg JC. Drug use and dependence, State and Federal Prisoners. Washington, DC: Department of Justice, Bureau of Justice Statistics (NCJ 213530) 2004.
4. Beaudette JN, Power J, Stewart LA. National prevalence of mental disorders among incoming federally sentenced men offenders. Research Report, R-357. Correctional Service Canada: Ottawa, ON, Canada, 2015.
5. Rich JD, Boutwell AE, Shiel DC et al. Attitudes and practices regarding the use of methadone in US state and federal prisons. *J Urban Health* 2005;82:411-9.
6. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mental Health Services Administration. Results from the 2012 National survey on drug and health: summary of national finding. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration 2013 [NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795;2013].
7. WHO Regional Office for Europe. Disponibile online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/prisons-and-health> (ultimo accesso 20 ottobre 2016).
8. Tangney JP, Folk JB, Graham DM et al. Changes in inmates' substance use and dependence from pre-incarceration to one year post-release. *J Crim Justice* 2016;46:228-38.
9. Relazione al Parlamento sulle Tossicodipendenze, 2017. Disponibile online: http://www.politicheantidroga.gov.it/media/2153/relazione-al-parlamento_2017.pdf
10. WHO. Clinical guidelines for withdrawal and treatment of drug dependence in closed settings. 2009b. Disponibile online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310652/>
11. Chandler RK, Fletcher BW, Volkow ND. Treating drug abuse and addiction in the criminal justice system: improving public health and safety. *JAMA* 2009;301:183-90.

12. Hedrich D, Alves P, Farrell M et al. The effectiveness of opiate maintenance treatment in prison settings: a systematic review. *Addiction* 2012;107:501-17.
13. Springer SA, Brown SE, Di Paola A, Altice FL. Correlates of retention on extended-release naltrexone among persons living with HIV infection transitioning to the community from the criminal justice system. *Drug Alcohol Depend* 2015;157:158-65.
14. Kreek J, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1450-7.
15. Kopak AM, Hoffmann NG, Proctor SL. Key risk factors for relapse and rearrest among substance use treatment patients involved in the criminal justice system. *Am J Crim Justice* 2016;41:14-30.
16. Kolind T, Duke K. Drug in prisons: exploring use, control, treatment and policy. *Drugs* 2016;23:89-92.
17. Kanato M. Drug use and health among prison inmates. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:252-4.
18. UNODC/WHO. Good governance for prison health in the 21st century. A policy brief on the organization of prison health. 2013.
19. Nunn A, Zaller N, Dickman S et al. Methadone and buprenorphine prescribing and referral practices in US prison systems: results from a nationwide survey. *Drug Alcohol Depend* 2009;105:83-8.
20. Dolan K, Khoei EM, Brentari C, Stevens A. Prisons and drugs: a global review of incarceration, drug use and drug services. Oxford: Beckley Foundation 2007. Disponibile online: <https://kar.kent.ac.uk/13324/>
21. Farahmand P, Modesto-Lowe V, Chaplin MM. Prescribing opioid replacement therapy in U.S. correctional settings. *J Am Acad Psychiatry Law* 2017;45:472-7.
22. Sibbald B. Methadone maintenance expands inside federal prisons. *CMAJ* 2002;167:1154.
23. Commission of the European Communities (CEC). Report from the Commission to the European Parliament and the Council on the implementation of the Council Recommendation of the 18 June 2003 on the prevention and reduction of health-related harm associated with drug dependence. Brussels: Commission of the European Communities 2007.
24. Moeller L, Gatherer A, Jurgens R et al. Health in prison: a WHO guide to the essentials in prison health. Copenhagen: WHO Regional Office Europe, 2007.
25. Stallwitz A, Stover H. The impact of substitution treatment in prisons – a literature review. *Int J Drug Policy* 2007;18:464-74.
26. Zamani S, Farnia M, Torknejad A et al. Patterns of drug use and HIV-related risk behaviors among incarcerated people in a prison in Iran. *J Urban Health* 2010;87:603-16.
27. Coviello DM, Cornish JW, Lynch KG et al. A multisite pilot study of extended-release injectable naltrexone treatment for previously opioid-dependent parolees and probationers. *Subst Abuse* 2012;33:48-59.
28. Gryczynski J, Kinlock TW, Kelly SM et al. Opioid agonist maintenance for probationers: patient-level predictors of treatment retention, drug use, and crime. *Subst Abuse* 2012;33:30-9.
29. Kelly SM, O'Grady KE, Jaffe JH et al. Improvements in outcomes in methadone patients on probation/parole regardless of counseling early in treatment. *J Addict Med* 2013;7:133-8.
30. Lee JD, McDonald R, Grossman E et al. Opioid treatment at release from jail using extended-release naltrexone: a pilot proof-of-concept randomized effectiveness trial. *Addiction* 2015;110:1008-14.
31. Binswanger IA, Stern MF, Deyo RA. Release from prison – a high risk of death for former inmates. *N Engl J Med* 2007;356:157-65.
32. Binswanger IA, Nowels C, Corsi KF et al. Return to drug use and overdose after release from prison: a qualitative study of risk and protective factors. *Addict Sci Clin Pract* 2012;7:3.
33. Sharma A, O'Grady KE, Kelly SO et al. Pharmacotherapy for opioid dependence in jails and prisons: research review update and future directions. *Subst Abuse Rehabil* 2016;7:27-40.
34. WHO/Council of Europe. Strasbourg conclusions on prisons and health. In joint WHO/Council of Europe international expert meeting. Prison health in Europe: missions, roles and responsibilities of international organizations: 2014.
35. Stover H, Michels II. Drug use and opioid substitution treatment for prisoners. *Harm Reduct J* 2010;7:17.
36. WHO/UNODC/UNAIDS. Effectiveness of interventions to address HIV in prisons. In: Evidence for action technical paper. Geneva 2007.
37. Michel L, Lions C, Van Malderen S et al. Insufficient access to harm reduction measures in prisons in 5 countries (PRIDE Europe): a shared European public health concern. *BMC Public Health* 2015;15:1093.
38. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness. *Int J Drug Policy* 2014;25:34-52.
39. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1564-74.
40. Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:641-51.
41. Mason K, Dodd Z, Guyton M et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: a prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy* 2017;47:202-8.
42. Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA et al. High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic. *Int J Drug Policy* 2017;47:196-201.
43. Mazhnaya A, Meteliuk A, Barnard T et al. Implementing and scaling up HCV treatment services for people who inject drugs and other high risk groups in Ukraine: an evaluation of programmatic and treatment outcomes. *Int J Drug Policy* 2017;47:187-95.
44. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addiction* 2012;107:1984-95.

45. EMCDDA. Prison and drugs in Europe: the problems and responses. 2012.
46. Larney S, Dolan K. Increased access to opiate substitution treatment in prisons is needed to ensure equivalence of care. *Aust N Z J Public Health* 2008;32:86-7.
47. Wakeman SE, Rich JD. Addiction treatment within U.S. correctional facilities: bridging the gap between current practice and evidence-based care. *J Addict Dis* 2015;34:220-5.
48. Polonsky M, Azbel L, Wickersham JA et al. Challenges to implementing opiate substitution therapy in Ukrainian prisons: personnel attitudes toward addiction, treatment, and people with HIV/AIDS. *Drug Alcohol Depend* 2015;148:47-55.
49. White N, Ali R, Larance B et al. The extramedical use and diversion of opiate substitution medications and other medications in prison settings in Australia following the introduction of buprenorphine/naloxone film. *Drug Alcohol Rev* 2015 Sep 1. doi: 10.1111/dar.12317.
50. Mjaland K. The paradox of control: an ethnographic analysis of opiate maintenance treatment in a Norwegian prison. *Int J Drug Policy* 2015;26:781-9.
51. Friedmann PD, Hoskinson R, Gordon M et al.; Mat Working Group of CDJ. Medication-assisted treatment in criminal justice agencies affiliated with the criminal justice-drug abuse treatment studies (CJ-DATS): availability, barriers, and intentions. *Subst Abuse* 2012;33:9-18.
52. Springer SA, Bruce RD. A pilot survey of attitudes and knowledge about opiate substitution therapy for HIV-infected prisoners. *J Opioid Manag* 2008;4:81-6.
53. Rich JD, Wakeman SE, Dickman SL. Medicine and the epidemic of incarceration in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:2081-3.
54. Sharma A, Kelly SM, Mitchell SG et al. Update on barriers to pharmacotherapy for opioid use disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:35.
55. Ng S, Macgregor S. Pharmaceutical drug use among police detainees. *Research in Practice* No 23, 2012. Canberra: Australian Institute of Criminology.
56. Matusow H, Dickman SL, Rich JD et al. Medication assisted treatment in US drug courts: results from a nationwide survey of availability, barriers and attitudes. *J Subst Abuse Treat* 2013;44:473-80.
57. van Olphen J, Eliason MJ, Freudenber N, Barnes M. Nowhere to go: how stigma limits the options of female drug users after release from jail. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2009;4:10.
58. Wakeman SE. Using science to battle stigma in addressing the opiate epidemic: opiate agonist therapy saves lives. *Am J Med* 2016;129:455-6.
59. Nurco DN, Hanlon TE, Kinlock TW. Recent research on the relationship between illicit drug use and crime. *Behav Sci & L* 1991; 9:221-42.
60. Binswanger IA, Blatchford PJ, Mueller SR, Stern MF. Mortality after prison release: opioid overdose and other causes of death, risk factors, and time trends from 1999 to 2009. *Ann Intern Med* 2013;159:592-600.
61. Mark TL, Woody GE, Juday T, Kleber HD. The economic costs of heroin addiction in the United States. *Drug Alcohol Depend* 2001;61:195-206.
62. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP et al. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: results at 12 months post-release. *J Subst Abuse Treat* 2009;37:277-85.
63. Genberg BL, Astemborski J, Vlahov D et al. Incarceration and injection drug use in Baltimore, Maryland. *Addiction* 2015;110:1152-9.
64. American Society of Addiction Medicine. Proven clinical and cost effectiveness of medications to treat opioid use disorder. April 2, 2014. Disponibile online: https://www.asam.org/docs/default-source/2015-conference-epk/asam-impact_cce-4-02-14.pdf?sfvrsn=fdb6dc2_4 (ultimo accesso 26 luglio 2017).
65. Legal Action Center: Legality of denying access to medication assisted treatment in the criminal justice system. New York: Legal Action Center, December 1, 2011. Disponibile online: https://lac.org/wp-content/uploads/2014/12/MAT_Report_FINAL_12-1-2011.pdf (ultimo accesso 27 luglio 2017).
66. Levasseur L, Marzo JN, Ross N, Blatier C. Frequency of re-incarcerations in the same detention center: role of substitution therapy. A preliminary retrospective analysis. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:1S14-9.
67. Garcia CA, Correa GC, Viver AD et al. Buprenorphine-naloxone treatment for pre-release opioid-dependent inmates in Puerto Rico. *J Addict Med* 2007;1:126-32.
68. Lee JD, Grossman E, Truncall A et al. Buprenorphine-naloxone maintenance following release from jail. *Subst Abuse* 2012;33:40-7.
69. Magura S, Lee JD, Hershberger J et al. Buprenorphine and methadone maintenance in jail and post-release: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2009;99:222-30.
70. Zaller N, McKenzie M, Friedmann PD et al. Initiation of buprenorphine during incarceration and retention in treatment upon release. *J Subst Abuse Treat* 2013;45:222-6.
71. Gordon MS, Kinlock TW, Schwratz RP et al. A randomized controlled trial of prison-initiated buprenorphine: prison outcomes and community treatment entry. *Drug Alcohol Depend* 2014;142:33-40.
72. Nava FA, Ariano V, Baez A et al. Dati sull'utilizzo della terapia agonista in carcere dei centri del PRIDE Europe. Unpublished data, 2013.
73. Delibera del Direttore Generale dell'Azienda ULSS 16 di Padova n. 1011. Presa d'atto delle procedure per la presa in carico dei detenuti alcol/tossicodipendenti presso gli Istituti Penitenziari, 22 Novembre 2013.
74. Kennedy JA. Mastering the Kennedy Axis V: a new psychiatric assessment of patient functioning. American Psychiatric Pub: Arlington, MA, USA, 2008.
75. Lageder D, Morgillo G, Zuliani L et al. Orientare l'organizzazione dei servizi verso un modello efficace e sicuro di trattamento del dolore con farmaci oppiacei: l'esperienza della Casa di Reclusione di Padova. *Mission (Italian Quarterly Journal of Addiction)* 2018;49:10-5.