

VADEMECUM DI APPROPRIATEZZA D'UTILIZZO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE

(Note 1, 4, 66 di AIFA)

INDICE

1. *Introduzione e finalità del documento (pag.1)*
2. *Definizione di dolore (pag.1)*
3. *I trattamenti farmacologici per il dolore (pag.2)*
 - *dolore lieve-moderato: analgesici non oppioidi (pag.2)*
 - *dolore moderato-severo: politerapia (pag.4)*
 - *trattamento del dolore acuto moderato-severo: analgesici oppioidi (pag.4)*
 - *trattamento del dolore cronico moderato-severo e dolore da cancro: analgesici oppioidi (pag.5)*
 - *trattamento del dolore da cancro (pag.6)*
 - *dolore breakthrough (pag.7)*
 - *adiuvanti analgesici (pag.9)*
4. *Bibliografia (pag.10)*

1. INTRODUZIONE E FINALITÀ DEL DOCUMENTO

Questo documento nasce dall'esigenza di riassumere e rappresentare in modo sintetico e facilmente fruibile le principali classi di farmaci attualmente disponibili per il trattamento del dolore.

2. DEFINIZIONE DI DOLORE

Il dolore rappresenta il motivo più frequente per cui i pazienti si rivolgono al medico.

Il dolore può essere classificato come **acuto** o **cronico**.

Il **dolore acuto**, che generalmente si verifica in risposta a un danno tissutale, deriva dall'attivazione dei recettori periferici per il dolore e può essere distinto in **somatico** (dolore localizzato acuto o sordo) o **viscerale** (dolore profondo e crampiforme).

Il **dolore cronico**, correlato a un danno tissutale continuativo, è un tipo di dolore che persiste (per un periodo > 3 mesi) o è recidivante. Le cause comprendono malattie croniche (neoplasie, artrite, diabete), lesioni (ernia del disco, rottura di legamenti), e molti disturbi con dolore primario (dolore neuropatico, fibromialgia, cefalea cronica); il denominatore comune è la continua stimolazione nocicettiva.

Un trattamento precoce e aggressivo del dolore acuto è sempre preferibile e può limitare o prevenire la sensibilizzazione e il rimodellamento e quindi prevenire lo sviluppo del dolore cronico.

Un particolare tipo di dolore cronico è il **dolore neuropatico**. La più recente definizione di dolore neuropatico formulata dall'International Association for the Study of Pain (IASP) è "dolore che nasce quale diretta conseguenza di lesione o malattia del sistema somatosensoriale".

Discorso a parte va fatto per il **dolore oncologico** caratterizzato da una fisiopatologia mista (nocicettiva-neuropatica) e inserito in un contesto in cui fa parte di un quadro sintomatologico più complesso. Nei pazienti con cancro, soprattutto in quelli in una fase avanzata della malattia, l'obiettivo del trattamento non è più il recupero di un'autosufficienza della disabilità ma solo la riduzione del sintomo per permettere una migliore qualità di vita.

Nell'ambito del dolore oncologico rientra anche il **dolore episodico intenso (breakthrough pain)**; si tratta di un'esacerbazione transitoria del dolore che si ha in aggiunta al dolore persistente controllato.

3. I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER IL DOLORE

➤ DOLORE LIEVE-MODERATO: ANALGESICI NON OPIOIDI

Gli analgesici non oppioidi (paracetamolo e FANS) rappresentano il caposaldo del trattamento del dolore da lieve a moderato.

Il paracetamolo **NON POSSIEDE ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA** o **ANTIAGGREGANTE** e non provoca irritazione gastrica.

L'acido acetil-salicilico possiede un prolungato effetto antiaggregante e aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Tra i FANS rientrano sia gli inibitori non selettivi delle cicloossigenasi sia gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (coxib).

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione e successivi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Alla luce dei dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, **gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica** (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare.

Le diverse raccomandazioni emanate dalle Agenzie Regolatorie, possono riassumersi nella raccomandazione generale **di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2, nel trattamento sintomatico, alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile.**

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale; l'ibuprofene è il meglio tollerato.

La **combinazione di FANS e acido acetilsalicilico** a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria.

Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. In particolare per la **nimesulide è stato riscontrato un rischio epatotossico maggiore rispetto altri FANS** ed è, per questo, controindicata nei pazienti epatopatici e

in quelli con una storia di abuso di alcool. La nimesulide va prescritta esclusivamente per il trattamento di seconda linea ed è indicata soltanto nel trattamento del dolore acuto.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave.

Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave.

Tutti i FANS devono essere usati con cautela nei pazienti affetti da insufficienza renale.

SE UN FANS VIENE UTILIZZATO SOLO PER UN BREVE PERIODO, SONO IMPROBABILI EFFETTI AVVERSI SIGNIFICATIVI, INDIPENDENTEMENTE DAL FARMACO UTILIZZATO.

A tale proposito si ricorda che secondo la NOTA 1 DI AIFA, la prescrizione a carico del SSN di farmaci inibitori di pompa (pantoprazolo, omeprazolo, misoprostolo, lansoprazolo, esomeprazolo) È LIMITATA:

alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in pazienti:

- in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante,
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici,
- età avanzata.

Se la dose iniziale raccomandata offre un'analgesia inadeguata, si somministra una dose più elevata, fino alla dose massima riportata in scheda tecnica. Se l'effetto analgesico rimane inadeguato, il farmaco va sospeso.

Se il dolore non è grave, può essere provato un altro FANS poiché la risposta varia da farmaco a farmaco.

Nella prescrizione di analgesici non oppioidi, si menziona, inoltre l'esistenza della NOTA 66 DI AIFA secondo la quale la prescrizione a carico del SSN, dei farmaci sotto-elencati, è limitata solo a specifiche condizioni patologiche:

INDICAZIONI TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
<ul style="list-style-type: none"> - Artropatie su base connettivtica; - Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria - Dolore neoplastico; - Attacco acuto di gotta. 	Aceclofenac; Celecoxib; Dexibuprofene; Diclofenac; Diclofenac + Misoprostolo; Etoricoxib; Flurbiprofene; Ibuprofene; Indometacina; Ketoprofene; Meloxicam; Nabumetone; Naprossene; Oxaprozina; Piroxicam; Sulindac.
<ul style="list-style-type: none"> - Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte 	Nimesulide

<p>- Trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente.</p>	<p>Ibuprofene/Codeina (associazione fissa)</p>
---	--

L'effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

➤ DOLORE MODERATO-SEVERO: POLITERAPIA

Nella gestione clinica del dolore moderato-severo può essere difficile ottenere un controllo effettivo del dolore stesso usando un solo farmaco (monoterapia). La maggior parte degli analgesici presenta, infatti, limitazioni nel dosaggio massimo, sia per il raggiungimento di un plateau di efficacia, che per problemi di tollerabilità. Inoltre in molti casi il dolore trova un'origine multifattoriale e ciò contribuisce a limitare l'efficacia della monoterapia.

L'utilizzo di analgesici diversi in combinazione consente di aumentare l'efficacia in ragione di **effetti additivi o sinergici**, senza aumento delle dosi dei singoli farmaci e con riduzione degli effetti collaterali correlati.

- La combinazione a dose fissa a base di **ibuprofene/codeina** viene ammessa alla rimborsabilità limitatamente al trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici (Nota 66) ed è autorizzata per la terapia del dolore (L.12/01 e s.m.i.).
- La combinazione **paracetamolo/codeina** è autorizzata per la terapia del dolore (L.12/01 e s.m.i.) per il trattamento del dolore moderato che non risponde ad analgesici non oppioidi utilizzati da soli.

➤ TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO MODERATO-SEVERO: ANALGESICI OPIOIDI

Gli analgesici oppioidi hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore acuto post-operatorio (trattamento condotto in ambiente ospedaliero); in questo caso il dolore deve essere trattato con **farmaci agonisti puri a breve durata d'azione al minimo dosaggio efficace e per un breve periodo di tempo** (3 a 7 giorni).

I pazienti con dolore a causa di un disturbo transitorio acuto (frattura, ustione, chirurgia) devono passare a un farmaco non oppiaceo appena possibile.

La via IM fornisce un effetto analgesico più lungo rispetto alla via EV ma è dolorosa e l'assorbimento può essere irregolare; essa non è raccomandata.

➤ TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO MODERATO-SEVERO E DOLORE DA CANCRO: ANALGESICI OPPIOIDI

Gli analgesici oppioidi hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore da cancro e del dolore di fine vita come parte delle cure palliative.

Il **dolore cronico**, in particolar modo il dolore oncologico, deve essere trattato con oppioidi **con formulazioni a lunga durata d'azione**.

Vi sono poche prove a sostegno della terapia con oppioidi per la gestione a lungo termine del dolore cronico dovuto a disturbi non terminali; in tali pazienti prima di usare gli oppiacei devono essere provate le terapie non oppiacee a basso rischio che comprendono:

- farmaci non oppiacei,
- tecniche di medicina complementare (agopuntura, massaggio, stimolazione elettrica superficiale),
- tecniche cognitivo-comportamentali,
- terapie interventistiche (iniezioni epidurali, iniezioni articolari, blocchi nervosi, ablazione nervosa, stimolazione dei nervi spinali o periferici).

La terapia con oppioidi deve essere considerata un trattamento fallito e deve essere ridotta gradualmente o interrotta se:

- i pazienti hanno un dolore importante persistente nonostante l'aumento delle dosi di oppioidi,
- i pazienti non aderiscono al trattamento,
- la funzione fisica o mentale non migliora.

La somministrazione orale o quella transdermica sono preferibili per un uso prolungato.

La via EV offre l'esordio d'azione più rapido e pertanto la più facile regolazione della dose, ma la durata dell'analgesia è breve.

La dose iniziale è solitamente la dose più bassa disponibile per la formulazione a rilascio immediato ed è aumentata in modo incrementale dalla quantità più piccola possibile fino a quando l'analgesia non è soddisfacente o gli effetti avversi limitano il trattamento.

Nel dolore moderato e transitorio, un oppiaceo può essere somministrato al bisogno. Per un dolore intenso o continuo, le dosi vanno somministrate regolarmente, senza attendere un picco di dolore; dosi supplementari vengono somministrate se necessario quando è in trattamento il dolore causato da cancro.

In un trattamento a lungo termine, la dose efficace di oppiacei può restare costante per lunghi periodi. Alcuni pazienti necessitano di aumenti intermittenti della dose, tipicamente nel contesto di modificazioni fisiche che suggeriscono un aumento del dolore (progressione di una neoplasia). **In questi casi, il timore di assuefazione non deve inibire l'uso corretto, tempestivo e aggressivo, di un oppiaceo.**

La maggior parte dei pazienti che sovradosa o ha depressione respiratoria sta abusando del farmaco (non assumendolo come prescritto) o assumendo alte dosi. Tuttavia, la maggior parte delle overdosi da oppiacei non è intenzionale.

➤ TRATTAMENTO DEL DOLORE DA CANCRO

La strategia terapeutica che rimane tuttora una pietra miliare nel trattamento del dolore da cancro è quella proposta nel 1989 dall'OMS (Analgesic Ladder) che prevede l'utilizzo di FANS e paracetamolo nel dolore lieve, di oppioidi-deboli per il dolore lieve-moderato associati o meno a FANS e paracetamolo, di oppioidi-forti per il dolore moderato-severo associati o meno a FANS e paracetamolo.

Ciò che caratterizza i farmaci utilizzati nel dolore lieve e lieve-moderato è la presenza **dell'effetto-tetto**, cioè di un dosaggio massimale di farmaco oltre il quale peggiora l'indice terapeutico in quanto, in assenza di effetto terapeutico aggiuntivo, aumentano per contro gli effetti collaterali.

I farmaci per il trattamento del dolore da cancro devono essere somministrati:

- ad orari fissi (da associata un'eventuale somministrazione al bisogno),
- per bocca/per via transdermica (in generale utilizzando modalità meno invasive e più accettabili per il paziente),
- considerando una terapia personalizzata (tenendo conto della tipologia di paziente).
-

È estremamente importante tener conto che l'utilizzo schematicamente progressivo dei farmaci per il trattamento del dolore non sempre è la migliore scelta; un paziente con dolore severo non deve necessariamente passare sequenzialmente attraverso "tutti gli scalini".

FANS E PARACETAMOLO	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia; tale somministrazione dovrebbe essere presa in considerazione solo per periodi limitati.
OPPIOIDI (per il trattamento del dolore lieve e moderato)	Per i pazienti con dolore da moderato a severo o per i quali il dolore non è adeguatamente controllato da FANS e paracetamolo si può procedere con l'aggiunta di un oppioide del "II scalino" (es. codeina) somministrato per via orale. Alternativamente un oppioide del "III scalino" (morfina, ossicodone) a basse dosi.
OPPIOIDI (per il trattamento del dolore severo)	Morfina, ossicodone, idromorfone possono essere utilizzati per il dolore moderato-severo. Fentanil e buprenorfina transdermici sono valide alternative agli oppioidi per via orale soprattutto per i pazienti che non riescono a deglutire.

La personalizzazione della dose di oppioidi si ottiene a partire da una dose bassa facendo poi degli ulteriori incrementi fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. Le formulazioni a rilascio immediato sono molto più flessibili delle preparazioni a lunga durata d'azione sia per quanto riguarda il periodo di titolazione della dose sia quando il dolore è scarsamente controllato.

La via sottocutanea è semplice ed efficace per la somministrazione e dovrebbe essere la prima scelta di via alternativa per pazienti che non possono ricevere oppioidi per via orale o transdermica.

Se il paziente non raggiunge un'adeguata analgesia con l'utilizzo di un oppioide del "terzo scalino" potrebbe trarre beneficio da una rotazione ad un oppioide alternativo.

Nella tabella che segue, si riporta il dettaglio di alcune formulazioni utilizzate per il trattamento del dolore da cancro.

ALLEGATO III/BIS SEZIONE D	POSOLOGIA	PRESCRIVIBILITA'
BUPRENORFINA TS	1 CER/7 GIORNI (Busette®) o 1 CER/96 ORE (Transtec®)	<p>RICETTA DEMA</p> <p>Posologia obbligatoria se presente codice TDL nel campo Note.</p> <p>Quantità prescrivibili su ricetta:</p> <p>-In assenza di codice esenzione: Max 2 conf.</p> <p>-Esenzione per patologia: Max 3 conf.</p> <p>-Codice TDL: N. confezioni utili per coprire fino a 30 giorni di terapia.</p>
CODEINA/PARACETAMOLO CPR	A INTERVALLI DI ALMENO 4 ORE (MAX 3 SOMM/DIE) MAX 3 GIORNI DI TERAPIA	
CODEINA/IBUPROFENE CPR	1 CPR/4-6 ORE	
FENTANIL TS	1 CER/72 ORE	
IDROMORFONE CPR	1 CPR/24 ORE	
MORFINA ORALE	FORMULAZIONE RAPIDA: 5-10 MG/ 4 ORE FORMULAZIONE RETARD: 1 CPR/ 12 ORE	
OSSICODONE CPR	1 CPR/12 ORE	
OSSICODONE/PARACETAMOLO CPR	1 CPR/ 6-8 ORE	
OSSICODONE/NALOXONE CPR	1 CPR/12 ORE	
TAPENTADOLO CPR	1 CPR (50-250 MG)/12 ORE	

I dati riportati nella tabella sono indicativi; si rimanda all'RCP del farmaco per tutte le altre informazioni.

➤ DOLORE BREAKTHROUGH

Nella pratica clinica l'approccio terapeutico è basato sull'utilizzo di una dose addizionale di farmaci antidolorifici (rescue dose). Tale dose dovrebbe avere un effetto rapido, una breve durata d'azione, effetti collaterali limitati, facilità di assunzione e costi limitati.

Storicamente l'uso di morfina a rilascio immediato ha rappresentato lo standard terapeutico, ma da studi più recenti emerge che il fentanil, è alternativa soprattutto nelle formulazioni trans-mucosali e intra-nasali.

È importante ricordare che la prescrizione di **formulazioni di fentanil in spray nasale o in pastiglia per mucosa orale** è possibile solo per il trattamento **del dolore episodico intenso** (esacerbazione transitoria del dolore) in adulti che sono **già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico**, cioè stanno già assumendo almeno **60 mg di morfina orale al giorno**, almeno **25 microgrammi di fentanil transdermico per ora**, almeno **30 mg di ossicodone al giorno**, almeno **8 mg di idromorfone orale al giorno** o una dose equianalgetica di un altro oppioide per una settimana o più.

ALLEGATO III/BIS SEZIONE D	FORMULAZIONE	DOSE INIZIALE (µg)	DOSE MAX (µg)	PRESCRIVIBILITA'
FENTANIL A RAPIDO RILASCIO	PASTIGLIE	200	1600	<u>RICETTA DEMA</u> Posologia obbligatoria. Inserire codice TDL nel campo Note. <u>Assunzione massima: 4 dosi al giorno.</u>
	COMPRESSE BUCCALI	100, 200, 400	800	
	COMPRESSE SUBLINGUALI	100	800	
	SPRAY NASALE	100	800	

I dati riportati nella tabella sono indicativi; si rimanda all'RCP del farmaco per tutte le altre informazioni.

Si ricorda che:

- ✓ L'assunzione dei farmaci utilizzati per trattare il dolore breakthrough deve essere immediatamente sospesa se il paziente non manifesta più episodi di dolore intenso;
- ✓ È possibile l'assunzione di massimo 4 dosi al giorno;
- ✓ È importante tener conto del fatto che l'assunzione ripetuta di farmaci contenenti fentanil può portare allo sviluppo di tolleranza e dipendenza fisica;
- ✓ Esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativo associato all'assunzione di fentanil.

➤ ADIUVANTI ANALGESICI

Antiepilettici, antidepressivi e diverse altre classi di farmaci sono sempre più spesso utilizzati come adiuvanti analgesici per alleviare il dolore cronico.

Secondo la **Nota 4 di AIFA**, relativa a **duloxetina, gabapentin, pregabalin**, la prescrizione a carico del SSN delle molecole riportate è limitata ai pazienti con **dolore grave e persistente** dovuto a:

- nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da Herpes zoster,
- neuropatia associata a malattia neoplastica,
- dolore post-ictus o da lesione midollare,
- polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace (gabapentin, pregabalin),
- neuropatia diabetica (**duloxetina, gabapentin, pregabalin**).

- In accordo con le linee guida EFNS (*European Federation of Neurological Societies*), l'efficacia degli antidepressivi triciclici per la cura delle mono, multi e poli- neuropatie dolorose, si è dimostrata lievemente superiore, per cui l'impiego del gabapentin e del pregabalin dovrebbe essere riservato a quei pazienti con controindicazioni agli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e alla carbamazepina o nei quali l'impiego di questi farmaci risulti inefficace.
- L'impiego del gabapentin nel dolore post-ictus o da lesione midollare, secondo le linee guida del NICE sulla sclerosi multipla, è considerato una raccomandazione di Tipo A, insieme alla carbamazepina e agli antidepressivi triciclici, tenendo conto che, al pari degli altri principi attivi, le evidenze su gabapentin sono rappresentate da trial di bassa qualità o studi osservazionali, mentre per il pregabalin sono disponibili trial randomizzati controllati e metanalisi.

Si ricorda che:

la duloxetina è autorizzata soltanto per il trattamento della neuropatia diabetica negli adulti, mentre gabapentin e pregabalin hanno indicazioni meno selettive (dolore neuropatico in generale).

È importante sottolineare che **nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso**. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatologico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni nel tempo.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio
e UOS Terapia del dolore Ospedale SE

Rev. **01** del **02/08/2022**
Rev. **02** del **10/06/2024**

4. BIBLIOGRAFIA

1. *Note 1,4,66 di AIFA*
2. <https://www.aifa.gov.it/-/ultime-notizie-sulla-nimesulide>
3. *Linee Guida Terapia del dolore in oncologia AIOM 2019*
4. <https://www.salute.gov.it/portale/medicinaliStupefacenti/dettaglioContenutiMedicinaliStupefacenti.jsp?lingua=italiano&id=5683&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto>
5. https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/TERAPIA_DEL_DOLORE_E_CURE_PALLIATIVE/normativa_terapia_del_dolore_copi_a.pdf
6. *Legge 15 marzo 2010, n. 38*
7. *Rapporto Osmmed 2020 - L'uso dei farmaci in Italia*
8. *RCP di tutti i farmaci citati*
9. *Comunicazione di sicurezza dell'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)- Uso dei medicinali OPPIOIDI: l'AIFA raccomanda di rispettare le indicazioni autorizzate e di attenersi alle avvertenze riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, con particolare riferimento a FENTANILE e TRAMADOLO - giugno 2020*
10. *G.U. Serie generale n.162 del 29/06/2020*
11. *DM del 29/07/2022 - Inserimento del tramadolo nelle Tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui al DPR 309/90. Informazioni operative.*