

## 案例一

# 從實證醫學討論 Ursodeoxycholic Acid 使用於慢性肝病之爭議

## The Disputes on Ursodeoxycholic Acid for Chronic Liver Diseases

### Evidence-Based Analysis

吳明順 陳杰峰 邱文達

台北醫學大學·市立萬芳醫院

在回顧健保爭議案件過程中發現，Urso(Ursodeoxycholic acid)類藥品之爭議案件，廣布於內科、腸胃內科、消化外科等科別。由於健保藥品給付規定，尚未明確說明 Urso 之適應症，導致審查時容易產生疑義，而各科醫師對該類案件之審議標準，見解亦不一致。

Urso 全名為 ursodeoxycholic acid (UDCA, 熊去氧膽酸)，初期是用於治療膽固醇結石，不過也有些文獻報導，認為可使用於病毒性肝炎及慢性肝病[1][2]，形成各科對 Urso 使用方法，有很大的差異。因此，本文以實證醫學的方式，來比較 Urso 用法的不同觀點。文獻等級分為數種，其中以雙盲隨機對照研究(randomized controlled double blind studies)及統合分析(meta-analysis)的臨床研究模式，較具說服力。實證醫學強調信度、重要性及適用性，也就是說討論此藥物對於病人有沒有效果時，要先從這幾個角度著手分析。在文獻效度評估方式上，以文獻的品質之優劣為依據，可以用 Jadad Quality Score 來評分[3]，主要是看出此研究是不是一個隨機研究、有沒有雙盲(double blind)及治療意圖分析(intention to treat analysis, ITT)，以這三方面來評估。

### 各科審查室專家意見

依據衛署藥輸字第 014170 號許可證所陳述，Urso 之藥理分類為膽石溶解藥物，而其適應症療效只有膽固醇系膽結石之溶解。臨床上，Urso 被廣泛使用，各

科醫師之認定也會有所不同。如表一中，三位內科醫師的建議皆不相同。A 醫師認為 Urso 適用於膽固醇系之結石。B 醫師認為 Urso 用於慢性肝炎的治療，只有少數的文獻報告認為有效[1][3]，但其方法及病人數皆不夠嚴謹，不建議加入使用於慢性肝炎用藥，建議維持目前健保局之使用範圍。C 醫師認為 Urso 於國內外之文獻報告中，均無有效或毒殺肝炎病毒之功效，僅對原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)與膽道阻塞引起之黃疸稍有幫助，故建議規範於此之內。

相形之下，腸胃科醫師建議之 Urso 適應症較多(如表二)。例如 A 醫師認為 Urso 可用於慢性肝炎，文獻指出具有療效，但本劑目前並非健保局核准肝底護劑之使用範圍，應討論是否建請健保局考慮准予使用於慢性肝炎。B 醫師表示，Urso 除 PBC 外並無療效，由此對於 Urso 用於慢性肝炎一事，認為若使用 Urso 時，則不併用保肝劑，應二選一。C 醫師認同藥政處之適應症。D 醫師認為 Urso 目前適用於慢性肝炎，不管是病毒性肝炎或其他肝炎(包括 non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，都沒有足夠證據證實有效，或者是證據不一致，建議只用於 PBC 之個案，或是頂多在 Urso 適應症中，再加入膽道阻塞引起之肝發炎。E 醫師認為除特殊狀況外，應依目前健保局核准之使用範圍給予 Urso。

相對的，外科專家委員認可的使用範圍較廣(如表三)。A 醫師認為凡屬任何原因之阻塞性黃疸(經其他內外科方式治療後需減輕黃疸症狀)，均可建議使

用。B 醫師認為：1.膽固醇結石術後殘留者；2.肝內結石併黃疸者；3.總膽管結石術後殘存結石者；4.PBC 病患均可使用。C 醫師認為：1.肝硬化、慢性肝炎合併黃疸可給付；2.有膽道結石後復發者可使用。D 醫師認為 Urso 可考慮用於 PBC 及 PSC(primary sclerosing cholangitis, 原發性硬化性膽管炎)；此外，也可用於肝臟移植後病患之膽汁淤積。E 醫師贊成使用於有合併膽道阻塞者。F 醫師認為：1.如有肝內結

石術後，因考慮肝內結石，其成因可能為肝管狹窄，膽汁於肝內流通不暢，因此導致肝內結石復發的現象；2.如有長期糖尿病導致之腸胃蠕動不佳，於膽囊結石或膽管結石術後之病患，唯恐日後有膽管系統之平滑肌收縮不良，導致膽汁滯積，此類病變也是適應症；3.如無上述病況，但常復發總膽管結石，可能考慮為膽道收縮不佳、膽汁淤積，亦可考慮使用。

表一：內科專家意見

審查專家	意見
A	健保之藥物使用範圍宜限制在藥政處之適應症範圍內。
B	Urso 用於慢性肝炎的治療，只有少數的文獻報告認為有效，但其方法及病人數皆不夠嚴謹，故不建議加入使用於慢性肝炎用藥，建議維持目前健保局之核准使用範圍給予。
C	Urso 於國內外之文獻報告均無毒殺肝炎病毒之功效，僅對 primary biliary cirrhosis 與膽道阻塞引起之黃疸稍有幫助，故建議規範於此。

表二：腸胃內科專家意見

審查專家	意見
A	Urso 用於慢性肝炎，由國外文獻報告具療效但本劑非健保局核准於肝庇護劑之使用範圍，應予討論是否建請健保局考慮准予使用於慢性肝炎。
B	Urso 用於慢性肝炎，除 PBC 以外並無療效之共識，因此個人以為若使用 URSO 則不併用保肝劑，二選一。
C	宜遵守藥政處規定之適應症。
D	Urso 目前用於慢性肝炎不管是病毒性肝炎或其他肝炎(包括 non-alcoholic steatohepatitis (NASH))，都沒有足夠證實有效，或者是證據沒有維持一致性，建議只用於 primary biliary cirrhosis (PBC)之病例，或是頂多再加入膽道阻塞引起之肝發炎。
E	除特殊狀況外，應依目前健保局核准之使用範圍給予 Urso。

表三：消化外科專家意見

審查專家	意見
A	凡屬任何原因之阻塞性黃疸（經其他內外科方式治療後需減黃疸）建議均可使用。
B	1.膽固醇結石術後殘留者。2.肝內結石併黃疸者。3.總膽管結石術後殘存結石者。4.PBC 病患。
C	1.肝硬化、慢性肝炎合併黃疸可給付。2.有膽道結石後復發者。
D	Urso 可考慮用於 PBC 及 PSC，此外肝臟移植後病患也可用於膽汁淤積的情況。
E	如果有合併膽道阻塞，則贊成使用。
F	1.如有肝內結石術後，因考慮肝內結石，其成因可能為肝管狹窄，膽汁於肝內流通不暢，因此導致肝內結石復發的現象，因此類病患 Urso 是適應症。2.如有長期糖尿病導致之腸胃蠕動不佳，於膽囊結石或膽管結石術後之病患，唯恐日後因膽管系統之平滑肌收縮不良導致之膽汁滯積，如此病變也是適應症。3.如無上述病況，但常復發總膽管結石，可能考慮為膽道收縮不佳、膽汁淤積，亦可考慮使用。

PBC: primary biliary cirrhosis; PSC: primay sclerosing cholangitis

## 以實證醫學角度探討 Urso 使用於 肝功能異常

Urso 的適應症，若以實證醫學的角度來探討，可以由六種病情來分析，分別為 1. 膽固醇系膽結石之溶解、2. PBC、3. PSC、4. 肝內結石、膽結石、膽道結石、手術後合併結石復發者、5. 肝臟移植術後有膽汁淤積的情形者、6. 慢性肝炎合併黃疸時，以及肝硬化合併黃疸者，茲分述如下：

### 一、膽固醇系膽結石之溶解

搜尋時，於資料庫輸入關鍵字 ursodiol, acute cholecystitis, gall stone (limit: RCT 或 meta analysis)，以找出符合這些條件之文獻。

第一篇討論在有 pigment gallstone 時，可以看膽汁整個成份是否有改善[4]。結果指出，若使用 Urso 治療，的確可以減少膽汁結石的形成，不過因為此文的樣本數只有 27 個病人，數量不是很多，但至少是使用隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)的方法所做的研究。此外，本文並非評估其臨床結果，如結石有無復發，而是分析其膽汁的成份，看看當這些膽酸成份改變時，結石會不會改善。總而言之，這篇是在敘述當使用 Urso 時，膽汁裡的成份會有所改變，進而推論膽結石不容易復發，所以它並非真正直接觀察到膽結石減少的臨床現象。

第二篇文獻是敘述膽結石的病人使用短期的 Urso 治療，是否比較不會形成結石[5]。這篇文獻比較特殊的地方，是以超音波及 CFD(computer fluido-dynamic)的工具，可以較精確的檢驗膽汁裡發生的變化，發現結果是有效的。雖然超音波並未明顯看到膽汁的變化，但是以 CFD 的方式，的確可發現 Urso 具療效。此篇為正面看法，認為 Urso 可以讓膽汁的轉換率更升高，表示讓膽汁的溶解度會比較高一點，比較不容易形成結石，不過也沒有正式看到結石減少。

第三篇是持負面看法[6]。這篇文獻病人樣本數比較多，認為若病人有膽結石的症狀(如疼痛)，在病人開刀之前給予 Urso，觀察這對病人的膽結石是

否有幫助。但這篇文獻認為 Urso 對這樣的病人並無療效，也就是說膽結石的病人，若於開刀前使用 Urso，無法減少疼痛的症狀。本文結論為，膽結石患者於開刀前，並不需要補充 Urso，因為這樣除了會增加成本外，並沒有效果。

歸納這三篇文獻，如果不分病人是屬於那一種結石，Urso 可以讓膽汁的溶解度升高，可以讓轉換率升高，但是並不能讓膽結石患者在開刀前得到好處。

### 二、原發性膽汁性肝硬化 (Primary Biliary Cirrhosis, PBC)

搜尋時，於資料庫輸入關鍵字 ursodil, cirrhosis, cholangitis (limit: RCT 或 meta analysis)。茲就搜尋到的文獻，以正負兩面的看法分述如下：

正面看法：1999 年文獻即支持 Urso 在 PBC 上的 cost-effectiveness[7]，當時認為 Urso 對這類病人，確有幫助。另一正面看法為 2006 年一篇長期觀察的統合分析報告，肯定中等劑量 Urso 的療效[8]。一般 Urso 的標準劑量是每天 15mg/kg 以上，高劑量則是每公斤超過 23mg/kg。這篇文獻結果指出，長期使用中等劑量的 Urso，對 PBC 的病人是有效的。

負面看法：2005 年這篇文章收集了 209 位 PBC 病人，長期的 Urso 連續治療，追蹤 12 年，發現並無療效[9]。另一負面看法來自 2007 年 Cochrane Library，也認為是沒有有效的。如果一定要做更好的前瞻性研究，double blind study 是較好的。丹麥也有一份完整的系統性回顧發表[10]，從 863 篇相關文獻當中，選出其中 15 個 RCT 來做分析，希望能夠分析 Urso 在 PBC 的功效。經過分析的結果，發現 Urso 對於 PBC 的死亡率或者是肝移植的比率，皆沒有差異。而且，這個統合分析顯示之前的研究，Urso 的影響之所以會有那麼大的出入，最主要是疾病的嚴重度，還有臨床試驗其間長短的差異所致，其實對於 PBC 病人的皮膚搔癢、疲倦及其他自體免疫的情形，都沒有改善。但是 Urso 看起來可以改善他的生化抽血值，譬如血液中的 bilirubin、腹水的情形以及黃疸的情形。但是這個功效所依據的，只有少數的臨床試驗資料，此外，臨床統計顯示，這樣會增加體重。

### 三、原發性硬化性膽管炎 (Primary Sclerosing Cholangitis, PSC)

在搜尋時於資料庫輸入關鍵字 ursodiol, primary sclerosing cholangitis (limit: RCT 或 meta analysis)。

搜尋到負面看法的文獻：在 2003 年 Cochrane Database 就有一篇文獻回顧，這篇結果認為沒有效[11]，因為 PSC 在台灣非常少見，針對這類的病人花費並不多，且用藥並非每人都有效，故目前國內如果有診斷出這個疾病還是會給予 Urso。另外還有一篇文獻指出，使用 Urso 如果沒效，即使再加上抗生素，還是無法減少因細菌感染而產生膽管炎的機會[12]。2005 年又有一篇，是 Urso 對 PSC 不會產生效果，如果改使用更高劑量，即每天 17-23mg/kg，用了五年後，發現也是沒有效[13]。

### 四、肝內結石、膽結石、膽道結石、手術後合併結石復發者

在搜尋時於資料庫輸入關鍵字 ursodiol, post cholecystectomy, recurrent cholangitis, biliary micro-lithiasis, choledocholithiasis (limit: RCT 或 meta-analysis)。

正面文獻：1990 年這篇是觀察做完內視鏡膽道口的手術，將膽結石拿出來之後，用 Urso 是否可以預防復發性的總膽管結石[14]。此文發現是有效的，惟樣本數只有 46 位病人。另外一篇 1998 年文獻指出[15]，如果使用不同劑量的 Urso 於膽結石的清除之後，持續使用 Urso 是可以有效減少復發的機會。這 30 個病人是做膽汁的溶解治療(dissolution therapy)，目前已經很少使用。文章指出要超過 300 毫克的 Urso，台灣一般一顆是 100 毫克，300 毫克即一天吃三次，這篇結論是有效的[16]。其實不只是腹部的手術，心臟手術之後很多人也會產生膽結石，所以心臟手術之後給予 Urso 可以預防膽結石的療法，也被認為是有效的，不過這也是少數的報導[16]。整體而言，一般的膽結石不一定是膽固醇結石，有些是混合石，有些是感染石，所以用 Urso 來治療，目前還是未被認為是最好的治療方式。

### 五、肝臟移植術後，有膽汁淤積的情形者

文獻認為肝移植後如果有黃疸時，可以用 Urso，如此可以增加膽汁的流通性，尤其是在肝移植手術後，較有幫助[17]。這篇文章的樣本數共 33 人，認為此結論是有效的。肝移植的病人本來就少，有 33 位病人應算不少。Cochrane Review 2005 年有一篇報告[18]，共收集 7 個 randomized trials，335 個肝移植的病人做分析，結果發現 Urso 對病人是安全的，但是 Urso 並不能減少死亡率、罹病率及排斥狀況，所以作者認為，Urso 無法對肝移植病患有關的幫助。

### 六、慢性肝炎合併黃疸、肝硬化合併黃疸者

現在 C 型肝炎的標準治療是注射干擾素，但是有些病人不適合注射干擾素，可能因為年齡、疾病嚴重度，或者無法接受干擾素的副作用，這時我們就會考慮用 Urso 類藥物來治療。一篇文獻發現在 45 個病人中[1]，有比較嚴重的慢性肝病、肝硬化的病人不能使用干擾素，但是改用 Urso，這類的病人是可以接受的，主要是因為口服的關係，如果病人有肝硬化，而使用 Urso 的治療，對病人的肝功能改善比輕微慢性肝炎好，而且長期使用會降低肝發炎的疾病活動性。2005 年也有一篇報導[3]，探討如果不注射干擾素而改用 Urso，可不可以降低 C 型肝炎的壞死和發炎。干擾素對有些病人並不適合，但是 Urso 似乎對慢性 C 型肝炎病人的肝發炎會有改善，所以他們收集了 170 個 C 型肝炎的病人，肝指數超過 1.5 倍，而且有 C 型肝炎病毒的病人，分成三組來測試，總共治療了 24 週，發現使用 Urso 的確可以讓肝發炎的明顯改善。2007 年在 Gut 所發表的一篇關於 Urso 治療慢性 C 型肝炎大規模、多中心的雙盲試驗發現，若每天以 600 毫克的 Urso 治療，可以降低氨基轉換酶(AST, ALT)血中濃度，若增加到每天 900 毫克可進一步降低麩氨醯轉移酶(GGT;  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase)血中濃度，亦即減少膽管的發炎與損傷[19]。另外還有其他研究顯示[20]，對於大腸癌的預防，有一第三期的臨床試驗發現，可以減少大腸息肉的復發。

負面文獻：一篇 Hepatology 上的文章[21]指出，Urso 用於酒精性引起的肝炎及黃疸的病人，並沒有

好處，所以從這個結論來看，對於 C 型肝炎如果已經肝硬化，不適合用干擾素的情況下，可以當成另外一種保肝劑使用。當然以健保給付而言，可以考慮已開保肝劑就不開 Urso，有開 Urso 就不開保肝劑。

綜合以上六大類而言，Urso 使用於肝膽方面，對於膽固醇的結石使用是合理的。對於其他不一定是膽固醇結石者，並沒有很強的證據支持其療效。對於 PBC、PSC 而言，至少以目前的文獻看來是沒有效的。對於慢性 C 型肝炎接近肝硬化者，無法使用干擾素時，可以考慮將 Urso 當作一種保肝劑。但是肝移植後的病人使用 Urso，無法得到明顯的好處。

## 綜合討論

從實證醫學文獻探討可發現，多數文獻研究結果支持 Urso 有助於肝臟生化功能之新陳代謝。但在長期使用之效果及預後上，並無足夠證據支持可有效改善。以此結果來看，Urso 較屬於無法證實療效之藥物。

針對「ursodeoxycholic acid 使用於肝功能異常之爭議」，各科審查室專家之共識，及實證醫學文獻所呈現之結論，正負面的建議均有。目前衛生署藥政處許可之唯一適應症範圍為「膽固醇系膽結石之溶解」，因此若經證實為 pure cholesterol stone 者，應可長期使用，以降低膽固醇結石之復發；但對於其他類膽結石(如：pigment stone)、肝臟移植、慢性肝炎等之使用，則有待商榷。由於健保資源有限，是否開放給付應慎重考量。

以醫學文獻出版之觀點來看，PubMed 上針對 ursodeoxycholic acid 之療效研究，每年都有一百至二百篇之醫學文獻出版，顯示此藥是有效果，但尚未獲致最後定論。另從現況來看，對慢性 B 型、C 型病毒性肝炎的治療而言，若經國內外公認且證實有效之治療藥物，中央健康保險局已有給付；反之，Urso 類藥品之療效並無足夠實證醫學證據支持。爰此，有關得否開放給付慢性 B 型、C 型病毒性肝炎患者使用 Urso 類藥品，應慎重考量；建議在提出更充分透明之本土數據後，宜正式邀請更多

相關人士(stakeholders)討論後決定。惟欲對慢性肝病患者進行本土之實驗，其結果產生，有待長時間觀察。

## 結論

ursodeoxycholic acid 類藥品之療效，從實證醫學證據強度(strength of recommendation)A 至 E 之五級分類來看[22]，係屬於 C 級(poor evidence to support for use)強度，亦即無證據顯示絕對有效，但也無證據顯示有何壞處。目前健保局對 ursodeoxycholic acid 類藥品之規定，僅係給付上之規定，而非醫療之規範，建議此等資訊可提供給民眾作為就醫之參考，以提升民眾自行決定選擇之能力；相對的也提供民眾自費醫療發生爭議案時審議之參考。

有關 ursodeoxycholic acid 類藥品用於肝功能異常之爭議案件審查原則，經由以實證醫學的依據、資源分配的公平性、資源利用之妥善性及倫理、法律各層面的考量建議如下：

1. 依據現行衛生署藥品許可證之適應症，ursodeoxycholic acid 類藥品適用於確定診斷為「膽固醇系膽結石」者。
2. 經由實證醫學的證據及成本效益考量下，確定診斷為膽汁鬱積性肝病(cholestatic liver disease)，如：PBC、PSC 或其他因素導致膽汁鬱積及孩童之先天性膽汁鬱積性肝病者，應可考慮同意給付，但不應與肝庇護劑重複給付。
3. 慢性 C 型病毒性肝炎有肝硬化或黃疸情形，肝功能顯示異常(如：膽紅素值異常升高)，且不適用干擾素治療時，可提供肝庇護劑以外之選擇，但不應與肝庇護劑重複給付。
4. 對於肝臟移植及肝膽結石(除膽固醇系膽結石外)，目前實證醫學尚無足夠證據支持有效，亦未證實有助於預防結石復發及確切之使用期限，於現階段仍不宜同意給付。

## 致謝

本論文能夠順利完成，在研究過程中，承蒙爭審會及與會專家提供相關文獻。亦感謝萬芳醫院實證醫學中心曾珮娟小姐協助，才能順利完稿。藉

此，謹獻上我最真誠的感謝之心。

### 參考文獻

1. Lirussi F, Beccarello A, Bortolato L, et al: Long-term treatment of chronic hepatitis C with ursodeoxycholic acid: influence of HCV genotypes and severity of liver disease. *Liver* 1999;19:381-8.
2. Jadad AR, Carroll D, Carroll D: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. *Control Clin Trials* 1996;17:1-12
3. El-Zayadi AR, Attia M, Badran HM, et al: Non-interferon-based therapy: an option for amelioration of necro-inflammation in hepatitis C patients who cannot afford interferon therapy. *Liver Int* 2005;25:746-51.
4. Sun BJ, Cui NQ, Li DH, et al: Effects of Choleric on Bile Compositions Drained from Patients with Pigment Gallstone. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2006;12:101-6.
5. Guarino MP, Carotti S, Sarzano M, et al: Short-term ursodeoxycholic acid treatment improves gallbladder bile turnover in gallstone patients: a randomized trial. *Neurogastroenterol Motility* 2005;17: 680-6.
6. Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, et al: Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology* 2006;43:1276-83.
7. Pasha T, Heathcote J, Gabriel S, et al: Cost-effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:21-6.
8. Shi J, Wu C, Lin Y, et al: Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1529-38.
9. Chan CW, Gunsar F, Feudjo M, et al: Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:217-26.
10. Gong Y, Huang Z, Christensen E, et al: Ursodeoxycholic Acid for Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Bayesian Approach as Sensitivity Analyses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-9.
11. Chen W: Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Review*, 2003.
12. Färkkilä M, Karvonen AL, Nurmi H, et al: Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2004; 40:1379-86.
13. Olsson R, Boberg K, Schaffalitsky de Muckadell O, et al: High-Dose Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis: A 5-Year Multicenter, Randomized, Controlled Study. *Gastroenterology* 2005; 129:1464-72.
14. Swobodnik W, Janowitz P, Kratzer W, et al: Preventing the recurrence of common bile duct calculi following endoscopic papillotomy with ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol* 1990; 28:621-5.
15. Guma C, Viola L, Thome M, et al: Recurrence of vesicular microlithiasis. Controlled study with different doses of ursodeoxycholic acid. *Medicina (B Aires)* 1998;58: 474-6.
16. Ai T, Azemoto R, Saisho H: Prevention of gallstones by ursodeoxycholic acid after cardiac surgery. *J Gastroenterol* 2003;38:1071-6
17. Söderdahl G, Nowak G, Duraj F, et al: Ursodeoxycholic acid increased bile flow and affects bile composition in the early postoperative phase following liver transplantation. *Transplant Int* 1998: S231-8.
18. Chen W, Glud C: Bile acids for liver-transplanted

- patients. Cochrane Database Syst Rev 2005.
19. Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al: A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:1747-53.
  20. Pelletier G, Roulot D, Davion T, et al: A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice. *Hepatology* 2003;37:887-92.
  21. Alberts DS, Martínez ME, Hess LM, et al: Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:846-53.
  22. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51

