

# Ursodeoxicholsyra i behandlingen av kronisk kolestatisk leversjukdom

## Visad fördröjd sjukdomsprogress inger förhoppning

II De två vanligaste indikationerna för de levertransplantationer som utförts i Sverige har varit primär skleroserande kolangit (PSC) och primär biliär cirros (PBC). En bidragande orsak till den höga frekvensen transplantationer är att det inte funnits någon effektiv medicinsk terapi vid dessa sjukdomar. Det väckte därför mycket stort intresse när Poupon och medarbetare 1987 beskrev förbättrade leverprov hos 15 patienter med PBC, som under två års tid behandlats med ursodeoxicholsyra (UDCA) [1]. UDCA har ett speciellt svenskt intresse, eftersom det var Hammarsten som 1902 först beskrev denna gallsyra, påvisad i isbjörnsgalla [2]. Den kom först till klinisk användning 1975, då för att upplösa gallstenar [3], ett användningsområde som jag inte här kommer att beröra vidare. Under sådan behandling iakttog Leuschner att några patienter med kronisk aktiv hepatit förbättrades i sina leverprov [4]. Sedan dess har det publicerats resultat från ett mycket stort antal studier över effekten av UDCA vid främst PBC (Figur 1), men också vid en rad disparata leversjukdomar. Jag kommer i denna översikt att fokusera på effekten vid PBC, eftersom det enbart är vid denna sjukdom vi finner ett större antal kontrollerade studier.

### Olika sorters gallsyror

Först några ord om olika gallsyror. Av de gallsyror som nämns i Fakta 1 har främst de hydrofoba kenodeoxicholsyra och lithocholsyra visats ha cytotoxiska egenskaper. Det är värt att notera att poolen av framför allt kenodeoxicholsyra är vida större än av den hydrofila UDCA.

### Tänkbara verkningsmekanismer

Som nämnts ovan kom incitamentet till att studera effekten av UDCA vid kronisk inflammatorisk leversjukdom från en slumpartad iakttagelse [4]. Parallellt med de många kliniska prövningar av substansen vid främst PBC som följde på denna upptäckt har det sedan utförts mängder av studier i syfte att skapa en förståelse för hur UDCA kan tänkas utöva en potentiellt gynnsam effekt vid kronisk inflammatorisk kolestatisk leversjukdom. Man har därvid funnit stöd för fyra olika möjliga verkningsmekanismer:

1. En koleretisk effekt. Som stöd för denna mekanism har man bl a påvisat en förbättrad leversekretion och förkortad

### SAMMANFATTAT

Ursodeoxicholsyra (UDCA) har väckt förhoppningar om att vara ett verksamt läkemedel vid kronisk kolestatisk leversjukdom.

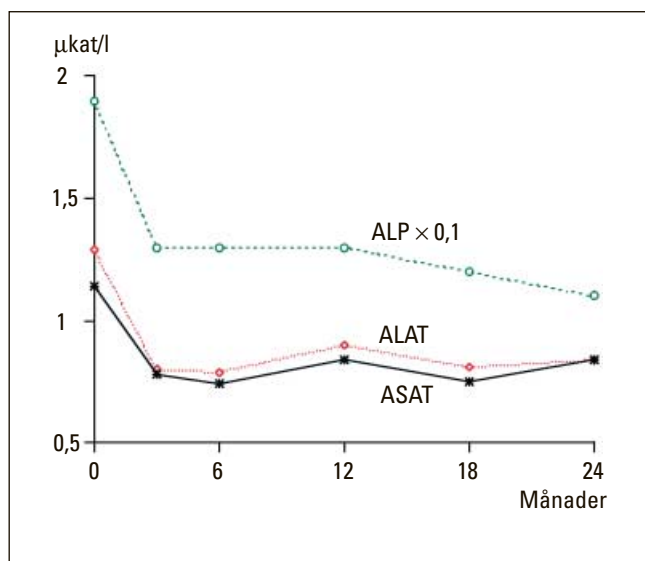
Meta-analyser av ett stort antal studier av UDCA vid primär biliär cirros (PBC) har dock inte kunnat påvisa en säkerställd effekt på överlevnad utan levertransplantation. Dessa meta-analyser kan och har också kritiserats.

En rad dokumenterade gynnsamma effekter av UDCA vid primär biliär cirros ger anledning till fortsatt förhoppning om att långtidsbehandling med UDCA fördröjer progress av sjukdomen.

Enstaka randomiserade, kontrollerade studier ger stöd för gynnsam effekt av UDCA även vid andra former av kolestatisk leversjukdom.

transittid för en radiomärkt gallsyraanalog [5]. Man tror dock inte att denna koleretiska effekt är tillräcklig för att förklara de gynnsamma kliniska effekter man noterat.

2. En direkt cytoprotektiv effekt. Hydrofoba gallsyror, t ex cholsyra och kenodeoxicholsyra, har hepatotoxiska effekter, dels genom bindning till plasmamembran, dels genom att inducera apoptos. Den hydrofila UDCA kan på olika sätt förhindra båda dessa effekter [6].
3. En förändring av innehållet i gallsyrapoolen från huvudsakligen cytotoxiska (hydrofoba) gallsyror till ett större innehåll av den atoxiska, hydrofila UDCA. Man vet att peroral tillförsel av UDCA kompetitivt hämmar absorptionen av endogena gallsyror i distala ileum [7]. Ändå anses numera förändring av gallsyrapoolen vara av underordnad betydelse, bl a på grund av att man sett gynnsam påverkan på leverprov hos PSC-patienter efter tillförsel av UDCA utan att man kunnat påvisa signifikant förändring av gallsyrapoolens storlek eller sammansättning [8, 9].



Figur 1. Nedgången i leverenzymvärden sker snabbt efter insättande av UDCA vid PBC [21].

4. En immunmodulerande effekt. Under kolestas sker ett ökat uttryck av klass I- och II-molekyler tillhörande »major histocompatibility complex« (MHC) på hepatocyter och gallvägsepitel [10]. Tillförsel av UDCA till patienter med PBC minskar uttrycket av MHC-klass I- [11] och klass II-molekyler [12]. En sådan effekt borde innebära en minskad T-cellsmedierad cellskada. I enlighet härmed har man i kliniska studier också som regel noterat en minskad inflammation i levern.

### Primär entusiasm förbyts i besvikelse

Den första kontrollerade studien av UDCA vid primär biliär cirros var en fransk tvåårsstudie, vars resultat publicerades 1991. Studien visade förbättrade kliniska parametrar, inklusive laboratorieprov, och även en förbättring av ett histologiskt index [13]. Tre år senare återkom samma forskargrupp med en uppföljningsstudie. Efter de två åren hade alla patienter satts på UDCA. Efter ytterligare två år hade färre patienter avlidit eller transplanterats i den grupp som ursprungligen randomiserats till UDCA än i den grupp som under de två första åren behandlats med placebo [14].

Denna studies design lämnar naturligtvis en del övrigt att önska för den som vill känna sig övertygad om en livsförlängande effekt av UDCA. Med en likartad design visade en grupp från Mayokliniken 1996 likartade resultat [15]. Ett år senare kom en studie där man poolat det franska materialet, ett likartat kanadensiskt material och en mindre grupp patienter från Mayokliniken, som randomiserats till UDCA eller placebo under fyra år [16]. Även här visade man förbättrad överlevnad utan levertransplantation, dock var denna begränsad till mellan- och högriskpatienter (S-bilirubin 24–60 respektive >60 µmol/l) och till det mest avancerade histologiska stadiet. Inte heller denna studies design är förstås invändningsfri. Dock ville de flesta hepatologer gärna tro på dessa resultat, eftersom det inte fanns något mera hoppfullt att ta till. Det upplevdes därför som ett dräpslag när det i Lancet 1999 publicerades en mycket dyster meta-analys av de 17 publicerade studier man kunnat identifiera [17]. Man kunde inte finna någon skillnad mellan UDCA och placebo vad avser incidens av död, leverrelaterad död, levertransplantation, död eller levertransplantation eller i utveckling av komplikationer av leversjukdom. Ungefär samtidigt kom en rapport från Cochrane-institutet, baserad på en systematisk genomgång av

## II Fakta 1

### Gallsalter hos människa

#### Primära

Syntetiseras i levern från kolesterol

- cholsyra
- kenodeoxicholsyra

#### Sekundära

Metaboliter av bakteriepåverkan i tarmen

- deoxicholsyra
- litocholsyra
- Återresorberas i distala ileum

#### Tertiära

Bildas genom reduktion av sekundära gallsalter i levern

- ursodeoxicholsyra (UDCA)

publicerade protokoll [18]. Inte heller denna studie kunde påvisa något statistiskt signifikant stöd för en gynnsam effekt av UDCA.

### Replik från de fortsatt troende skapar knappast klarhet

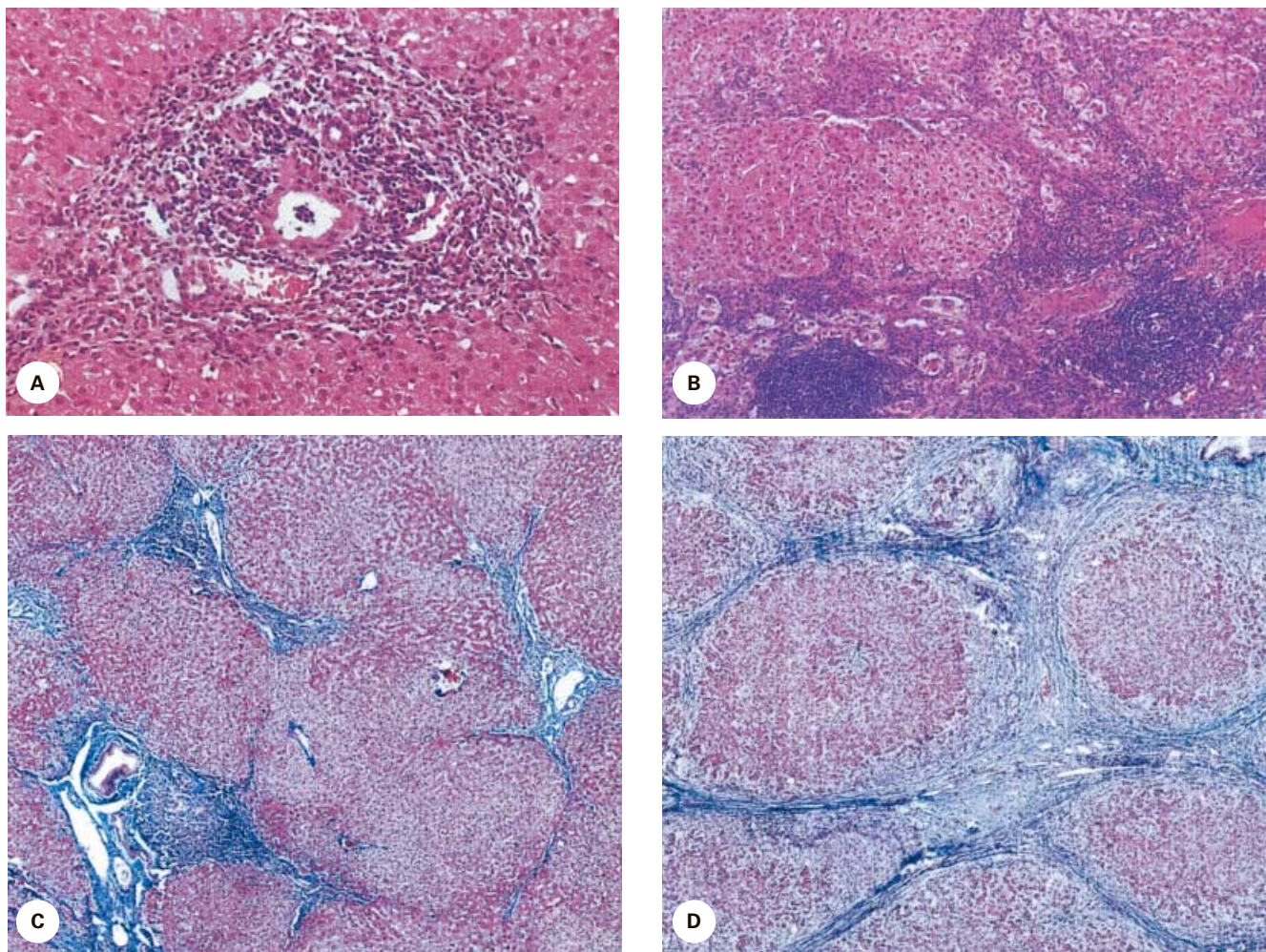
Den hepatologiska världen höll nu andan och väntade på replik från den »troende« fransk-amerikansk-kanadensiska trojkan. Svaret kom på våren 2000 då Renée Poupon i en ledare [19] angrep de »icke-troende« med flera tänkvärda argument:

- I vissa studier har inkluderats patienter med sjukdom som varit alltför avancerad för att det skall ha varit möjligt att påverka förloppet.
- De flesta studier har haft endast två års uppföljningstid, vilket är en alldeles för kort tid för att kunna påverka en sjukdom, som i tidiga stadier har en medianöverlevnad på 16 år [20].
- De ovannämnda två meta-analyserna baserades inte på individuella data.
- Meta-analyserna inkluderade även studier där man behandlat med vad som senare visats vara otillräckliga doser UDCA.

I gengäld presenterade Poupon en egen meta-analys som sades omfatta endast de fem studierna med längre uppföljningstid än fem år. Denna visade en knappt signifikant förbättrad överlevnad utan levertransplantation hos UDCA-behandlade patienter [19]. Inlägget presenterades av Raoul Poupon vid det europeiska levermötet i april 2000 och gav de tveksamma nytt hopp – ända till samma dags eftermiddag. Då presenterades grekiska erfarenheter i form av en studie som det förvisso också kunde resas många invändningar mot men som, hur man än vände och vred på siffrorna med olika statistiska grepp, enbart visade sämre överlevnad hos UDCA-behandlade patienter som följts i hela tolv år [22]. Vid närmare studium av Poupons meta-analys visade det sig också, bekymmersamt nog, att denna inkluderade även vår svenska studie, som förvisso inte sträckte sig längre än två år och dessutom tillhör de studier där enligt Poupon för låg dos använts [21]! Till yttermera visso baserades inte heller denna meta-analys på individuella data. Så vad skall man tro?

### Surrogatmarkörer visar gynnsam effekt av UDCA vid PBC

Jag tycker att man måste medge att vi saknar invändningsfria bevis för att UDCA förlänger livet utan levertransplantation



**Figur 2.** Den histologiska bilden vid primär biliär cirros indelas i fyra stadier: A. Stadium I. Tätt infiltrat av lymfocyter och plasmaceller kring en gallgång med atypiskt epitel. B. Stadium II. Lymfoid-folliklar på platsen för destruerade gallgångar. Interfashepatit med isolerade hepatocyter. C. Stadium III. Portoportal bryggfibros. D. Stadium IV. Regenererande noduli omgivna av breda bindvävsband.

hos PBC-sjuka patienter. Ändå vill jag tro att UDCA verkligen är av värde hos dessa patienter. Denna tro baseras på att en rad »surrogatmarkörer« visar gynnsam effekt:

- UDCA-behandlade PBC-patienter har längre transplantationsfri överlevnad än förväntat med hänsyn till vissa kliniska och biokemiska variabler vid terapistart. Denna slutsats baseras på studier där man jämfört med den överlevnad som kunde beräknas enligt sk Mayo risk score [23]. Dessa studier har haft uppföljningstider på fem till tio år [15, 24].
- UDCA försenar uppkomsten av esofagusvaricer [25].
- UDCA fördröjer den histologiska utvecklingen mot cirros [26–28].
- UDCA minskar gallgångsdestruktionen inuti levern [29].
- UDCA minskar regelmässigt S-bilirubin, den faktor som framför allt markerar behov av levertransplantation vid PBC [30].
- Epidemiologiska data från Mayokliniken visar att trots oförändrad incidens av PBC i USA under de senaste 20 åren har åldersjusterad mortalitet i PBC bland 45–64 år gamla kvinnor minskat under perioden 1983–1997. Denna minskade mortalitet förklaras inte av att patienterna transplanteras i stället – tvärtom minskade antalet levertransplantationer för PBC under perioden, en minskning som inte förklarades av ökad mortalitet på väntelistan

[31]. Tidsmässigt sammanfaller denna minskade PBC-mortalitet med ett ökat användande av UDCA vid PBC.

#### Effektivare terapi efterlyses

Det är uppenbart att en mera potent behandling skulle vara av värde. En ökning av UDCA-dosen från den numera accepterade 13–15 mg/kg kroppsvikt till 23–25 mg/kg har inte visat sig medföra någon förbättrad effekt på S-ASAT, S-ALP eller Mayo risk score enligt en amerikansk studie [32]. I en holländsk studie fann man dock bättre effekt på serum-enzymerna och IgM av 20 mg/kg än av 10 mg/kg [33]. Kombination av UDCA med prednison [34], prednison och azatioprin [35], metotrexat [36, 37] eller kolchicin [38] tycks inte heller förbättra behandlingsresultatet. Frågan om tillägg av budesonid kan förbättra effekten har inte entydigt besvarats [39, 40]. Det kan vara värt att påpeka att uttalad kolestas kan halvera absorptionen av UDCA [41]. Detta leder över till frågan om vilka PBC-patienter som skall behandlas – om man nu, som jag, tror på behandlingen.

#### Vilka PBC-patienter skall behandlas?

Låt mig direkt slå fast att några vetenskapligt baserade fasta riktlinjer inte finns. I en av de ovannämnda studierna gjordes som nämnts en subgruppsanalys enligt vilken man endast kunde påvisa en gynnsam effekt på överlevnad hos patienter

**Annons**

**Annons**

**Tabell I.** Effekter av UDCA vid olika leversjukdomar. RCT = Randomiserade, kontrollerade studier. PBC = primär biliär cirros. PSC = primär skleroserande kolangit.

Sjukdom	RCT	Gynnsamma effekter	
		Överlevnad	Annan variabel
PBC [se text för ref]	+	?	Lab, histologi, symtom m m (se text)
PSC [47]	+	–	Lab
Intrahepatic cholestasis of pregnancy [50]	+		Lab, symtom
Cystisk fibros [51]	+		Lab, histologi
Bylers sjukdom [52]	–		Lab, histologi
Graft versus host disease [53]	+		Lägre incidens av venoocklusiv sjukdom
Rejektionsprofylax efter levertransplantation [54-57]	+	+ i en studie [54]	Lägre incidens av akut rejektion i en av fyra studier [54]
Läkemedelskolestas [58-61]	–		Lab
Total parenteral nutrition-inducerad kolestas [62]	–		Lab, symtom
Alkohol-leversjukdom [63]	(+) <sup>1</sup>		Lab
NASH (Non-alcoholic steatohepatitis) [64]	–		Lab, minskad steatos
Autoimmun kronisk hepatit (+ steroider) [65]	+		Ingen effekt på klinik, histologi eller steroidbehov
Kronisk hepatit C: (UDCA enbart [66]; i kombination med interferon [67])	+		Ingen effekt på viruseradikering eller histologi

<sup>1</sup>Endast placebokontrollerad, korsstudie.

med förhöjt S-bilirubin och/eller histologiskt stadium III/IV före behandlingsstart [16] (Figur 1). Vid tidig sjukdom sågs ingen signifikant förbättring av den redan spontant mycket goda överlevnaden. Det bör dock framhållas att det självfallet krävs oerhört stora och långvariga studier för att påvisa gynnsam effekt på patienter med tidig PBC, där medianöverlevnaden är 16 år [20].

Andra studier har dock inte fått överensstämmande resultat. I en studie från Mayokliniken, där två tredjedelar av patienterna hade histologiskt avancerad eller relativt avancerad sjukdom (stadium III eller IV), var det patienterna med normalt bilirubin och normalt eller nästan normalt ALP vid behandlingsstart som fick normalisering av serumenzymerna [42]! Histologisk svårighetsgrad före start skilde sig inte mellan de två grupperna. Påverkan på histologi och överlevnad studerades inte.

I en tysk studie med huvudsakligen tidiga former av PBC (histologiskt stadium I och II) fann man att de patienter som svarade med komplett normalisering av serumenzymerna och signifikant förbättring av histologin karakteriserades av att de före behandlingen hade ALP <17  $\mu$ kat/l och GT <5,2  $\mu$ kat/l. Hos resterande patienter såg man bara viss förbättring av laboratorievärden och inte någon signifikant förbättring av histologin [43]. Bilirubinnivån före behandlingsstart var däremot inte prognostisk för utfallet av behandlingen, bland s k full responders fanns patienter med bilirubin på 200  $\mu$ mol/l.

Man kan naturligtvis tycka att förbättring av laboratorievärden kanske endast är en kosmetisk effekt och att det viktiga är påverkan på överlevnaden. Dock kan ju överlevnadsanalyserna som nämnts kritiserats metodologiskt, och i den senast nämnda studien hade man ju även en gynnsam påverkan på histologin.

Hur skall man då förfara när vetenskapen ger så dålig vägledning? Jag tycker det är viktigt att komma ihåg att patienter med mycket tidig sjukdom (asymtomatisk PBC) har så lång förväntad återstående livslängd – det är först efter tolv år som man ser att överlevnaden sakteliga börjar bli sämre än för normalpopulationen [20] – och att många sådana patienter har

spontant regredierande förlopp. Med hänsyn till detta har jag personligen valt att starta behandling först när patienterna går över övre normalvärdesgränsen för bilirubin och/eller om de har fibros eller cirros i leverbiopsin. Jag har också haft som princip att avbryta behandlingen om patienterna inte svarar med en nedgång till <30  $\mu$ mol/l efter sex månaders terapi, eftersom man hos sådana patienter inte har kunnat påvisa någon inverkan på överlevnaden [44].

### Har UDCA någon plats i behandlingen av PSC?

I de första kontrollerade studierna av UDCA vid PSC randomiserades endast 14 respektive 20 patienter till behandling under ett år, med påvisad gynnsam effekt på serumenzymerna [45, 46]. I en randomiserad studie från Mayokliniken, i vilken 102 patienter randomiserade till 13–15 mg UDCA/kg och följdes under en mediantid på 2,2 år, sågs ingen som helst påverkan på överlevnaden utan levertransplantation [47]. Denna studie är dock alldeles för liten för att avfärda en gynnsam effekt av UDCA-terapi vid PSC. För att utesluta en 50-procentig reduktion av mortaliteten kan det krävas en studie omfattande närmare 350 patienter, med en uppföljningstid på fem år. Avsaknad av påvisad gynnsam effekt i mindre omfattande studier kan således inte utesluta en sådan effekt. Vi påbörjade 1996 inom Svensk internmedicinsk leverklubb (SILK) en dubbelblind, randomiserad femårsstudie av UDCA vid PBC, i vilken vi även engagerade kolleger i Danmark och Norge. Trots drygt ett års inklusionstid lyckades vi tyvärr bara nå upp till 228 patienter. Det som gör att vi inte förlorat hoppet om att kunna påvisa en gynnsam effekt av UDCA är dels det större antalet patienter, dels den längre uppföljningstiden jämfört med Mayoklinikens studie. En annan skillnad är att vi använder en högre dos, 18–22 mg/kg. Detta kan visa sig välbetänkt, eftersom en färsk studie från Mayokliniken visar att den traditionella dosen på 13–15 mg/kg kanske är otillräcklig vid PSC. I denna ettårsstudie befanns 25–30 mg/kg ge så mycket större förbättring av Mayo risk score än 13–15 mg/kg [48] att högdosgruppen, men inte lågdosgruppen, skulle få en extrapolerad (sic!) förväntad signifikant förbättrad fyraårs-

överlevnad jämfört med placebo [49]. Som synes rör man sig inte med några hårda data i sammanhanget! Vi lär få vänta till början av 2003 innan vi kommer att kunna få hårdare data beträffande en eventuell gynnsam effekt av UDCA vid PSC.

## Andra potentiella användningsområden för UDCA

Som framgår av Tabell I har UDCA med varierande framgång prövats även vid andra leversjukdomar, huvudsakligen sjukdomar med kolestatiskt laboriemönster. Det bör framhållas att resultaten baseras på få och mestadels små studier, vilket förklaras av att det oftast rör sig om ovanliga sjukdomar. Sannolikheten för att vi skall få se resultat av större studier i framtiden är därmed också liten.

Till sist en liten »apptitretare«: Som nämnts ovan kan tillförsel av UDCA minska den apoptos som induceras av hydrofoba gallsyror [6]. Helt nyligen har det visats att okonjugerat bilirubin förorsakar apoptos i såväl astrocyter som neuron från råtta, och att kenodeoxicholsyra aggraverar medan UDCA ger ett starkt skydd mot denna apoptos [68]. Är det så att man får en cerebroprotektiv effekt så att säga på köpet?

## Referenser

13. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R, the UDCA-PBC study group. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;324:1548-54.
15. Lindor K, Thorneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;110:1515-8.
16. 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.
17. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-60.
18. Glud C, Christensen F. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC) – a Cochrane Hepato-Biliary Systematic Review [abstract]. *J Hepatol* 1999;30:83A.
19. Poupon RE. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: lessons from the past – issues for the future [editorial]. *J Hepatol* 2000;32:685-8.
21. Eriksson LS, Olsson R, Glaumann H, Prytz H, Befrits R, Rydén BO, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:179-86.
24. Poupon RE, Bonnand AM, Chretien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:1668-71.
25. Lindor KD, Jorgensen RA, Thorneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:1137-40.
26. Angulo P, Batts KB, Thorneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:644-7.
27. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-9.
28. Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, Garcia-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. *J Hepatol* 2000;32:561-6.
29. Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology* 1999;29:1007-12.
30. Neuberger JM, Gunson BK, Buckels JAC, Elias E, McMaster P. Referral of patients with primary biliary cirrhosis for liver transplantation. *Gut* 1990;31:1069-72.
31. Kim WR, Dickson ER, Lindor KD. The impact of liver transplantation and ursodeoxycholic acid on mortality and hospital service utilization in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:309A.

42. Jorgensen RA, Dickson ER, Hofmann AF, Rossi SS, Lindor KD. Characterisation of patients with a complete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995;36:935-8.
43. Leuschner M, Dietrich CF, You T, Seidl C, Raedle J, Herrmann G, et al. Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 2000;46:121-6.
44. Bonnand AM, Heathcote EJ, Lindor KD, Poupon RE. Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:39-43.
68. Silva RF, Rodrigues CM, Brites D. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2001;34:402-8.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://larkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## SUMMARY

Ursodeoxycholic acid for the treatment of chronic cholestatic liver disease  
 Resulting delay in disease progression  
 inspires hope

### Rolf Olsson

*Läkartidningen* 2002;99:1325-30

The effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC) has been investigated in a large number of randomized controlled studies. Meta-analyses of these studies have not proved a beneficial effect on survival. However, these analyses have also comprised patients with end-stage PBC as well as patients with very early PBC. A prolonged survival in such groups of patients is not expected to be demonstrated in short-term studies. Modified meta-analyses are underway. A number of beneficial effects on the disease process and complications still make an optimistic view of the drug in PBC justifiable. Limited experience suggests a beneficial effect of UDCA also in other cholestatic diseases.

Correspondence: Rolf Olsson, Dept of Medicine, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.  
 (rolf.olsson@medicine.gu.se)