

drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. Arch Intern Med 1996; 156: 2321-32.

- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2037-46.
- Silverstein et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A. randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123: 241-9.

- Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-99.
- Yeomans ND et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. N Engl J Med 1998; 338: 719-26.
- Chan FKL et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet 2007; 369: 1621-6.

## NOTA 2 - La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- Cirrosi biliare primitiva
- Colangite sclerosante primitiva
- Colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare
- Calcolosi colesterinica

### Principio attivo:

#### ACIDO CHENOURSO-DESOSSICOLICO

##### Dose/specialità:

- **250 mg 30 cps:** Bilenor

### Principio attivo:

#### ACIDO TAUROURSO-DESOSSICOLICO

##### Dose/specialità:

- **150 mg 20 cps:** Tauro
- **250 mg 20 cps:** Tauro

### Principio attivo:

#### ACIDO URSODESOSSICOLICO

##### Dose/specialità:

- **150 mg 20 cpr:** Ac Ursodesossicolico Merck Generics, Desoxil, Litursol, Urdes, Ursacol, Ursodamor
- 150 mg 20 cps:** Deursil, Fraurs, Ursobil, Ursoflor, Ursolisin
- **225 mg 20 cpr gastrores:** Urdes
- 225 mg 20 cps ril mod:** Deursil Mite, Ursilon Retard
- **250 mg 20 cps:** Ursobil
- **300 mg 20 cpr:** Ac Ursodesossicolico Merck Generics, Ac Ursodesossicolico Ratiopharm, Desoxil, Litoff, Litursol, Urdes, Ursacol, Ursobil, Ursodamor
- 300 mg 20 cps:** Ac Ursodesossicolico Actavis, Ac Ursodesossicolico Angenerico, Ac Ursodesossicolico Doc, Ac Ursodesossicolico Dorom, Ac Ursodesossicolico Eg, Acido Ursodesossicolico Pliva, Ac Ursodesossicolico Teva, Ac Ursodesossicolico Winthrop, Biliepar, Desocol,

Deursil, Fraurs, Ursilon, Ursoflor, Ursolisin

- **450 mg 20 cpr:** Desoxil

**450 mg 20 cpr gastrores:** Urdes

**450 mg 20 cpr ril mod:** Ac Ursodesossicolico Eg, Ac Ursodesossicolico Ratiopharm, Litoff, Ursoflor R

**450 mg 20 cps:** Ac Ursodesossicolico Doc, Ac Ursodesossicolico Winthrop

**450 mg 20 cps ril mod:** Ac Ursodesossicolico Dorom, Acido Ursodesossicolico Pliva, Ac Ursodesossicolico Teva, Deursil, Dissolursil, Litursol, Ursilon Retard, Ursobil Ht, Ursodiol

- **31,7 mg/ml scir 200 ml:** Ursobil

### Background

La presente nota nasce per il fatto che alcuni prodotti a base di acidi biliari riportano "indicazioni minori" quali le "dispepsie biliari". Tali indicazioni, per il carattere indefinito del disturbo, per la sua limitata rilevanza clinica se isolatamente considerato, oltre che per l'assenza di studi adeguati a supporto di tali indicazioni, non possono essere poste a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Pertanto, **sono rimborsate solo le prescrizioni riferite alle situazioni cliniche indicate nella presente Nota.**

### Evidenze disponibili

Le prime tre indicazioni si riferiscono a epatopatie croniche nelle quali modificazioni quali-quantitative della funzione biligenetica hanno un ruolo patogenetico molto importante, determinando alterazioni anatomiche e funzionali del fegato (epatopatie colestatiche). L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche è limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di efficacia terapeutica in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza significativi o, nel caso di malattie prive di altre terapie utili, anche marginali. Tali

evidenze, non univoche ma nettamente prevalenti per la cirrosi biliare primitiva (l'acido ursodesossicolico è stato recentemente approvato per la terapia di questa malattia dalla *Food and Drug Administration*), sono meno chiare ma non inesistenti per le altre epatopatie colestatiche in nota. Le sperimentazioni controllate e randomizzate hanno invece dimostrato che l'acido ursodesossicolico non è efficace nelle epatiti croniche virali, nelle quali non favorisce l'eliminazione dell'RNA del virus C e non migliora le lesioni istologiche.

### Particolari avvertenze

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari è caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, con colecisti funzionante, pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

Nella colelitiasi, la terapia con sali biliari ottiene la dissoluzione dei calcoli solo in una parte dei pazienti, variabile in relazione a fattori diversi (dimensioni dei calcoli, funzionalità della colecisti, ecc.); è seguita frequentemente dalla formazione di nuovi calcoli (50-60% a 5 anni); non trova indicazione nei pazienti con coliche ravvicinate o severe, per i quali è necessaria la colecistectomia. Bisogna anche considerare che l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, è risolutiva e a basso rischio. Si ritiene opportuno limitare l'uso dei sali biliari ai pazienti con caratteristiche definite "ottimali" per la dissoluzione dei calcoli, che raggiunge in questi casi percentuali fra il 48% e il 60%. Le caratteristiche sopra ricordate sono presenti in circa il 15% dei pazienti. La prescrizione di acidi biliari non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia. Il trattamento con acidi biliari **non è rimborsato**

**nei pazienti con epatite cronica virale ed in quelli con coliche ravvicinate o gravi** per i quali è indicata la colecistectomia.

### Bibliografia

- Angelico M, et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow up. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 263-9.
- Bellentani S, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *JHepatol* 1993; 19: 459-64.
- Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449-53.
- Boucher E, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled clinical trial in 8 patients. *Hepatology* 1995; 21: 322-7.
- Colombo C, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind, multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.
- Combes B, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the floric duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 602-5.
- Goulis J, et al. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053-60.
- Lindor KD, Dickson ER. Management of primary biliary cirrhosis. In: *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins 1999; Ch. 25.
- Lindor KD, et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
- May GR, et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 139-48.
- Poupon R, et al. Combined analysis of randomized controlled trial of Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-90.
- Strasberg SM, et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992; 16: 820-39.

### NOTA 3 - La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- Dolore lieve e moderato in corso di patologia neoplastica o degenerativa e sulla base di eventuali disposizioni delle Regioni e delle Province Autonome.

**Principio attivo: TRAMADOLO**

**Via di somministrazione orale**

### Dose/specialità:

- **50 mg 20 cpr eff:** Prontalgin
- **50 mg 20 cpr orodispers:** Traflash
- **50 mg 20 cps:** Contramal, Fortradol, Fraxidol, Prontalgin, Tramadol Angenerico, Tramadol Hexal
- **50 mg 30 cps:** Tramadol Viatris
- **50 mg 30 cps ril mod:** Tradonal
- **100 mg 10 cpr ril mod:** Unitrama
- **100 mg 20 cpr:** Tramadol Hcl Sandoz