

A primer biliaris cirrhosis (PBC) korai stádiumban történő felismerésének jelentősége a sikeres kezelés tükrében

Dr. Nemesánszky Elemér

Szent János Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Hepatológiai Szakambulancia

Előzmények

A primer biliaris cirrhosis (PBC) közel fél évszázada ismert cholestasissal kísért krónikus májbetegség. Bár a klinikai kép illetve az autoimmun háttér valamint a máj szövettani elváltozásainak jellemzőit Sherlock már 1959-ben leírta (1), ismereteink az etiopathogenesis részletei tekintetében számos helyen még ma is hiányosak.

Nem vitatott, hogy az intrahepatikus epeutak progresszív destrukciójával, az epeszekréció következményes károsodásával, fokozatosan kialakuló fibrotikus átépüléssel kísért kórkép kialakulásában autoimmun kórtényezők van domináló szerepe. A target-folyamatok anatomiai szubsztrátja az epeutak epitelsejtjeinek receptorai. A máj sokirányú tevékenysége közül az extretáló-funkció, az epeszekréció károsodása van előtérben, de a krónikus májlaesión kívül változatos formában számos szerv- illetve szövetkárosodás is társul a klinikai képhez: autoimmun thyreoditis, hypothyreosis, rheumatoid arthritis, vasculitis, scleroderma, Sjögren-szindróma, diabetes mellitus, neuropathia (2, 3)

A betegség tehát nem tekinthető izolált hepatológiai kórképnek, a kórfolyamat az egész szervezetet érinti (3).

A betegség prevalenciájára illetve incidenciájára vonatkozó adatok jelentős „szórást” mutatnak. Az okok között genetikai tényezők, a családi halmozódás, a földrajzi régiók különbözőségei szerepelnek, de a diagnózis buktatói, a korai felismerés elégtelensége miatt az esetek jelentős része nem kerül felismerésre és ilyen módon kezelésre sem.

A legújabb irodalmi adatok szerint a prevalencia az USA-ban: 4o2/millió egyén. Magyarországon minden bizonnyal, több mint 5000 PBC-s beteg van, jelentős részük

felismerése azonban még nem történt meg (3, 4, 5, 6, 7).

Al.: I képes sylimarin kedvező hatásáról is jelentek meg közlemények, de a jelenleg alkalmazott terápiás protokollok egyikének ajánlásában sem szerepel (13).

A többféle gyógyszer közül egyedül az ursodeoxycholsav (UDCA) bizonyult kuratív hatásúnak. Ma a 13 - 15mg/testsúlykg dózisban adott Ursofalk jelenti a szuverén medikációt. A betegek a 250 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulából tartósan 4 – 5 darabot szednek. Az alkalmazási előírat legújabb módosításában az szerepel, hogy a 14±2 mg/ttkg. dózis bevétele napi egy adagban (este) ajánlott. Ez a tény segíti a beteg kooperációját, a gyógyszeresedés folyamatosságára vonatkozó adherenciát, mely tényező fontos a terápia sikere szempontjából.

Az ursodeoxycholsav legfontosabb hatásai:

- nem toxikus hydrophil epesav
- fokozza az epekanalikulusokban az epeszekréciót (cholereticus hatás)

- megváltoztatja az epesav-pool-t
- csökkenti a toxikus, hidrofób epesavak mennyiségét
- immunmoduláló hatása révén csökkenti az apoptosist és fokozza a májsejtek regenerációját

A releváns irodalom arzenáljából csupán néhány nagy tanulmány eredményeit bemutató valamint olyan összefoglaló cikkeket idézünk, amelyek a korai fázisban elkezdett ursodeoxycholsav kezelés kedvező eredményeit diszkutálják (10, 11, 13, 14, 15, 16, 17). Számos adat utal arra, hogy ilyen módon a megbetegedés természetes lefolyása is befolyásolható és a betegek túlélése javítható. Ez a fontos kérdés azonban sokak által még vitatott. Mivel a Cochrain-adatbázis értékelése nem igazolt szignifikáns különbséget, ezen a téren további randomizált, prospektív tanulmányok végzése indokolt (18, 19).

Egyéb terápiás lehetőségeink:

1. UDCA-kezelésre nem jól reagáló betegek esetén budenosid (naponta 9 mg dózisban) vagy azathioprim-budenosid kombináció alkalmazható. A mycophenolat kedvező hatásáról a közelmúltban jelent meg publikáció (20, 21, 22).

A terápia rezisztens esetek hátterében genetikai okok állnak. Poupon és mtsai ezévből publikált adatai a TNF-alpha illetve az epcanaliculusok membránján lévő transzpontergének szerepről szólnak (5).

2. A tünetek kezelésére számos szer használatos.

Pruritus csökkentése a cholestyraminnal, rifampicinnel, opioid-antagonistákkal (naloxonnal, naltrexonnal) lehetséges. Antihisztaminok adásával a testszerte érzett, esetenként kínzó viszketés csupán mítigálható. Phenobarbitál (100-160 mg/die), UV-besugárzás illetve a „pruritogén-faktorok” eliminálását célzó plazmaferezis is a terápiás-arszenál része.

A tartósan fennálló cholestasis miatt károsodik a zsírban oldódó vitaminok felszívódása, ezek szubsztitúciója szükséges. A PBC-s betegek körében gyakoribb az osteoporosis (3, 10, 16, 17, 23, 24, 25, 26).

A gyakorlati betegellátást is érintő újabb tudományos eredmény, hogy a PBC-s betegek

normál értéktartományt meghaladó koleszterin szintjét általában nem indokolt gyógyszeres kezeléssel befolyásolni. Egyre több adat igazolja, hogy az atherogén hatás nem jut érvényre, a PBC-s betegek között sem a coronariasclerosis sem a myocardialis infarctusok incidenciája az átlagpopulációnál nem magasabb. Kísérleti adatokkal alátámasztott érdekes magyarázat, hogy ilyenkor a bilirubin antioxidáns hatása érvényesül (26, 27, 28).

Diagnózis

A kórisme felállítása (nemzetközi konszenzus értelmében) az alábbi paraméterek jelenlétén alapul:

1. Legalább 6 hónapja észlehető cholestasisra utaló kóros enzimaktivitások:

alkalikus foszfatáz (ALP), gamma-glutamil transzferáz (GGT)

1. Antimitokondriális antigén (AMA) pozitivitás >1:40 titerben.

A piruvát dehidrogenáz E2-komponensére reáló AMA a betegek 95%-ban kimutatható.

1. A kórképre jellemző szövettani elváltozás (a májbiopsziás mintában)

Megjegyzendő, hogy a májbiopszia ma már nem tekinthető kötelezően elvégzendő vizsgálatnak. Amennyiben a fent jelzett paraméterekből csak kettő van jelen (pl. nem történt májbiopszia), akkor igen fontos a klinikai jeleknek és a kiegészítő vizsgálatok leleteinek összképe illetve a kóros vizsgálati leletek dinamikájának követése (6, 7).

A májbiopsziával nyert szövettani minta analízise elsősorban a betegség súlyosságának megítéléséhez, a stádium meghatározásához nyújt segítséget.

A PBC progressziója során kialakuló szöveti elváltozások alapján az alábbi 4 stádiumot különböztetjük meg Peter Scheuer 1967-ben közölt javaslata szerint:

1. Florid epeuti (ductalis) laesio
2. Ductalis proliferáció
3. Áthidaló (bridging) fibrosis megjelenése
4. cirrhosis szövettani képe

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a máj anatómiai struktúrájának irreverzibilis torzulása, fokozatos kötőszövetes átépülése (a fibrosis-cirrhosis) csak a PBC előrehaladott eseteiben, azaz a III.-, és IV.- stádiumában figyelhető meg. Bár széleskörűen a fenti kritériumok használatosak, mégis kritikával kell említeni a nevezéktani kategóriákból adódó problémákat. A PBC korai felismerése esetén (Stádium-I-II) ugyanis félreértésre adhat okot, hogy a klinikai diagnosisban a „cirrhosis” szó szerepel. Erre mind a beteg, mind kezelőorvosának figyelmét fel kell hívni (3, 6).

PBC lehetőségét támogatja, ha az immunglobulinok közül az IgM dominancia igazolódik. Az IgM szint fokozódás ténye az AMA-negatív PBC esetén különösen fontos eredmény. PBC-s beteg szérumban egyéb antitestek is jelen lehetnek, pl. atinukleáris antigén (ANA) ill. rheumatoid-faktor illetve simaizomellenes-antigén (SMA).

A klinikai spektrum változatos (sok esetben „szegényes”), kórjelző szimptomák azonban nem ismertek. Mind minden autoimmun hátterű megbetegedés esetén PBC-ben is erős a női dominancia (9:1 arány) (4, 7).

A fáradékonyság és a pruritus a leggyakoribb panasz. Menopausa időszakában lévő nők esetén PBC lehetőségére irányítja figyelmünket (a fáradékonyságon kívül) a testszerte észlelt száraz és viszkető bőr, a sicca-syndroma tünetei (könnny- és nyáltermelés csökkenése), az ALP és GGT aktivitásában progressziót mutató fokozódás, a magasabb koleszterin szint. Sok esetben ezek a korábbi orvosi dokumentációkban már hosszú évekkal a betegség felfedezését megelőzően fellelhetők. A szérumbilirubin szintjének fokozódása, az icterus megjelenése kedvezőtlen prognosztikus jel és általában már az előrehaladott kórfolyamatot jelzi. A túlélés valószínűsége 100 mmol/L feletti bilirubin-szint esetén nem haladja meg a 2 évet, különösen akkor, ha az albumin-szint csökkent és prothrombin érték is kóros (INR>2).

A betegség előfordulhat AMA pozitivitás nélkül és férfiakban is (az esetek < 10 %-a!).

Kórlefolyás

A PBC természetes lefolyására jellemző a lassú progresszió, sokszor két-három évtized alatt kialakuló irreverzibilis fibrotikus-cirrhoticus átépülés, következményes portális hipertenzióval, icterussal, esetenként hepatocellularis carcinomával szövődve.

A korai szakaszban a betegek tünetmentesek vagy a panaszok csak larvált állapotban vannak jelen. A PBC-I-II stádiumának szövettani elváltozásait találóbban jellemzi a korábban használt diagnózis: „krónikus non-suppuratív cholangitis” (7).

A betegség korai felismerésének jelentősége

A PBC (mint mindegyik autoimmun-hátterű megbetegedés) tulajdonképpen nem gyógyítható, de korai stádiumban történt felismerése, adekvát terápia alkalmazása illetve a beteg megfelelő kooperációjával szakambulancián megvalósuló gondozása révén a progresszió (szövödmények kialakulása) meggátolható.

A korai felismerés jelentősége részletesebben az alábbiakban kerül megfogalmazásra:

1. A betegség progressziója meggátolható és/vagy a természetes lefolyás következményeként kialakuló irreverzibilis következmények manifesztálódásai lassíthatók
2. A PBC kezelésének lehetőségei a korai stádiumban igen kedvezőek, ez kiemelendő prognosztikus tényező. A PBC –t kísérő szövödmények (pl.: felszívódási zavarok, osteoporosis) megelőzhetők vagy hatékonyan kezelhetők.
3. A betegek panaszai megszüntethetők vagy csökkenthetők, az életminőség egyértelműen javítható. Irodalmi adatok szerint az ilyen módon gondozásba vett betegek életkilátásai (morbiditási illetve mortalitási mutatói) nem rosszabbak, mint a kontrollcsoport egészséges egyedeié (8, 9, 10).
4. A korai stádiumban elkezdett kezeléssel nagy valószínűséggel elkerülhető, a cirrhosis stádiumában egyedüli kurációt jelentő májtranszplantáció, vagy annak időpontja („a timing”) jelentősen hosszabbítható (8)).

A korai diagnózist támogató klinikai és vizsgálati paraméterek az **1. táblázatban** tanulmányozhatók.

Hangsúlyozni szükséges, hogy a klinikai kép lefolyását csak a beteg gondozása, sorozatos kontrollvizsgálatainak eredményének ismeretében egyéenként lehet megítélni. Egyértelműen állítható, hogy korai felismerés és adekvát kezelés révén a betegek döntő többsége nem kerül a kedvezőtlen prognózist mutató, olyan szimptomákat mutató fázisba, amikor a májtranszplantáció válhat indokolttá. Molekulárbiológiai és genetikai vizsgálatok eredményei magyarázatot adnak a gyors progressziót mutató ún. „terápia-rezistens” esetekre is. Ez csoport nem haladja meg az összes beteg 10%-át. (3, 5).

Differenciál-diagnózis

Krónikus cholestasis szindróma esetén fontos az epeutak vizualizálása, az extrahepatikus elfolyási akadály kizárása. Ennek legjobb és legérzékenyebb módszeres a hasi UH vizsgálat, feltételezve, hogy a vizsgálónak kellő tapasztalata van és a készülék is alkalmas az intra- és extrahepatikus eperendszer megítélésére. A Vater-papilla szűkület, a papillánál elakadt kő, az epeúti stricturák, a pancreas feji részének kompressziójából adódó kórképeket, a daganatok okozta epeelfolyási nehezítettség lehetőségét ki kell zárni.

Kórlefolyását tekintve a primer sclerotizáló cholangitis (PSC) hasonló lehet a PBC-hez. Lényeges különbség, hogy férfiakban gyakrabban fordul elő, nem az AMA, hanem az ANCA pozitív és az ERCP vagy cholangio-MR vizsgálat kimutatja az epeutak jellemző morfológiájú, változatos kaliberingszűkületét. A PSC-hez gyakran társul cholangitis ulcerosa.

Az orvoslás művész színvonalát illetve esetenként jelentős gyakorlati tapasztalatot kíván az autoimmun hepatitis, autoimmun cholangitis illetve az „overlap-szindróma” felismerése

A ritkán előforduló ún. eltűnő kis-epeutak („vanishing bile-duct”) szindróma májbiopszia elvégzését és a májminta adekvát értékelését végző hepatológiai patológiában jártas társat igényel (5, 9, 10, 11).

Egyre gyakrabban találkozunk toxicus cholestaticus kórképekkel (gyógyszerek, drug-ok, táplálékkiegészítők, testépítők, stb.). Ezek általában váratlanul és gyorsan alakulnak ki, időnként extrém kóros eltéréseket okoznak, az egyébként jó általános állapotú (gyakran fiatal) betegekben. A nőbetegekben több hónapig elhúzódó kórképek hasonlíthatnak PBC-re, de ezeket AMA pozitivitás nem kíséri.

A társszakmák képviselőinek (radiológus, bőrgyógyász, onkológus, sebész, patológus, stb.) bevonása sokszor nélkülözhetetlen. Sajnos ma már csak nosztalgiával gondolhatunk a klasszikus konzíliumokra („from bedside to bedside”), csupán a leletek küldözgetése más jelzöt igényelne. A korai diagnózis szempontjából kiemelkedő a háziorvos szerepe és felelőssége. A PBC-s beteg általában ott jelentkezik panaszaival vagy véletlen leletként derül fény a jellemzően kóros májfunkciókra. Nem ritkán a bőrgyógyász szerepe értékelődik fel, akinek pruritusra panaszokodó beteg esetén kell korai stádiumú PBC-re kell gondolni.

Tartósan fennálló cholestasisra utaló klinikai és/vagy vizsgálati lelet esetén a beteget hepatológiai szakambulanciára indokolt irányítani.

A PBC kezelésének, gondozásának lehetőségei és eredményei

Felfedezését követően a PBC gyógyíthatatlan betegségnek számított (1). Kizárólag tüneti szerekkel törekedtek a szimptómák okozta panaszok csökkentésére.

Az ioncserélő gyanta cholestyramint sokáig a pruritus elsőként választandó gyógyszereként

alkalmazták. Használatának korlátait, a beszerzési nehezítettség, a gyógyszer magas ára és hatékony dózis (16-20 g/die) adása során jelentkező mellékhatások (étvágytalanság, émelygés, hasmenés) jelentetik.

Az immunrendszer modulálását, a fáradékonyság csökkentését és a progresszió mértékének csökkenését a szteroidok adásától remélték. Később a kezelési ajánlásokba a szteroid + immunszuppresszív szerek (azathioprim, metothrexat, cyclophosphamid) kombinációi kerültek. Irodalmi adatok szerint ezekkel a gyógyszerekkel inkább az autoimmun hepatitisek illetve az un. overlap-szindrómák eseteiben lehetett (általában átmeneti és mellékhatásokkal kísért) eredményeket elérni, de a PBC természetes lefolyását nem sikerült kedvezően befolyásolni (7, 12).

Bár a májregenerációt elősegítő és bizonyos értelemben az immunrendszert is befolyásolni képes sylimarin kedvező hatásáról is jelentek meg közlemények, de a jelenleg alkalmazott terápiás protokollok egyikének ajánlásában sem szerepel (13).

A többféle gyógyszer közül egyedül az ursodeoxycholsav (UDCA) bizonyult kuratív hatásúnak. Ma a 13 - 15mg/testsúlykg dózisban adott Ursofalk jelenti a szuverén medikációt. A betegek a 250 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulából tartósan 4 – 5 darabot szednek. Az alkalmazási előírat legújabb módosításában az szerepel, hogy a 14 ± 2 mg/ttkg. dózis bevétele napi egy adagban (este) ajánlott. Ez a tény segíti a beteg kooperációját, a gyógyszereszedés folyamatosságára vonatkozó adherenciát, mely tényező fontos a terápia sikere szempontjából.

Az ursodeoxycholsav legfontosabb hatásai:

- nem toxikus hydrophil epesav
- fokozza az epekanalikulusokban az epeszekréciót (cholereticus hatás)
- megváltoztatja az epesav-pool-t

- csökkenti a toxikus, hidrofób epesavak mennyiségét
- immunmoduláló hatása révén csökkenti az apoptosist és fokozza a májsejtek regenerációját

A releváns irodalom arzenáljából csupán néhány nagy tanulmány eredményeit bemutató valamint olyan összefoglaló cikkeket idézünk, amelyek a korai fázisban elkezdett ursodeoxycholsav kezelés kedvező eredményeit diszkutálják (10, 11, 13, 14, 15, 16, 17). Számos adat utal arra, hogy ilyen módon a megbetegedés természetes lefolyása is befolyásolható és a betegek túlélése javítható. Ez a fontos kérdés azonban sokak által még vitatott. Mivel a Cochrain-adatbázis értékelése nem igazolt szignifikáns különbséget, ezen a téren további randomizált, prospektív tanulmányok végzése indokolt (18, 19).

Egyéb terápiás lehetőségeink:

1. UDCA-kezelésre nem jól reagáló betegek esetén budenosid (naponta 9 mg dózisban) vagy azathioprim-budenosid kombináció alkalmazható. A mycophenolat kedvező hatásáról

a közelmúltban jelent meg publikáció (20, 21, 22).

A terápia rezisztens esetek hátterében genetikai okok állnak. Poupon és mtsai ezévből publikált adatai a TNF-alpha illetve az epcanaliculusok membránján lévő transzpontergének szerepről szólnak (5).

2. A tünetek kezelésére számos szer használatos.

Pruritus csökkentése a cholestyraminnal, rifampicinnel, opioid-antagonistákkal (naloxonnal, naltrexonnal) lehetséges. Antihisztaminok adásával a testszerte érzett, esetenként kínzó viszketés csupán mítigálható. Phenobarbitál (100-160 mg/die), UV-besugárzás illetve a „pruritogén-faktorok” eliminálását célzó plazmaferezis is a terápiás-arszenál része.

A tartósan fennálló cholestasis miatt károsodik a zsírban oldódó vitaminok felszívódása, ezek szubsztitúciója szükséges. A PBC-s betegek körében gyakoribb az osteoporosis (3, 10, 16, 17, 23, 24, 25, 26).

A gyakorlati betegellátást is érintő újabb tudományos eredmény, hogy a PBC-s betegek

normál értéktartományt meghaladó koleszterin szintjét általában nem indokolt gyógyszeres kezeléssel befolyásolni. Egyre több adat igazolja, hogy az atherogén hatás nem jut érvényre, a PBC-s betegek között sem a coronariasclerosis sem a myocardialis infarctusok incidenciája az átlagpopulációnál nem magasabb. Kísérleti adatokkal alátámasztott érdekes magyarázat, hogy ilyenkor a bilirubin antioxidáns hatása érvényesül (26, 27, 28).

A PBC kezelésének lehetőségeit a 2. táblázat foglalja össze

Hangsúlyozni szükséges, hogy minden kedvező hatás érvényre jutásának előfeltétele a betegség korai fázisban történő felismerése (29, 30).

Hivatkozások

1. Sherlock S. Primary billiary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). Gastroenterology 1959; 37:574-86.
2. Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, Coppel RL. Recognizing multiple forms

of clinical pictures and pathogenetic factors Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987; 138:3525-31.

1. Neuberger J.: Primary biliary cirrhosis. In. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Eds: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J) Elsevier Publ.2005; pp.622-628.
2. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al: Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004;53:865–870.
3. Poupon R, Ping C, Chretien Y. et al. Genetic factors of susceptibility and severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2009;49:1038-1045
4. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, et al.Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. 2000;119:1631–1636
5. Selmi C, Massimo Z, Gershwin ME, The unfinished business of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008;49:451-460
6. Neuberger, J Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence *Journal of Hepatology* 2003; 39: 142-8.
7. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L. et al.: Primary biliary cirrhosis-autoimmun hepatitis overlap syndrome. Clinical feature and response to therapy. *Hepatology* 2009; 41; 223-225.
8. Pierre-Michel Huet et al: Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology* 2008;135:1552-1560.
9. Pár A. Autoimmune hepatitis *Orv Hetil*. 2007; 25;148:367-368.
10. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013.
1. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000;32:897-900.
2. Corpechot C, Carrat F, Bahr A. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*; 2005;128: 297-303.
3. Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mild-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Amer J Gastroenterol* 2006; 101: 1529-1538.
4. Farkkila M, Rautiainen H, Karkkainen P, et al. Serological markers for monitoring progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver International* 2008; 28: 787-797.
5. Parés A, Caballeria L, Rodés J, Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; 130: 715-720.
6. Glud C., Christensen E.: Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis *EMB Reviews-Cochrane Database* 2006; 4: 136.

1. Gong Y, Huang Z, Christensen E. 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. *Amer J Gastroenterol* 2007; 102: 1799-1807.
2. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000 ;31:318-23.
3. Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol*. 2005 ;39:168-71
4. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009 ;136:1281-7.
1. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008; 48(3):871-7.
24. Szalay F, Marton A, Keresztes K, Hermányi Zs, Kempler P. Neuropathy as an extrahepatic manifestation of chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1998;228:130-132
1. Szalay F. A primer biliaris cirrhosis (PBC) kezelése *Orv Hetil*. 2003;144:1787-1788
26. Solaymani-Dodaran et al.: Primary Biliary Cirrhosis does not raise risk of MI or stroke. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2784-2788
begin_of_the_skype_highlighting 2784-2788 end_of_the_skype_highlighting
27. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. 2000;46:1723-1727.
28. Dudnik LB, Azyzova OA, Solovyova NP, Savchenkova AP. Primary biliary cirrhosis and coronary atherosclerosis: protective antioxidant effect of bilirubin. *Bull Exp Biol Med*. 2008 ;145:18-22.
29. Pár A.: Immunopathogenesisű májbetegségek *Orv Hetil* 2007; 148 Suppl- 1.
30. Selmi C, Gershwin ME, Lindor KD. ET AL: Quality of life and everyday activities in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1836-1843.
31. Paumartner G. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Treat early to slow progression. *J. Hepatol* 2003; 39: 112-114.