

Primaire biliaire cirrose

Edith M.M. Kuiper, Jannie W. den Ouden-Muller en Henk R. van Buuren

- In Nederland zijn er mogelijk enkele duizenden patiënten met primaire biliaire cirrose (PBC), een langzaam progressieve leverziekte die voornamelijk bij vrouwen van middelbare leeftijd voorkomt.
- PBC vertoont de kenmerken van een auto-immuunziekte, maar de precieze pathogenese is nog niet opgehelderd.
- Vermoeidheid en jeuk zijn de meest voorkomende symptomen bij PBC, maar soms hebben patiënten geen symptomen.
- De diagnose 'PBC' berust op afwijkende cholestatische leverenzymwaarden, antistoffen tegen mitochondriën en karakteristieke of compatibele afwijkingen bij leverbiopsie.
- Tegenwoordig wordt de diagnose bij de meeste patiënten in een vroeg stadium gesteld.
- De prognose is goed voor patiënten die behandeld worden met ursodeoxycholzuur in een vroeg stadium van de ziekte.

Primaire biliaire cirrose (PBC) is een relatief zeldzame cholestatische leverziekte, die voor het eerst in 1851 werd beschreven door Addison en Gull.¹ De naamgeving is ongelukkig omdat bij een groot gedeelte van de patiënten geen cirrose voorkomt. Het is echter onwaarschijnlijk dat de naam ooit nog zal veranderen omdat deze wereldwijd ingeburgerd is. PBC is een van de meest voorkomende oorzaken van het zogenoemde 'vanishing bile duct syndrome', dat gekenmerkt wordt door cholestase (galstuwning) als gevolg van destructie en verdwijning van kleine intrahepatische galwegen.

In dit tijdschrift werd voor het laatst in 1978 en 1981 uitgebreid aandacht aan PBC besteed.^{2,3} De ziekte werd beschreven als een langzaam progressieve aandoening met onbekende oorzaak en dodelijke afloop. Voor patiënten met symptomen werd een gemiddelde levensverwachting van 7 jaar genoemd. Een behandeling ontbrak. Anno 2009 is de oorzaak van PBC nog steeds onbekend, maar inmiddels is er wel een effectieve behandeling. In dit artikel besteden wij aandacht aan deze ziekte, omdat nog onvoldoende bekend is dat de prognose sterk verbeterd is.

EPIDEMIOLOGIE

Ongeveer 90% van de patiënten is vrouw.⁴ Verreweg de meeste patiënten zijn tussen de 35 en 65 jaar wanneer de diagnose wordt gesteld. De ziekte komt niet voor bij kinderen of tieners en is zeldzaam bij volwassenen die jonger zijn dan 35 jaar. PBC komt voor bij alle etnische groepen, maar wereldwijd bestaan er grote verschillen in de prevalentie.

In Afrika en India lijkt PBC zeer zeldzaam, terwijl men in landen als Canada en Australië een prevalentie van 22-51

*Erasmus MC, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten,
Rotterdam.*

*Drs. E.M.M. Kuiper,
arts in opleiding tot maag-darm-leverarts;
dr. H.R. van Buuren, maag-darm-leverarts.*

*Sint Franciscus Gasthuis,
afd. Interne Geneeskunde, Rotterdam.*

Drs. J.W. den Ouden-Muller, internist.

*Contactpersoon: dr. H.R. van Buuren
(h.vanbuuren@erasmusmc.nl).*

per miljoen inwoners vond.⁵ Aanzienlijk hogere prevalenties werden gevonden in delen van Spanje (195/miljoen), Finland (292/miljoen) en Groot-Brittannië (251/miljoen). In het noorden van de VS werd de tot dusver hoogste prevalentie vastgesteld: 402 patiënten per miljoen inwoners. Op grond van de betreffende studie werd het jaarlijkse aantal nieuwe gevallen binnen de blanke populatie in de VS geschat op 3500 en het aantal patiënten op 47.000.⁶

De incidentie en prevalentie van PBC in Nederland zijn niet goed bekend. Als men afgaat op bovengenoemde gegevens ligt het aantal patiënten mogelijk tussen de 2000 en 4000. De laatste decennia lijkt de incidentie toe te nemen. Het is onduidelijk of dit berust op een werkelijk vaker vóórkomen van de ziekte; mogelijk dragen een grotere bekendheid van PBC of frequenter uitgevoerd diagnostisch onderzoek hiertoe bij.

PATHOGENESE

Men beschouwt PBC als een auto-immuunziekte op grond van vele klinische, histologische en immunologische bevindingen, zoals het vóórkomen van ziektespecifieke autoantistoffen en een verhoogde incidentie van andere auto-immuunaandoeningen bij deze patiënten, waaronder het syndroom van Sjögren, het CREST-syndroom en coeliakie. Men veronderstelt dat contact met stoffen uit de omgeving of met micro-organismen bij genetisch gepredisponerde personen een voortgaande, inadequate immuunrespons op gang kan brengen die zich richt tegen componenten van het galgangepitheel. Er is een groot aantal potentieel uitlokkende factoren beschreven, zoals bestanddelen van nagellak of sigarettenrook, exogene oestrogenen en infecties met onder andere *Escherichia coli*, *Chlamydia pneumoniae*, *Novosphingobium aromaticivorans*, *Mycobacterium gordonae* en retrovirussen.⁷ Van geen van deze mogelijke 'triggers' is bewezen dat die de oorzaak is.

De verhoogde incidentie van PBC bij eerstegraadsverwanten wijst op een belangrijke genetische component.⁸

Er is een slechts zwak verband met bepaalde HLA-haplotypen, zoals HLA-DR8.

Kenmerkend voor PBC is het vóórkomen van antimitochondriale antistoffen (AMA); die zijn aantoonbaar bij ongeveer 90% van de patiënten. Deze antistoffen komen vrijwel niet bij andere ziekten voor, maar het is onwaarschijnlijk dat ze van direct pathogenetisch belang zijn. AMA zijn gericht tegen antigenen in de binnenmembraan van mitochondriën. De meeste AMA reageren tegen een bepaald onderdeel, de E2-subunit, van het pyruvaatdehydrogenasecomplex (PDC-E2). Dit antigeen wordt herkend door autoreactieve T-cellen die in de lever, vooral rond galductuli, aanwezig zijn.

Het is nog onbekend hoe PDC-E2 en andere mitochondriale antigenen aanleiding geven tot een immunologische reactie met als gevolg beschadiging van cholangiocyten en uiteindelijk het verdwijnen van galwegen. Door de galgangdestructie ontstaat intrahepatische galstuw. Cumulatie van cytotoxische gal leidt tot toename van ontsteking en necrose, waarbij de immunologische afweerreactie wordt versterkt door toegenomen HLA-expressie op hepatocyten.

Hoewel er geen duidelijke aanwijzingen zijn dat veranderingen in de activiteit van verschillende cellulaire biliare transportmechanismen van belang zijn bij het ontstaan van PBC, is een recente bevinding bijzonder interessant. In een diermodel bleek dat een verminderde activiteit van de chloor-bicarbonaattransporter, die de bicarbonaatsecretie in galgangen regelt, gepaard gaat met immunologische en serologische afwijkingen die karakteristiek zijn voor PBC, zoals de vorming van AMA.⁹

Bij histologisch onderzoek kan men in de vroege stadia van de ziekte galwegontsteking vinden in de portale driehoekjes, soms met granulomen en met een variabele toename van lymfocyten en plasmacellen. De uitbreiding van het ontstekingsinfiltraat naar het leverparenchym wisselt. In latere stadia is er een progressieve fibrose en uiteindelijk treedt cirrose op met een sterke vermindering van het aantal galwegen (ductopenie), intrahepatische accumulatie van gal en koperstapeling. Soms wordt uitgesproken ductopenie gevonden zonder ernstige fibrose.¹⁰

UITLEG

- **CREST-syndroom:** Syndroom van subcutane calcinosis, raynaud-fenomeen, oesofageale sclerose, sclerodactylie en teleangiëctasieën.
- **Child-pugh-classificatie:** Hiermee wordt leverinsufficiëntie onderverdeeld in 3 klassen met oplopende ernst, op grond van 5 parameters: laboratoriumwaarden voor bilirubine en albumine, de protrombinetijd en de ernst van eventuele hepatische encefalopathie en ascites.

KLINISCH BEELD EN NATUURLIJK BELOOP

Ruim de helft van de patiënten (50-60%) heeft geen symptomen wanneer de diagnose wordt gesteld.¹¹ De meest voorkomende klachten zijn vermoeidheid en jeuk. Soms hebben patiënten ook gewrichtsklachten, pijn in de leverstreek en droge ogen of een droge mond. Deze laatste symptomen wijzen op het syndroom van Sjögren, dat tegelijkertijd kan voorkomen. Er is geen verband tussen de activiteit of ernst van de ziekte en het optreden en de

ernst van deze klachten. In een vergevorderd stadium kunnen icterus, xanthelasmata, ascites, oedeem, varicesbloedingen, encefalopathie, ondervoeding, vitaminedeficiënties en osteoporotische wervelfracturen voorkomen. Hoewel bij PBC vaak hyperlipoproteïnemie voorkomt, vooral in de vorm van een verhoogde serumcholesterolconcentratie, is een toegenomen risico op hart- en vaatziekten niet duidelijk aangetoond.¹² Hypercholesterolemie hangt voornamelijk samen met een toename van lipoproteïne X, een abnormaal ldl-partikel. De hdl-cholesterolconcentratie is doorgaans normaal of verhoogd. Men heeft bij deze patiënten wel een verhoogde incidentie van hepatocellulair carcinoom beschreven, maar het risico is lager dan bij virale hepatitis.

Het meest gebruikte prognostische hulpmiddel is het mayo-model, waarmee op basis van leeftijd, bilirubine- en albumineconcentratie, protrombinetijd en aanwezigheid van oedeem de overleving kan worden geschat.¹³ Oudere onderzoeken rapporteerden een mediane overleving van 10-16 jaar voor patiënten zonder symptomen en van ongeveer 7 jaar voor patiënten met symptomen.¹⁴ De prognose van de huidige patiënten is veel beter, mogelijk door vroegere detectie en waarschijnlijk ook door effectieve behandeling.

DIAGNOSTIEK

De diagnose 'PBC' moet men vooral overwegen bij vrouwen van middelbare leeftijd met vermoeidheidsklachten, jeuk, anderszins onbegrepen gewrichtsklachten en/of afwijkende levertestuitslagen. Volgens de richtlijnen van de American Association for the Study of Liver Diseases kan men de diagnose met zekerheid stellen bij een AMA-titer van minstens 1:40 en cholestatische levertestafwijkingen waar geen andere duidelijke verklaring voor is. Aanvullend kan men een leverbiopsie overwegen, vooral bij twijfel aan de diagnose, zoals bij een negatieve AMAtestuitslag; die komt voor bij 5% van de PBC-patiënten.¹⁵ De meeste personen met AMA blijken histologische afwijkingen te hebben die passen bij PBC, ook al zijn de leverenzymwaarden niet afwijkend; in dat laatste geval ontwikkelen zich later afwijkende levertestuitslagen.¹⁶ AMA kunnen aangetoond worden met een fluorescentietest en met een anti-M2-ELISA. Bovendien is de IgM-concentratie in serum vrijwel altijd verhoogd. Bij 30% van alle patiënten met PBC worden antinucleaire antistoffen (ANA) gevonden. In het bijzonder de ANA-subtypen anti-Sp100 en anti-Gp210 hebben een hoge specificiteit voor PBC.¹⁷ De bepalingen hiervan, die vooral bij afwezigheid van AMA waardevol kunnen zijn, worden echter veelal niet in Nederlandse laboratoria verricht. Beeldvormend onderzoek brengt geen specifieke afwijkingen aan het licht. Van de patiënten heeft 5-10% ook auto-immuun-

- **Primaire biliaire cirrose is een chronische cholestatische leverziekte die vooral bij vrouwen van middelbare leeftijd wordt gediagnosticeerd.**
- **Patiënten bij wie de diagnose in een vroeg stadium gesteld wordt, hebben een goede prognose wanneer zij behandeld worden met ursodeoxycholzuur.**

hepatitis. Herkenning van dit zogenoemde overlapsyndroom is van groot belang, aangezien behandeling met corticosteroiden de prognose sterk kan verbeteren. Men moet aan auto-immuunhepatitis denken bij verhoogde serumwaarden van de transaminasen (meestal > 5 maal de referentiewaarde), bij aanwezigheid van antistoffen passend bij auto-immuunhepatitis (ANA, anti-gladde spier-antistoffen) en vooral bij een verhoogde serumwaarde van IgG (vaak 1,5-3 maal de referentiewaarde).

BEHANDELING

Hoewel PBC kenmerken heeft van een auto-immuunziekte is het effect van immuunmodulerende middelen teleurstellend. Ursodeoxycholzuur (UDCA) is de enige voor PBC geregistreerde en vrijwel universeel geaccepteerde behandeling sinds het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw. De standaarddosering is 13-15 mg/kg/dag. Er is geen verschil in effectiviteit tussen een- of meerdaagse dosering. UDCA is een hydrofiel galzuur dat van nature bij de mens voorkomt en daarom heeft het middel nauwelijks bijwerkingen.

Het belangrijkste werkingsmechanisme staat niet vast, maar er zijn verschillende potentieel gunstige effecten vastgesteld, zoals immuunmodulerende, cytoprotectieve en anti-apoptotische effecten en afname van de concentratie hydrofobe (toxische) galzuren. Om een effect van een behandeling op het natuurlijk beloop van PBC onomstotelijk te kunnen vaststellen zou men grote, langdurige onderzoeken moeten verrichten, gezien het langzaam progressieve karakter van de ziekte. Omdat de aandoening bovendien relatief zeldzaam is, hebben maar weinig van dergelijke studies plaatsgevonden.

Hoewel er algemene consensus over is dat behandeling leidt tot een significante afname van de biochemische en histologische afwijkingen, is er nog steeds enige discussie over het effect op het beloop van de ziekte. Het aantal patiënten in de gerandomiseerde studies is te klein en de onderlinge verschillen in patiëntenpopulaties, behandelingsduur en dosering zijn te groot om een definitieve uitspraak mogelijk te maken. Meta-analyses hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd.^{18,19} Als we afgaan op de uitkomst van de enige meta-analyse die op individuele

patiëntengegevens gebaseerd is en op de resultaten van verschillende grote cohortstudies, dan is het zeer aannemelijk dat UDCA niet alleen biochemische en histologische afwijkingen vermindert,^{20,21} maar ook de overleving doet toenemen.^{19,22,23}

Meerdere studies hebben aangetoond dat de mate waarin biochemische parameters afwijkend zijn, zowel voor als na behandeling met UDCA gedurende een jaar, een belangrijke prognostische betekenis heeft.^{24,25} Een Nederlandse cohortstudie toonde aan dat de prognose van patiënten met normale bilirubine- en albuminewaarden vergelijkbaar is met die van de algemene Nederlandse bevolking als zij worden behandeld met UDCA. Als de bilirubine- of albuminewaarden abnormaal zijn, is de prognose slechter (figuur). Het normaliseren van deze parameters tijdens behandeling met UDCA gaat gepaard met een verbetering van de prognose. De kwantitatieve biochemische respons op UDCA-behandeling heeft dus een duidelijke prognostische betekenis.²⁶

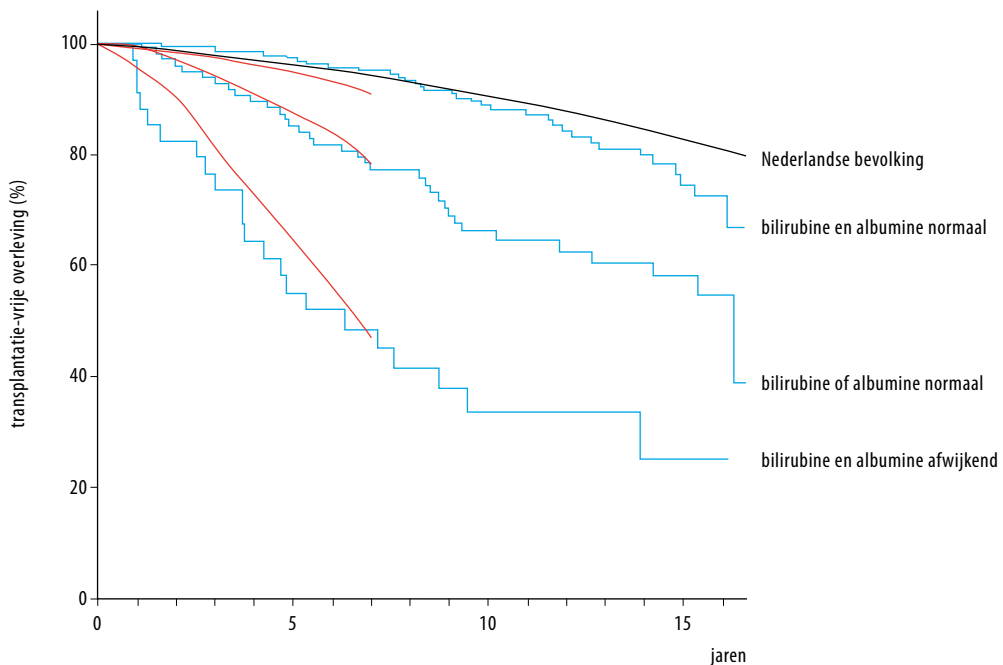
Helaas heeft UDCA geen duidelijk effect op klachten. Voor cholestatische jeuk zijn diverse geneesmiddelen beschikbaar (tabel).^{27,28} Antihistaminica zijn niet effectief. Chronische vermoeidheid vormt een belangrijk klinisch probleem. Deze klacht houdt geen verband met

depressie en behandeling met antidepressiva bleek onwerkzaam.²⁹ Er is verder onderzoek nodig naar de werkzaamheid van modafinil, dat geregistreerd is voor de behandeling van narcolepsie. Behandeling met UDCA verlaagt de cholesterolconcentratie. Bij een blijvend verhoogde cholesterolconcentratie kan men verdere behandeling overwegen, afhankelijk van overige cardiovasculaire risicofactoren.

SURVEILLANCE EN LEVERTRANSPLANTATIE

De American Association for the Study of Liver Diseases adviseert om patiënten met PBC te controleren op hepatocellulair carcinoom als zij cirrose hebben en het risico minstens 1,5% per jaar is. In een recente Nederlandse studie was de jaarlijkse incidentie slechts 0,2% en de 10-jaarsincidentie 1,9%. Volgens nog ongepubliceerde gegevens van deze studie is surveillance mogelijk geïndiceerd bij patiënten die onvoldoende biochemische verbetering vertonen tijdens behandeling met UDCA.

Men moet een levertransplantatie overwegen bij patiënten die het eindstadium van PBC naderen. Teken die hierop wijzen, zijn een child-pugh-score ≥ 7 , ascites en varicesbloedingen of encefalopathie. Na een transplantatie komt de ziekte soms terug, maar dit is zelden een



FIGUUR Kaplan-meier-analyse van de transplantatie-vrije overleving van patiënten met primaire biliaire cirrose vanaf het moment dat behandeling met ursodeoxycholzuur begon.²⁶ De prognose van patiënten met normale bilirubine- en albuminewaarden vóór behandeling is vergelijkbaar met die van de algemene Nederlandse bevolking en significant beter dan voorspeld met de mayo-risicoscore (rode lijn). De prognose van patiënten met abnormale bilirubine- en albuminewaarden vóór behandeling is significant slechter; de waargenomen overleving komt overeen met het beloop zoals voorspeld door de mayo-risicoscore.

TABEL Medicamenteuze behandeling van cholestatische jeuk

geneesmiddel	werkingsmechanisme	dosering	mogelijke bijwerkingen en nadelen
colestyramine	niet-resorbeerbare, anionbindende hars; bindt galzuren en andere mogelijk pruritogene stoffen in de darm	4-16 g/dag, voor of na ontbijt	obstipatie, misselijkheid, vieze smaak, diarree interferentie met resorptie van geneesmiddelen men adviseert een doseringsinterval van minstens 4 h
rifampicine	enzyminducerend middel; bevordert mogelijk metaboliseren en/of excretie van pruritogene stoffen door de lever	150-300 mg/dag; verhogen tot maximaal 10 mg/kg/dag op geleide van klachten	hepatotoxiciteit, hemolytische anemie, trombocytopenie, nierinsufficiëntie oranjerode verkleuring van urine en traanvocht interactie met geneesmiddelen, bijvoorbeeld cumarinen
naltrexon	opiatreceptor-antagonist; verandert jeukperceptie op centraal niveau	eerste 3 dagen 12,5-25 mg/dag, daarna 50 mg/dag	onttrekingsverschijnselen van voorbijgaande aard (algehele malaise, buikkrampen, misselijkheid)
sertraline	serotonine-antagonist; verandert jeukperceptie op centraal niveau	75-100 mg/dag	slapeloosheid, duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn vermindert reactie- en concentratievermogen

groot probleem. De prognose na een transplantatie is goed, met een 5-jaarsoverleving van omstreeks 80%. Gelukkig bereikt slechts een klein percentage van de PBC-patiënten dit eindstadium van hun leverziekte. De overgrote meerderheid heeft vandaag de dag een prognose die vergelijkbaar is met die van de Nederlandse bevolking en zal dus niet aan deze leveraandoening overlijden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 30 juli 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A483

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

LITERATUUR

- Addison T, Gull W. Vitiligoidea – a. Plana; b. Tuberosa. *Guy's Hospital Reports*. 1851;7:265.
- Van Berge Henegouwen GP, Brandt KH, Schalm SW. Huidige inzichten in de behandeling van de primaire biliaire cirrose. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1978;122:548-50.
- Van Berge Henegouwen GP, Meinders AE, Bronkhorst FB, Brandt KH. Een patiënt met primaire biliaire cirrose en vermoedelijk immuuncomplex-pneumonitis. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1981;125:1793-8.
- Hamlyn AN, Macklon AF, James O. Primary biliary cirrhosis: geographical clustering and symptomatic onset seasonality. *Gut*. 1983;24:940-5.
- Lazaridis KN, Talwalkar JA. Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:494-500.
- Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. 2000;119:1631-6.
- Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: Convenient and inconvenient truths. *Hepatology*. 2008;47:737-45.
- Jones DE, Watt FE, Metcalf JV, Bassendine MF, James OF. Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. *J Hepatol*. 1999;30:402-7.
- Salas JT, Banales JM, Sarvide S, Recalde S, Ferrer A, Uriarte I, et al. A2a,b-deficient mice develop antimitochondrial antibodies and other features resembling primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134:1482-93.
- Vlegaar FP, van Buuren HR, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hop WC. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. Dutch Multicentre PBC study group. *Gut*. 2001;49:276-81.
- Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004;53:865-70.
- Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, Kottke BA, Harrison JM, Murtaugh PA, et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk? *Hepatology*. 1992;15:858-62.
- Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989;10:1-7.
- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;335:1570-80.
- Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000;31:1005-13.
- Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, Bennett MK, Bird G, Watson AJ, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1986;6:1279-84.
- Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004;41:677-83.

- 18 Glud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD000551.
- 19 Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997;113:884-90.
- 20 Van Hoogstraten HJ, Hansen BE, van Buuren HR, ten Kate FJ, van Berge-Henegouwen GP, Schalm SW. Prognostic factors and long-term effects of ursodeoxycholic acid on liver biochemical parameters in patients with primary biliary cirrhosis. Dutch Multi-Centre PBC Study Group. *J Hepatol.* 1999;31:256-62.
- 21 Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2000;32:1196-9.
- 22 Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2005;128:297-303.
- 23 Ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. Dutch PBC Study Group. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2044-50.
- 24 Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2006;130:715-20.
- 25 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48:871-7.
- 26 Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2009;136:1281-7.
- 27 Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Puhl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs.* 2008;68:2163-82.
- 28 Wolfhagen FH, Engelkens HJ, van Buuren HR. De pathofysiologie en behandeling van cholestatische jeuk. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1998;142:688-92.
- 29 Van Os E, van den Broek WW, Mulder PG, ter Borg PC, Bruijn JA, van Buuren HR. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2007;46:1099-103.