

R. Thimme<sup>1</sup>  
O.G. Opitz<sup>1</sup>  
W. Kreisel<sup>1</sup>

## Cholestatische Lebererkrankungen: Diagnostik und Therapie der primär biliären Zirrhose

*Cholestatic liver diseases: primary biliary cirrhosis*

### Der konkrete Fall

**Anamnese und klinischer Befund:** Eine 42-jährige Patientin klagt über einen bereits seit einem Jahr bestehenden Juckreiz, der im letzten halben Jahr stark zugenommen hat. Sie fühlt sich zunehmend müde und weniger leistungsfähig und leidet unter Mundtrockenheit. Ernste Vorerkrankungen bestehen nicht, Medikamente nimmt sie nicht ein. Es fallen ein leicht gelbliches Hautkolorit, ein diskreter Sklerenikterus sowie Xanthelasmae auf. An Armen und Stamm finden sich zahlreiche, teils bereits vernarbte Kratzspuren. Herz und Lunge sind unauffällig, die Leber palpatorisch konsistenzvermehrt aber nicht vergrößert, die Milz nicht tastbar. Der Blutdruck misst 130/80 mmHg.

**Untersuchungen:** Laborchemisch fanden sich folgende Werte: GOT 55 U/l, GPT 64 U/l, alkalische Phosphatase 830 U/l,  $\gamma$ GT 380 U/l, Bilirubin 3,5 mg/dl. Serum-Cholesterin 310 mg/dl. In der Eiweißelektrophorese fiel eine Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline auf, IgG und IgA waren normal, IgM erhöht. AMA M2 waren stark positiv, ANA negativ, SMA negativ, die sonstigen Laborwerte unauffällig. Die Sonographie des Abdomens ergab eine inhomogene Leberinnenstruktur, keine abgrenzbaren Raumforderungen der Leber, die Milz war gering vergrößert. Die sonstigen Befunde waren unauffällig. In der Leberhistologie zeigten sich duktile Proliferationen, Gallengangsdestruktionen und Fibrose.

**Diagnose, Therapie und Verlauf:** Es wurde eine primär biliäre Zirrhose Stadium 3 diagnostiziert. Behandelt wurde mit 4 x 250 mg Ursodeoxycholsäure pro Tag. Die Laborwerte nach 3 Monaten Therapie waren: GOT 40 U/l, GPT 48 U/l, alkalische Phosphatase 720 U/l,  $\gamma$ GT 310 U/l, Bilirubin 2,3 mg/dl. Der Juckreiz hatte sich leicht gebessert. In den folgenden 12 Monaten kam es zu keiner Normalisierung der Transaminasen und des Bilirubins, Juckreiz blieb konstant. Im weiteren Verlauf stiegen Serumenzyme und Bilirubin wieder an. Die Patientin wird zur Lebertransplantation vorbereitet.

### Cholestatische Lebererkrankungen

Zu den autoimmunen cholestatischen Lebererkrankungen werden die primär biliäre Zirrhose (PBC), die Autoimmunchoolangitis (= AMA-negative PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) gezählt. Überlappungssyndrome weisen sowohl Charakteristika von cholestatischen Lebererkrankungen als auch einer Autoimmunhepatitis auf. Die autoimmunvermittelten cholestatischen Lebererkrankungen müssen von Cholestasen anderer Ursachen abgegrenzt werden (**Tab. 1**).

### Primär biliäre Zirrhose

Die PBC ist eine chronisch-destruierende nicht eitrig-cholangitis der intrahepatischen Gallengänge. Mit fortschreitender Erkrankung entwickelt sich eine Leberzirrhose. Die PBC tritt in mehr als 90% der Fälle bei Frauen auf. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40 und 60sten Lebensjahr, die Prävalenz bei 40–150 Fälle/ 1 Mio. Einwohner.

### Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der PBC ist nicht bekannt. Eine genetische Prädisposition scheint zu existieren, auch wenn keine eindeutige HLA (Humanes Leukozyten Antigen)-Assoziation nachgewiesen werden konnte. Eine schwache Assoziation konnte u.a. mit dem Haplotypen HLA-DR8 nachgewiesen werden (29). Klinische Beobachtungen und serologische Studien legten die Existenz eines bakteriellen Triggers nahe (z.B. E. coli-Varianten, Yersinien, atypische Mykobakterien oder Chlamydien), ein mikrobiologisches Agens wurde allerdings bisher nicht identifiziert. Diskutiert werden außerdem Umwelteinflüsse, Medikamente, Virusinfektionen und ein fetaler Microchimärismus (PBC-Patientinnen mit fetalen männlichen Zellen in der Leber) (23).

### Institut

Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Innere Medizin II  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dres. h.c. H. E. Blum), Medizinische Universitätsklinik Freiburg

### Korrespondenz

Prof. Dr. med. W. Kreisel · Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik ·  
Hugstetter Str. 55 · 79106 Freiburg · Tel.: 0761-2703401 · Fax: 0761-2703259 ·  
E-Mail: kreisel@med1.ukl.uni-freiburg.de

eingereicht: 1.7.2002 · akzeptiert: 14.8.2002

### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 1823–1826 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Differentialdiagnose cholestatischer Lebererkrankungen (Auswahl).

<b>Obstruktive Cholestase: extrahepatisch/intrahepatisch</b>
Choledocholithiasis
Pankreaskarzinom, Cholangiokarzinom, Lymphome
<b>Cholangitis</b>
Gallengangstrikturen
<b>Nicht-obstruktive Cholestase</b>
Medikamente, Drogen, Toxine
<b>Virale Hepatitis, Autoimmunhepatitis</b>
Zirrhosen unabhängig von der Ätiologie
<b>Infiltrative Prozesse (Malignome, Granulome)</b>
Bakterielle Infektionen (Sepsis, Cholangitis)
<b>Schwangerschaftscholestase</b>
Familiäre progressive intrahepatische Cholestasen (z. B. Dubin-Johnson-Syndrom)
<b>Genetisch bedingte Stoffwechselstörungen (z. B. zystische Fibrose, Speicherkrankheiten)</b>
Leberbeteiligung bei Graft-versus-Host-Erkrankung
<b>Vaskuläre Störungen (z. B. Budd-Chiari-Syndrom, „Veno-occlusive disease“)</b>
Primär biliäre Zirrhose
Primär sklerosierende Cholangitis

Bei mehr als 90% der Patienten finden sich antimitochondriale Antikörper (AMA). Sie können aufgrund der jeweiligen Zielantigene in M2, M4, M8 und M9 Antikörper unterteilt werden. Klinische Bedeutung hat der antimitochondriale Antikörper M2 erlangt, der gegen die E2-Komponente des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes (PDC) gerichtet ist (3, 23). Inwieweit AMA bei der Pathogenese der PBC tatsächlich eine Rolle spielen, ist nicht geklärt. Denkbar ist, dass sie lediglich ein Epiphänomen darstellen (30). Zelluläre, T-Zell-vermittelte Immunreaktionen haben bei der Pathogenese der PBC wahrscheinlich eine größere Bedeutung als Antikörper, so wird v.a. der Gallengangsinfiltration durch PDC-E2 spezifische CD4+ und CD8+T-Lymphozyten eine wesentliche Rolle zugeschrieben. Diese spezifischen T-Zellen sind im Vergleich zum peripheren Blut in der Leber angereichert (17, 18, 35).

### Klinik

Mehr als 60% der Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch. Die typischen Manifestationen der PBC sind in Tab. 2 zusammengefasst. Die ersten Symptome sind häufig uncharakteristisch, wie Müdigkeit und reduzierte Leistungsfähigkeit (11). Bei ca. 20–30% der Patienten beginnt die Erkrankung mit Pruritus, der typischerweise nachts auftritt und zu Schlafstörungen und emotionalen Veränderungen führen kann (16, 23). Ein Ikterus ist erst ein spätes Symptom. Die Prävalenz und die Pathogenese der PBC-assoziierten Osteoporose sind unbekannt. Sie wird häufig vor der PBC diagnostiziert. Bei Patienten mit Osteoporose und erhöhter alkalischer Phosphatase sollte daher stets an eine PBC gedacht werden. Frakturen betreffen am häufigsten die Wirbelsäule und die Rippen. Xanthome treten überwiegend im Bereich der Augenlider (Xanthelasma) auf, seltener an den Sehnen der Streckmuskulatur, Ellenbogen oder an den Handinnenflächen. Beim Fortschreiten der PBC bilden sie sich zumeist spontan zu-

Tab. 2 Manifestationen der primär biliären Zirrhose.

<b>Spezifische Manifestationen</b>	<b>Assoziierte Erkrankungen</b>
Müdigkeit	Hashimoto-Thyreoiditis und M. Basedow
Pruritus	Sicca-Syndrom
Osteoporose	Sjögren Syndrom
Xanthelasma, Xanthome	CREST-Syndrom
Vitamin A, D, E, K Mangel	Raynaud-Syndrom
Harnwegsinfekte	Rheumatoide Arthritis
Portale Hypertension	Zöliakie
Hepatozelluläres Karzinom	Renal tubuläre Azidose

rück (23). Malabsorption und Resorptionsstörungen von Fetten und fettlöslichen Vitaminen (ADEK) treten erst bei eingeschränkter Gallensäuresekretion auf und sind somit vor dem Auftreten eines Ikterus selten (33). Vitaminmangelzustände und deren Komplikationen wie z.B. Nachtblindheit sind sehr selten (23). Ca. 20% der Patientinnen haben rezidivierende, aber asymptomatische Harnwegsinfektionen (4).

Die PBC ist häufig mit anderen Autoimmunsyndromen assoziiert. 20–40% der Patienten haben eine oder mehrere dieser Begleiterkrankungen (Tab. 2) (23). Am auffälligsten sind Schilddrüsenerkrankungen und das Sicca-Syndrom, das immerhin bei 70% der Patienten mit PBC auftritt und zu einer, zumeist nicht klinisch manifesten, exokrinen Pankreasinsuffizienz führen kann. Weitere Manifestationen des Sicca-Syndroms sind Xerophthalmie, Xerostomie, und Dysphagie (13). Im Spätstadium der Erkrankung stehen meist die Zeichen der Leberzirrhose im Vordergrund. Eine Spätkomplikation der PBC ist die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), das bei ca. 6% der PBC Patienten auftritt (23).

**kurzgefasst:** Die PBC tritt zu 90% bei Frauen im mittleren Lebensalter auf. Die Ätiologie der Autoimmunerkrankung PBC ist nicht bekannt. Typische Manifestationen sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Pruritus, Osteoporose, Xanthome und Ikterus. Häufig ist die PBC mit weiteren Autoimmunsyndromen assoziiert.

### Natürlicher Verlauf und Prognose

Die PBC ist eine progredient verlaufende Erkrankung mit einem sehr variablen Verlauf. Die durchschnittliche Dauer der asymptomatischen Phase ist sehr unterschiedlich, in einer Studie lag sie bei 2–4 Jahren (2), obwohl einige Patienten auch über einen längeren Zeitraum beschwerdefrei bleiben können (28). Die Lebenserwartung asymptomatischer Patienten ist deutlich länger als die symptomatischer Patienten (16 versus 7,5 Jahre) (28). Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von symptomatischen Patienten liegt zwischen 30 und 70%. Die Prognose der PBC kann mit Hilfe von prognostischen Rechenmodellen (wie z.B. dem Mayo PBC Score) (8) oder dem Bilirubinwert (37) abgeschätzt werden. So haben z.B. Patienten mit Bilirubinwerten unter 2 mg% eine geschätzte Überlebenszeit von 49 Monaten, Patienten mit einem Bilirubin von > 10 mg% haben aber nur eine Überlebenszeit von ca. 17 Monaten. Der Titer der AMA ist kein prognostischer Parameter.

Tab.3 Diagnostik der primär biliären Zirrhose.

Anamnese, körperliche Untersuchung

Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, AMA-M<sub>2</sub> (PDC-E2)

Ultraschall, evtl. Leberbiopsie

### Diagnose

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung (im fortgeschrittenen Stadium: Leberhautzeichen, Hepatosplenomegalie, Xanthome etc.) ist für die PBC ein deutlicher Anstieg der Cholestaseparameter alkalische Phosphatase und  $\gamma$ -GT charakteristisch (Tab.3). Die Transaminasen sind meist nur gering und das Bilirubin ist erst im Spätstadium der Erkrankung erhöht. Diagnoseweisend ist der Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern vom Typ M2. Sensitivität und Spezifität der AMA bei der PBC liegen bei über 95%. Personen mit normalen Leberwerten, die positiv sind für AMA vom Typ-M2, entwickeln im Verlauf der nächsten 10 Jahre in mehr als 80% pathologische Leberwerte, die mit der Diagnose einer PBC vereinbar sind (31, 32). Bei PBC Patienten findet man typischerweise eine Erhöhung des IgM. Einige Patienten entwickeln eine Hypercholesterinämie, deren klinische Relevanz noch nicht geklärt ist. Die Sonographie dient primär dem Ausschluss von Erkrankungen, die mit einem Verschlussikterus einhergehen. Die Leberbiopsie ist für die Diagnose bei serologisch und klinisch eindeutiger PBC nicht erforderlich. Bei unklaren Fällen ist sie jedoch eine wichtige diagnostische Maßnahme. Es sind verschiedene histologische Stadien der PBC beschrieben worden (Tab.4). Diese überlappen aber in derselben Leberbiopsie und sind daher für die Klinik nur von begrenzter Bedeutung.

Folgende **Empfehlungen zur Diagnosestellung** sind kürzlich von der American Association for the Study of Liver Disease für die Diagnose der PBC gegeben worden (13):

1. Bei erhöhter alkalischer Phosphatase unklarer Genese (normale Gallengänge im Ultraschall) sollten die AMA bestimmt werden.
2. Bei erhöhten AMA und typischem laborchemischen Cholestaseprofil kann die Diagnose einer PBC gestellt werden. Eine Leberbiopsie kann erwogen werden, ist aber nicht unbedingt erforderlich.
3. Bei AMA-positiven Patienten mit normalen Cholestaseparametern sollten die Leberwerte jährlich kontrolliert werden.
4. Bei Patienten mit erhöhter alkalischer Phosphatase unklarer Genese (normale Gallengänge im Ultraschall) und negativen AMA, ANA und SMA sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

**kurzgefasst:** Die Diagnose einer PBC wird durch Anamnese, klinische Untersuchung, typisches laborchemisches Bild einer Cholestase, Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern und Ausschluss anderer Cholestaseursachen gestellt.

### Spezifische Therapie der PBC

**Medikamentöse Therapie:** Eine kausale Therapie der PBC gibt es nicht. Therapie der Wahl ist Ursodeoxycholsäure (UDC). Die Wirkmechanismen von UDC sind nicht genau bekannt. Diskutiert wer-

Tab.4 Histologische Stadien der primär biliären Zirrhose.

I	Portale Hepatitis und Gallengangsproliferation
II	Periportale Hepatitis, duktiläre Proliferationen und Gallengangsdestruktion
III	Fibrosestadium
IV	Zirrhosestadium

den choleretische, hepatoprotektive, immunmodulatorische, membranstabilisierende und anti-apoptotische Effekte, sowie eine direkte Beeinflussung auf Membrantransporter (23). Die Therapie mit UDC führt bei den meisten Patienten zu einer raschen und deutlichen Besserung der Cholestaseparameter (9, 13, 21, 24, 27, 36). Bei Nicht-Ansprechen der UDC-Therapie sollte die Diagnose der PBC in Zweifel gezogen werden. Bei ca. 30% der Patienten kommt es zu einer kompletten Normalisierung der Leberwerte, 70% der Patienten zeigen zwar eine deutliche Besserung, aber keine komplette Normalisierung (19). Bei einigen Patienten bessert sich unter der Therapie auch die Leberhistologie, obwohl dies nicht in allen Studien nachgewiesen werden konnte (15). Es ist kürzlich gezeigt worden, dass die Therapie mit UDC das Fortschreiten der Leberfibrose aufhalten kann (5). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die UDC-Therapie im Vergleich zu nichttherapierten Patienten zu einer signifikanten Lebensverlängerung führt (14). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1999, in der kein Überlebensvorteil und auch keine verringerte Transplantationsnotwendigkeit aufgezeigt wurde, hat die Wirksamkeit von UDC bei der PBC in Zweifel gezogen (12). Zu ähnlichen Ergebnissen kam ebenfalls eine kürzlich durchgeführte Analyse, die die Ergebnisse von 16 randomisierten Studien mit insgesamt 1422 Patienten untersucht hat (10). Kritisch zu bemerken ist aber, dass in diese Analysen Studien aufgenommen wurden, in denen Therapiedosis, Erkrankungsstadium, Therapiedauer und Behandlungserfolg nur unzureichend definiert waren. Es wurden auch Studien mit subtherapeutischer Dosis in diese Analyse eingeschlossen. Eine spätere Metaanalyse hat dagegen eine signifikante Reduzierung im Sterberisiko und bei der Indikation zur Durchführung einer Lebertransplantation beschrieben (26). Der Juckreiz bildet sich unter der UDC-Therapie wahrscheinlich nur bei Patienten zurück, bei denen sich die Leberwerte vollständig normalisieren (22). Die Gabe von UDC verzögert die Entwicklung von Ösophagusvarizen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Blutungsrate aus bereits bestehenden Varizen (25). Die UDC-Therapie scheint keinen oder nur einen sehr geringen Effekt auf Müdigkeit und Osteoporose zu haben.

Die UDC-Therapie sollte unmittelbar nach der Diagnosestellung eingeleitet werden, da eine verspätete Therapie das Überleben ohne Transplantation deutlich vermindert (36). Die Inzidenz der Leberzirrhose ist abhängig vom histologischen Stadium der Lebererkrankung bei Therapiebeginn. Nach 10 Jahren UDC-Therapie entwickelten Patienten im Stadium I zu 17%, im Stadium II zu 27% und im Stadium III zu 76% eine Leberzirrhose (6). Prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose waren erhöhte Bilirubinwerte, erniedrigtes Serum Albumin und ausgeprägtere "Mottenfraß-Nekrosen" in der histologischen Untersuchung (6). Die UDC-Dosis sollte 13–15 mg/kg Körpergewicht pro Tag betragen. Bei unzureichendem Ansprechen auf die UDC-Monotherapie kann eine Kombination von UDC + Kortikosteroiden (Prednison oder Prednisolon [10–15 mg/Tag] oder Budesonid [3 x 3 mg/Tag]) versucht werden. Diese Kombinationstherapien scheinen der alleini-

gen UDC-Therapie überlegen zu sein (15, 20). Auch die Kombination von UDC + Azathioprin (5–100 mg/Tag) ist erfolgversprechend. Eventuell ist eine Tripeltherapie aus UDC + Budesonid + Azathioprin noch wirksamer (15), Budesonid sollte aber nicht im Stadium 3 oder 4 verabreicht werden. Die Ergebnisse einer Kombinationstherapie von UDC + MTX sind widersprüchlich (15).

**Lebertransplantation:** Die PBC ist eine der klassischen Indikationen zur Lebertransplantation. Diese sollte bei den ersten Anzeichen einer Dekompensation der Leberfunktion (z.B. therapierefraktärer Aszites, hepatische Enzephalopathie) in Betracht gezogen werden. In seltenen Fällen sind auch ein ausgeprägter, nicht kontrollierbarer Juckreiz oder eine schwere Osteoporose eine Indikation zur Lebertransplantation (23). Nach der Transplantation kommt es zu einer raschen Rückbildung der Symptome. Die 1 und 5-Jahre-Überlebensraten liegen bei ca. 90 bzw. 80%. Trotz einiger Beschreibungen ist noch unklar, ob und in welcher Häufigkeit die PBC im Transplantat wiederauftritt (1, 34).

**kurzgefasst:** Therapie der Wahl bei PBC ist Ursodeoxycholsäure. Die Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung eingeleitet werden. Bei beginnender Dekompensation der Leberfunktion sollte eine Lebertransplantation erwogen werden.

## Autoimmuncholangitis

Die Autoimmuncholangitis (AIC, synonym AMA negative PBC) entspricht klinisch und histologisch der PBC, grenzt sich aber durch das Fehlen von AMA, nachgewiesen mit den gängigen Methoden (Immunfluoreszenz, ELISA, Western-Blot) ab. Man kann jedoch mit speziellen Methoden AMA M2 vom Isotyp IgA finden. Häufig können antinukleäre Antikörper (ANA) und Antikörper gegen glatte Muskelfasern (SMA) nachgewiesen werden. Unklar ist, ob die AIC eine eigenständige Erkrankung ist, ein Überlappungssyndrom von PBC und Autoimmunhepatitis, eine Sonderform der PBC oder eine Variante der Autoimmunhepatitis darstellt. Die AIC findet sich bei ungefähr 5–10% von Patienten mit histologischen und klinischen Charakteristika einer PBC. Die Therapie der Wahl ist UDC, bei Nicht-Anprechen kann eine Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden oder Azathioprin erwogen werden. Immunsuppressive Therapien scheinen bei der AIC eine höhere Ansprechrate aufzuweisen als bei der PBC (7, 23).

## Literatur

- Balan V, Batts KP, Porayko MK, Krom RA, Ludwig J, Wiesner RH. Histological evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*, 1993; 18: 1392–1398
- Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology*, 1990; 98: 1567–1571
- Berg PA, Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: definition and clinical relevance. *Dig Dis*, 1992; 10: 85–101
- Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O et al. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut*, 1984; 25: 133–137
- 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: 1196–1199
- Corpechot C, Carrat F, Poupon R, Poupon RE. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology*, 2002; 122: 652–658
- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology*, 2000; 31: 1231–1238
- Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*, 1989; 10: 1–7
- Gatzen M, Pausch J. Therapie cholestatischer Lebererkrankungen. *Med Klin*, 2002; 97: 152–159
- Glud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; 1
- Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology*, 2002; 122: 1235–1241
- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*, 1999; 354: 1053–1060
- Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*, 2000; 31: 1005–1013
- Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 1994; 19: 1149–1156
- Holtmeier J, Leuschner U. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestion*, 2001; 64: 137–150
- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1570–1580
- Kita H, Lian ZX, Van de Water J et al. Identification of HLA-A2-restricted CD8(+) cytotoxic T cell responses in primary biliary cirrhosis: T cell activation is augmented by immune complexes cross-presented by dendritic cells. *J Exp Med*, 2002; 195: 113–123
- Kita H, Matsumura S, He XS et al. Quantitative and functional analysis of PDC-E2-specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest*, 2002; 109: 1231–1240
- Leuschner M, Dietrich CF, You T et al. Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment. *Gut*, 2000; 46: 121–126
- Leuschner M, Guldutuna S, You T et al. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1996; 25: 49–57
- Leuschner U, Fischer H, Kurtz W et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology*, 1989; 97: 1268–1274
- Leuschner U, Guldutuna S, Imhof M et al. Effects of ursodeoxycholic acid after 4 to 12 years of therapy in early and late stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1994; 21: 624–633
- Leuschner UH. Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlapsyndrome. Uni-Med, Bremen-London-Boston: 2000
- Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1994; 106: 1284–1290
- Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*, 1997; 72: 1137–1140
- Lindor KD, Poupon R, Heathcote EJ, Therneau T. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 2000; 355: 657–658
- Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1996; 110: 1515–1518
- Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol*, 1994; 20: 707–713
- Manns MP, Bremm A, Schneider PM et al. HLA DRw8 and complement C4 deficiency as risk factors in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1991; 101: 1367–1373
- Matsumura S, Van De Water J, Kita H et al. Contribution to antimitochondrial antibody production: cleavage of pyruvate dehydrogenase complex-E2 by apoptosis-related proteases. *Hepatology*, 2002; 35: 14–22
- Metcalfe JV, Mitchison HC, Palmer JM et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 1996; 348: 1399–1402
- Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology*, 1986; 6: 1279–1284
- Munoz SJ, Heubi JE, Balistreri WF, Maddrey WC. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis: gastrointestinal malabsorption, frequency and relationship to other lipid-soluble vitamins. *Hepatology*, 1989; 9: 525–531
- Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology*, 1999; 29: 1396–1398
- Nishio A, Bass NM, Luketic VA et al. Primary biliary cirrhosis: from induction to destruction. *Semin Gastrointest Dis*, 2001; 12: 89–102
- Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1342–1347
- Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 1979; 20: 137–140