

STAND VAN ZAKEN

Pruritus bij leverziekten

PATHOGENESE EN BEHANDELING

Andreas E. Kremer, Lucas Maillette de Buy Wenniger, Ronald P.J. Oude Elferink en Ulrich Beuers

- Jeuk is een belangrijk symptoom van cholestatische lever- en galwegziekten en kan de kwaliteit van leven ernstig verminderen.
- Cholestatische jeuk heeft vaak een piek in de avond en de vroege nacht, concentreert zich meestal in de handpalmen en voetzolen, maar kan ook gegeneraliseerd vóórkomen.
- De pathogenese van cholestatische pruritus is nog niet volledig opgehelderd. Mogelijk spelen galzouten, histamine, progesteron-metabolieten en opioïden een rol. Echter, een relatie met jeukintensiteit is nooit aangetoond.
- Autotaxine, een enzym dat lysosfosfatidezuur produceert, is recent geïdentificeerd als een mogelijk cholestatisch pruritogeen
- De behandeling richt zich op afvoeren van pruritogenen met galzuurbinders (colestyramine), bijsturen van pruritogeenmetabolisme (rifampicine) en beïnvloeden van jeukperceptie in het centraal zenuwstelsel met μ -opioïde-antagonisten of SSRI's.
- Bij ondragelijke therapieresistente jeuk kunnen experimentele behandelingen als uv-lichttherapie of nasobiliaire drainage overwogen worden.

Pruritus kan vóórkomen bij verschillende, vooral cholestatische, leverziekten.¹ Aan de cholestase kunnen verschillende oorzaken ten grondslag liggen. Er kan sprake zijn van een verminderde hepatocellulaire secretie, zoals bij intrahepatische cholestase in de zwangerschap, benigne recidiverende intrahepatische cholestase, progressieve familiale intrahepatische cholestase, toxine- of genesmiddelgeïnduceerde cholestase en chronische infectie door hepatitis B of C. Daarnaast kan de hepatocellulaire secretie falen door intrahepatische galwegschade, zoals bij primaire biliare cirrose, primaire scleroserende cholangitis en aangeboren cholestatische syndromen zoals het alagillesyndroom. Als laatste kan er een obstructie van de intrahepatische of de extrahepatische galwegen zijn, zoals bij steenvorming in de galblaas of de galwegen, primaire scleroserende cholangitis, cholangiocarcinoom, pancreaskoptumor, lymfadenopathie in de leverhilus, portale biliopathie, galwegadenoom of biliare atresie.²

Prevalentie van jeuk De prevalentie van jeuk verschilt per leverziekte. Bij zwangerschapscholestase vormt pruritus een onderdeel van de ziekte definitie en komt hij dus voor bij 100% van de patiënten. Bij aandoeningen van chronische cholestase zoals primaire biliare cirrose en primaire scleroserende cholangitis heeft 25-80% van de patiënten jeuk op het moment van vaststellen van de ziekte. 80% van het totaal aantal patiënten krijgt jeuk gedurende het ziekteproces.³ Bij maligne galwegobstruc-

Tytgat Instituut voor Lever- en Gastrointestinaal

Onderzoek en afd. Maag-, Darm-, Leverziekten,

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Dr. A.E. Kremer en drs. L. Maillette de Buy

Wenniger, arts-onderzoekers;

prof.dr. R.P.J. Oude Elferink,

biochemicus; prof.dr. U. Beuers, mdl-arts.

Contactpersoon: dr. A.E. Kremer

(a.e.kremer@amc.nl).

tie ervaart tot 45% van de patiënten pruritus en bij benigne obstructieve icterus wordt door 16% van de patiënten jeuk gemeld.⁴ Ongeveer 5-15% van de patiënten met chronische hepatitis C-infectie heeft jeuk, terwijl dit vrijwel nooit gezien wordt in het beloop van chronische hepatitis B, non-alcoholische leververvetting of non-alcoholische steatohepatitis.

KLINISCHE PRESENTATIE

Jeuk is voor patiënten met cholestase dikwijls een zeer ernstige klacht met een grote impact op de kwaliteit van leven. De jeuk is soms mild, maar kan bij andere patiënten het dagelijks leven danig verstoren en leiden tot een ernstige ontregeling van het slaapritme, waardoor vermoeidheid, depressie en zelfs suïcidale gedachten kunnen ontstaan. In uitzonderlijke gevallen kan therapieresistente jeuk een valide indicatie zijn voor levertransplantatie, zelfs bij patiënten zonder leverfalen. Cholestatische jeuk vertoont dikwijls een typisch circa-diaans ritme met een piek in de avond en de vroege nacht.² Meestal concentreert de jeuk zich in de handpalmen en voetzolen, maar gegeneraliseerde pruritus komt ook voor.⁵ Krabben geeft nauwelijks verlichting. Anders dan bij jeuk die ontstaat in de huid, is bij cholestatische jeuk de huid niet afwijkend. Door intens krabben kunnen wel secundaire laesies aan de huid ontstaan.

PATHOGENESE VAN PRURITUS BIJ LEVERZIEKTEN

GALZOUTEN HOOGUIT INDIRECTE ROL

Cholestase leidt tot ophoping van verschillende galcomponenten, zoals bilirubine en galzouten, in de circulatie en de weefsels. Het lijkt erop dat dit proces direct of indirect verband houdt met het optreden van jeuk. Het innemen van galzoutpreparaten kan bij patiënten met cholestase de jeuk verergeren,⁶ intradermale injectie van galzouten leidde tot jeuk bij gezonde vrijwilligers,⁷ en de behandeling met galzoutbindende stoffen vermindert de pruritus.⁸ Andere waarnemingen wijzen ook op een rol van opgehoopte galzouten bij het ontstaan van cholestatische jeuk. Zo neemt de pruritus na een ileale-bypassoperatie sterk af,⁹ net als na transcutane,¹⁰ of nasobiliaire galdrainage.¹¹

Deze waarnemingen lijken een causale relatie tussen galzouten en cholestatische jeuk te ondersteunen. Toch is er twijfel over de relatie tussen galzouten en pruritus. Een correlatie tussen de ernst van de jeuk en de concentratie van galzouten in de bloedsomloop, de urine of de huid kon niet worden gevonden,^{3,12} en evenmin een relatie tussen de ernst van de jeuk en de mate van cholestase.¹³ Bij patiënten met primaire biliaire cirrose kan jeuk het eerste symptoom zijn terwijl de galzoutconcentraties dan

vaak nog laag zijn. En juist bij patiënten met terminaal leverfalen, wanneer de galzouten een maximumconcentratie bereiken, verdwijnt de pruritus dikwijls.² Veel patiënten met verhoogde galzoutconcentraties, zoals bij obstructieve cholestase, hebben bovendien nooit jeuk. Vrouwen met intrahepatische cholestase in de zwangerschap hebben per definitie pruritus, maar hun galzouten zijn vaak slechts marginaal verhoogd.¹⁴ Ook bij patiënten met primaire biliaire cirrose en een nasobiliaire drain blijkt er geen verband te zijn tussen galzoutconcentraties en de jeukintensiteit.¹¹

Samenvattend bestaat er geen direct verband tussen de mate van cholestatische jeuk en galzoutconcentraties, en lijkt het erop dat galzouten en galzoutmetabolieten hooguit een indirecte rol spelen in het ontstaan van cholestatische jeuk.

STEROÏDHORMONEN

Verscheidene waarnemingen ondersteunen een moduleerende rol van steroïdhormonen, met name de progestagenen, en hun metabolieten bij hepatogene jeuk.² Na het intradermaal injecteren van pruritogenen krabben vrouwelijke muizen meer dan mannelijke muizen en naar analogie daarvan melden vrouwelijke cholestatische patiënten meer jeuk dan mannen.¹⁵ Progestagenen en hun metabolieten bereiken bij de mens hun hoogste niveau in het derde trimester van de zwangerschap. Dit valt samen met het typische beloop van de door jeuk gekenmerkte zwangerschapscholestase,¹⁴ inclusief de snelle afname van pruritus en cholestase na de bevalling. Bij patiënten met intrahepatische cholestase in de zwangerschap die met ursodeoxycholzuur behandeld worden, valt de afname van de urineconcentratie van dubbelgesulfateerde progesteronmetabolieten samen met de vermindering van de jeuk.¹⁶ Het is dus goed mogelijk dat steroïdhormonen bij patiënten met cholestase de prikkelbaarheid van pruritoceptieve neuronen beïnvloeden.

ENDOGENE OPIOÏDEN

De discussie over een mogelijke rol van endogene opioïden zoals metenkefaline en leu-enkefaline bij cholestatische pruritus speelt al sinds de jaren 80 van de vorige eeuw. Het staat vast dat opiaten bij de mens tot jeuk kunnen leiden.¹⁷ Studies toonden verhoogde concentraties van endogene opioïden in de galwegen van ratten en in het plasma van patiënten met primaire biliaire cirrose en cholestase.^{18,19} Mogelijk is de lever de primaire bron van deze opioïden.²⁰ Het bescheiden jeukremmend effect van μ -opioïdreceptor-antagonisten zoals naloxon en naltrexon is een andere aanwijzing dat het endogene opioïdensysteem bij cholestase ontregeld is.²

Desalniettemin trekken diverse waarnemingen een rol van endogene opioïden als direct pruritogeen in twijfel,

want ook voor deze stoffen is een directe relatie tussen jeuk en plasmaconcentraties nooit gevonden.¹⁹ Patiënten met primaire biliaire cirrose zonder jeuk hebben dezelfde concentraties opioïden als patiënten mét jeuk en de concentraties opioïden lijken beter te correleren met het stadium van de ziekte dan met de pruritus.²¹ Verder was de μ -opioïdactiviteit bij patiënten met zwangerschapsholestase vergelijkbaar met die van zwangeren zonder die aandoening in dezelfde zwangerschapsperiode. Ten slotte werden de pijnonderdrukkende en jeukinduceerende effecten van endogene opioïden initieel toegeschreven aan een inwerking op het centraal zenuwstelsel,²² maar recent bleek in een cholestatisch muismodel dat de pijnonderdrukking juist in de perifere zenuwuiteinden plaatsvindt.²³

Concluderend lijken er bij cholestase duidelijk veranderingen op te treden in het endogene opioïdensysteem, maar is een causale pruritogene rol onwaarschijnlijk.

HISTAMINE

Ook histamine, de belangrijkste signaalstof bij allergische reacties, zou een mogelijk pruritogeen bij cholestase kunnen zijn. De plasmaconcentraties van histamine blijken bij patiënten met cholestase het hoogst te zijn bij diegenen met jeuk.²⁴ Ook in cholestatische diermodellen is de histamineconcentratie verhoogd. Vooral de hydrofobe galzouten zorgen voor degranulatie van mestcellen in vitro en dus voor afgifte van histamine, maar dit gebeurt pas bij veel hogere galzoutconcentraties dan gevonden worden bij patiënten met cholestase.²⁵ De mate van mestcelactivering lijkt bij patiënten met jeuk bovendien niet hoger dan bij patiënten met cholestase zonder jeuk.²¹ Tot slot helpen antihistaminica niet tegen cholestatische pruritus en vertonen patiënten met cholestase en jeuk niet de typische door histamine veroorzaakte erythemateuze huidafwijkingen. Dit suggereert al met al dat histamine geen directe veroorzaker is van cholestatische jeuk.

LYSOFOSFATIDEZUUR BELANGRIJKE ROL

In een recente studie wordt de identificatie beschreven van lysofosfatidezuur als een mogelijk pruritogeen bij patiënten met chronische cholestase.²¹ Van de geteste patiënten bleek de serumconcentratie van lysofosfatidezuur verhoogd bij mensen met jeuk. Bovendien leidt intradermale injectie van lysofosfatidezuur bij muizen tot een dosisafhankelijke verhoogde krabactiviteit.²¹ Autotaxine is het enzym dat lysofosfatidylcholine omzet in lysofosfatidezuur. In het serum van zwangeren met zwangerschapsholestase was de concentratie autotaxine en de enzymatische activiteit ervan sterk verhoogd in vergelijking met zwangere controlepatiënten. Hetzelfde gold voor patiënten met cholestase en jeuk versus patiën-

ten met cholestase zonder jeuk. Anders dan voor de hierboven genoemde speculatieve pruritogenen (galzouten, progestagenen, opioïden) blijkt de autotaxineactiviteit significant te correleren met de subjectieve jeukintensiteit.²¹

Tot slot blijkt een nasobiliaire galdrainage in patiënten met onbehandelbare en ondraaglijke pruritus de autotaxineactiviteit en de jeuk te verminderen, terwijl de autotaxineactiviteit weer verhoogd raakt wanneer de pruritus in de weken na de drainage terugkomt.²¹ Autotaxine en het enzymproduct lysofosfatidezuur lijken centrale spelers in de etiologie van cholestatische jeuk.

BEHANDELING

De therapeutische opties voor patiënten met cholestatische jeuk beperken zich tot enkele evidencebased behandelingen en diverse experimentele benaderingen. Het behandelen van de onderliggende hepatobiliaire ziekte blijft cruciaal om ook de jeuk te verminderen.

De huidige behandelstrategieën zijn gebaseerd op de richtlijnen van European Association for the Study of the Liver (tabel). Bij cholestatische jeuk richten deze zich op 4 doelen:

- het afvoeren van de al dan niet geïdentificeerde prurit-

TABEL Huidige getrapte behandeladviezen voor cholestatische pruritus¹

geneesmiddel (achtereenvolgens)	dosering p.o.*	gradering	
		aanbeveling†	bewijs‡
- ursodeoxycholzuur§	10-15 mg/kg/dag	1	A
1. colestyramine	4-16 g/dag	1	B
2. rifampicine	300-600 mg/dag	1	A
3. naltrexon	50 mg/dag	1	A
4. sertraline	100 mg/dag	2a	B

* Uiteindelijke effectieve dosering, na eventuele oplaaddosis of stapsgewijze opbouw.

† Gradering van aanbeveling: 1: conditie waarvoor bewijs of algemene aanvaarding bestaat dat een behandeling veilig, nuttig en effectief is; 2: conditie waarvoor conflicterend bewijs of een verschil in meningen bestaat voor nut of effectiviteit van de behandeling; 2a: aanwezigheid van bewijs dat neigt naar nut of effectiviteit; 2b: weinig bewijs voor nut of effectiviteit; 3: conditie waarvoor bewijs of algemene aanvaarding bestaat dat een behandeling niet nuttig of effectief is, en in sommige gevallen mogelijk schadelijk kan zijn.

‡ Bewijsgradering: A: meerdere gerandomiseerde klinische studies of meta-analyses; B: gebaseerd op 1 gerandomiseerde studie of op niet-gerandomiseerde studies; C: gebaseerd op de opinie van experts, op casusbeschrijvingen of op onbewezen behandelmores.

§ Dosering en bewijsgraad gelden alleen voor intrahepatische cholestase in de zwangerschap.

ogenen. Dit kan door het onderbreken van de enterohepatische kringloop met niet-gesorbteerde adsorbende stoffen zoals colestyramine, colestipol en colesevalam. Deze stoffen binden galzuren en vele andere amfifiele stoffen en voeren ze af via de ontlasting. Ook kan de enterohepatische kringloop onderbroken worden door nasobiliare of transcutane drainage van de galwegen;

- het bijsturen van het pruritogeenmetabolisme in de lever of de darm met behulp van enzyminducerende stoffen zoals rifampicine;
- het veranderen van de jeukperceptie in het centraal zenuwstelsel, bijvoorbeeld door het moduleren van het endogene opioïdesysteem via μ -opioïde-antagonisten en het moduleren van het serotoninesysteem door SSRI's;
- het verwijderen van potentiële pruritogenen uit de bloedsomloop via bijvoorbeeld anionabsorptie, plasmaferese of extracorporele albuminedialyse.¹

Bij het behandelen van patiënten met cholestatische pruritus wordt de stapsgewijze benadering zoals weergegeven in de tabel aangeraden. Het middel van 1e keus is colestyramine, rifampicine volgt in de 2e fase, naltrexon in de 3e en sertraline kan in 4e aanleg geprobeerd worden. Los daarvan kan bij patiënten met klachten van een droge huid getracht worden om met rehydraterende en mentholhoudende crèmes de jeuk te bestrijden.

Ursodeoxycholzuur Ursodeoxycholzuur vertoont duidelijke anticholestatische effecten en heeft bij adequate dosering een duidelijke plaats in de behandeling van cholestatische ziekten zoals primaire biliare cirrose, primaire scleroserende cholangitis, zwangerschapscholestase, cystische fibrose-geassocieerde leverziekte en erfelijke galsecretiedefecten. Hoewel ursodeoxycholzuur in sommige pediatrie cholestatische ziekten de jeuk zou verminderen, is dit bij patiënten met primaire biliare cirrose of primaire scleroserende cholangitis nooit in gerandomiseerde, gecontroleerde studies aangetoond.² Onder zwangeren met zwangerschapscholestase bleek ursodeoxycholzuur de jeuk te verminderen en de leverenzymen te verbeteren. Patiënten met zwangerschapscholestase die behandeld werden met ursodeoxycholzuur bevielen dichter bij de uitgerekende datum. De behandeling had tevens een gunstig effect op het geboortegewicht van de neonaten.^{14,16,26} Daarom wordt aanbevolen patiënten met zwangerschapscholestase te behandelen met ursodeoxycholzuur 10-15 (tot maximaal 20) mg/kg/dag. In sommige landen wordt aangeraden de bevaling vanaf de 37e zwangerschapswEEK in te leiden.

Adsorbende stoffen In kleine studies gaven behandelingen met de adsorbende stoffen colestyramine en colestipol binnen 2 weken een duidelijke verbetering van cholestatische jeuk.² Daarmee is colestyramine de

1e-keusbehandeling voor patiënten met cholestatische pruritus. De standaarddosering is 4 g 2 dd (1 uur vóór en 1 uur na het ontbijt), en kan zo nodig worden opgehoogd tot 4 g 4 dd. Omdat deze middelen de absorptie van andere stoffen kunnen beïnvloeden, moet eventuele andere orale medicatie minstens 4 uur later worden ingenomen. Bijwerkingen omvatten buikkoliken, een opgeblazen gevoel, diarree, hypertriglyceridemie en soms gastro-intestinale bloedingen na langdurig gebruik. Het nieuwe middel colesevalam heeft een hogere affiniteit voor galzouten, maar bleek niet effectiever in het onderdrukken van pruritus dan een placebo.²⁷

Rifampicine De pregnane-X-receptor(PXR)-agonist rifampicine wordt aanbevolen als 2e-fasetherapie en ontleent zijn jeukonderdrukkende werking waarschijnlijk aan de inductie van hepatocellulaire biotransformatie-enzymen en transportmoleculen. Hiermee zou rifampicine de omzetting of de uitscheiding van potentiële pruritogenen stimuleren. Dit is echter speculatief, aangezien het mechanisme van jeukinductie nog niet is opgelost. Daarnaast zou rifampicine het metabolisme van pruritogenen in de darm kunnen beïnvloeden door een antibiotisch effect op de darmflora. Verschillende gerandomiseerde, placebogecontroleerde trials laten zien dat rifampicine 300-600 mg/dag een effectieve en veilige therapie is voor patiënten met cholestatische pruritus.¹ Wel kan bij 12% van de patiënten na een behandelduur van 4-8 weken hepatotoxiciteit optreden; daarom moeten de transaminasen regelmatig worden gecontroleerd.

μ -opioïde antagonisten De μ -opioïde antagonist naltrexon wordt gezien als een volgende, 3e optie voor therapie bij cholestatische jeuk. Verschillende studies tonen een gematigde jeukonderdrukking bij een dosering van 25-50 mg/dag. Hoewel naltrexon ook bij langdurige behandeling goed wordt verdragen wordt een initiële dosis van 12,5 mg/dag aanbevolen. De dosis kan daarna iedere 3-4 dagen worden verdubbeld tot een maximum van 50 mg/dag, om te voorkómen dat patiënten sterke opioïd-onttrekkingsverschijnselen ervaren gedurende de eerste dagen van behandeling.²⁸ Patiënten moeten duidelijk geïnstrueerd worden over deze mogelijke onttrekkingsverschijnselen. Om te voorkómen dat de jeuk optreedt ondanks goede behandeling, kan het innemen van naltrexon 1 of 2 dagen per week worden overgeslagen. Indien behandeling met 50 mg/dag onvoldoende controle van de jeuk oplevert, kan de dosis op pragmatische basis verder worden opgehoogd, maar de effectiviteit hiervan is nooit in gecontroleerde studies aangetoond. In de 4e therapeutische fase lijkt de SSRI sertraline een gematigde jeukonderdrukkende werking te hebben.¹

Experimentele therapie Wanneer geen van de genoemde medicamenteuze opties voldoende effect sorteert, kan overwogen worden om experimentele therapieën toe te

passen. Voorbeelden hiervan zijn fotherapie op de huid zoals uv A en uv B, witlichttherapie in de ogen, of het gebruik van experimentele geneesmiddelen en invasieve procedures. Een uitgebreide beschrijving van deze mogelijkheden is elders gepubliceerd.³ Als in de toekomst de rol van autotaxine en lyfosofatidezuur verder kan worden ontrafeld, behoort het medicinaal blokkeren van de lyfosofatidezuurreceptor en het remmen van autotaxine misschien ook tot de mogelijkheden.

CONCLUSIE

Wanneer de jeukonderdrukkende therapie succesvol is zal het bij de meeste patiënten nodig zijn die gedurende de gehele episode van de onderliggende leverziekte voort te zetten. Het is wel aan te raden om in ieder geval een poging te doen de antipruritusbehandeling af te bouwen. Het gelijktijdig voorschrijven van verschillende jeukbestrijdende medicamenten is gezien het risico op geneesmiddeleninteracties niet aan te raden.

Belangenconflict: U. Beuers ontving financiële ondersteuning voor het geven van lezingen van Falk Foundation, Gilead, Roche, Schering-Plough en Zambon en ontving financiële ondersteuning voor onderzoek van de Duitse crohn-colitis vereniging, de Noorse stichting voor primair scleroserende cholangitis en Zambon. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

- Jeuk is een ernstig symptoom van cholestatische lever- en galwegziekten. Het kan een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven van de betrokken patiënten.
- Bij de inductie van pruritus spelen galzouten, histamine, progesteron-metabolieten en opioïden mogelijk een rol, maar een relatie van deze factoren met de jeukintensiteit is nooit aangetoond.
- Autotaxine – een enzym dat lyfosofatidezuur produceert – is recent geïdentificeerd als een mogelijk cholestatisch pruritogeen, maar de exacte pathogenese van de jeuk is nog niet opgehelderd.
- De huidige standaard voor behandeling berust op achtereenvolgens binding van galzouten door colestyramine, beïnvloeding van het metabolisme van pruritogenen door rifampicine en beïnvloeding van de jeukperceptie door de opioïde-antagonist naltrexon en de SSRI sertraline.
- Experimentele behandelingen als uv-lichttherapie of nasobiliaire drainage kunnen bij sommige patiënten ondraaglijke jeuk al dan niet tijdelijk verminderen.

Aanvaard op 7 november 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A4045

 [Meer op www.nvtg.nl/klinischepraktijk](http://www.nvtg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237-67.
- 2 Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs.* 2008;68:2163-82.
- 3 Kremer AE, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:89-97.
- 4 McPhedran NT, Henderson RD. Pruritus and jaundice. *Can Med Assoc J.* 1965;92:1258-60.
- 5 Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:643-55.
- 6 Ricci P, Hofmann AF, Hagey LR, Jorgensen RA, Rolland Dickson E, Lindor KD. Adjuvant cholylsarcosine during ursodeoxycholic acid treatment of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1292-5.
- 7 Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. *Arch Dermatol.* 1974;109:678-81.
- 8 Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1966;50:323-32.
- 9 Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R, Loret-de-Mola O, Nahmad M, Burnweit CA. Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg.* 1998;33:220-4.
- 10 Hall RI, Denyer ME, Chapman AH. Percutaneous-endoscopic placement of endoprotheses for relief of jaundice caused by inoperable bile duct strictures. *Surgery.* 1990;107:224-7.
- 11 Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44:280-1.
- 12 Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and topiruritus. *Gastroenterology.* 1977;73:1125-30.
- 13 Swain MG. Pruritus and lethargy in the primary biliary cirrhosis patient. In: J. Neuberger, redacteur. *Primary biliary cirrhosis.* Eastbourne: West End Studios; 1999. p. 75-81.
- 14 Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2049-66.
- 15 Green AD, Young KK, Lehto SG, Smith SB, Mogil JS. Influence of genotype, dose and sex on pruritogen-induced scratching behavior in the mouse. *Pain.* 2006;124:50-8.
- 16 Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology.* 2008;47:544-51.
- 17 Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain.* 1988;33:149-60.

- 18 Swain MG, Rothman RB, Xu H, Vergalla J, Bergasa NV, Jones EA. Endogenous opioids accumulate in plasma in a rat model of acute cholestasis. *Gastroenterology*. 1992;103:630-5.
- 19 Spivey JR, Jorgensen RA, Gores GJ, Lindor KD. Methionine-enkephalin concentrations correlate with stage of disease but not pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:2028-32.
- 20 Bergasa NV, Liao S, Homel P, Ghali V. Hepatic Met-enkephalin immunoreactivity is enhanced in primary biliary cirrhosis. *Liver*. 2002;22:107-13.
- 21 Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*. 2010;139:1008-18.e1.
- 22 Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology*. 1999;29:1003-6.
- 23 Nelson L, Vergnolle N, D'Mello C, Chapman K, Le T, Swain MG. Endogenous opioid-mediated antinociception in cholestatic mice is peripherally, not centrally, mediated. *J Hepatol*. 2006;44:1141-9.
- 24 Gittlen SD, Schulman ES, Maddrey WC. Raised histamine concentrations in chronic cholestatic liver disease. *Gut*. 1990;31:96-9.
- 25 Quist RG, Ton-Nu HT, Lillienau J, Hofmann AF, Barrett KE. Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology*. 1991;101:446-56.
- 26 Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2005;129:894-901.
- 27 Kuiper EM, van Erpecum KJ, Beuers U, et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:1334-40.
- 28 Thornton JR, Losowsky MS. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *BMJ*. 1988;297:1501-4.