

# Budesonid v léčbě idiopatických střevních zánětů

## Budesonide in the treatment of idiopathic intestinal inflammation

M. Lukáš

*Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LF UK v Praze*

Zavedení systémových glukokortikoidů do terapie idiopatických střevních zánětů (IBD – inflammatory bowel disease) v polovině 50. let minulého století vedlo k zásadnímu zlepšení prognózy pacientů s ulcerózní kolitidou (UC – ulcerative colitis). Původní vysoká úmrtnost nemocných s akutní těžkou UC, která přesahovala na počátku 50. let hodnotu 30 %, se díky změnám v terapii a komplexní léčbě postupně snižovala až na současnou hodnotu hluboko pod 1 % [1]. V roce 1955 publikovali Truelove a Witts výsledky první randomizované, placebem kontrolované studie v gastroenterologii vůbec, která byla zaměřena na účinnost intravenózně podávaného kortisonu 100 mg denně oproti placebo u nemocných s těžkou formou UC. Po 6 týdnech léčby bylo 43,1 % v léčené skupině s kortisonem v remisi oproti 15,8 % pacientů, kteří dostávali placebo [2]. Od té doby se glukokortikoidy staly hlavní léčebnou modalitou u UC a od počátku 70. let 20. století také u Crohnovy nemoci (CD – Crohn's disease). V průběhu dalších dvou desetiletí se však potvrdilo, že systémově působící glukokortikoidy mají velmi početné a závažné vedlejší účinky závislé na velikosti dávky a protražovaném podávání léčby, zpravidla delším než 3 měsíce. Bohužel se ukázalo, že glukokortikoidy nejsou efektivní v udržení dlouhodobé remise CD ani UC. Navíc na konci 80. let minulého století byla ořesena do té doby suverénní pozice systémových glukokortikoidů jako medika-

mentózního „panacea“ v léčbě CD, když francouzská skupina GETAIDE prokázala, že dávka prednisolonu 1 mg/kg sice vedla u 93 % pacientů během 7 týdnů do klinické remise, avšak jen 13 % těchto pacientů vykazovalo zároveň klinickou (symptomatickou) a endoskopickou úpravu stavu. U ostatních nemocných, kteří byli exponováni vysokodávkované terapii systémovými glukokortikoidy, byl endoskopický nálezní nezměněn (71 %), nebo dokonce horší (16 %) v porovnání s výchozím stavem [3]. Ukázalo se, že glukokortikoidy mají u CD především symptomatický efekt, avšak vliv na zhojení slizničních vředů je významně nižší.

Protizánětlivý účinek glukokortikoidů je komplexní povahy a zahrnuje přímé ovlivnění imunokompetentních buněk, které jsou účastníky a zároveň hlavními hybateli probíhajícího zánětu. Předpokládá se, že hlavní protizánětlivý efekt je zprostředkován vazbou na nitrobuňkový glukokortikoidní receptor s následnou inhibicí aktivity transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B, což vede ke snížení transkripce genů řídících tvorbu prozánětlivých cytokinů.

Systémové glukokortikoidy s preferenčním lokálním účinkem ve sliznici střeva (topické glukokortikoidy – budesonid, beclomethason) byly do terapie idiopatických střevních zánětů (CD) zavedeny v polovině 90. let minulého století. Jejich hlavní devizou jsou mimořádné farmakokinetické vlastnosti v podobě vysokého tzv. first pass efektu.

Jedná se o to, že po vstřebání z trávicí trubice se dostává budesonid do portálního oběhu a při prvním průchodu játry je téměř zcela (minimálně z 90 %) odbourán, resp. konvertován na neúčinný metabolit. Důsledkem toho je velmi omezená biologická systémová dostupnost aktivního léčiva, která minimalizuje výskyt „glukokortikoidních“ nežádoucích účinků. Významnou farmakodynamickou vlastností budesonidu je vysoká afinita ke glukokortikoidnímu receptoru, který se vyskytuje v cytoplazmě všech savčích buněk. V porovnání s hydrokortisonem má afinitu k receptoru více než 200násobnou a v porovnání s prednisolonem asi 15násobnou [4]. Od počátku se budesonid využíval v podobě pelet z enterosolventního pH-dependentního obalu, který zajišťoval uvolnění účinné látky v oblasti distálního ilea a pravého tračnicku, kde pH střevního obsahu dosahuje hodnot od 6 do 8, nebo v podobě lékovky, ze které se postupně budesonid uvolňuje z mikrogranulí obalených ethylcelulózou (CIR – controlled ileal release) a enterosolventním obalem. V preparátu Budenofalk je využit jako obal Eudragit L umožňující uvolnění budesonidu při pH 6,4 (acidorezistentní a pH-dependentní obal); v preparátu Entocort CIR je uvolnění budesonidu z lékovky zajištěno při pH 5,5. V posledních letech se také využívá granulát s obsahem 9 mg budesonidu v jednom sáčku (preparát Budenofalk-Uno), ve kterém je budesonid obalen pH-dependentní

pryskyřici (Eudragit RL, resp. Eudragit RS) umožňující postupné uvolnění v distálním tenkém střevě a pravém tračniku. Entocort CIR i Budenofalk cps se dávkují 3 kapsle najednou (9 mg) obvykle po ránu, dávku je možné během dne rozdělit i na 3× denně 1 kapsle (à 3 mg). Budenofalk 3 mg cps je také v lékové formě tobolek. Dávkovat lze 3× 1 cps nebo jednorázově 3 cps ráno. V posledních letech se častěji využívají také lékovky s granulátem podávané jednou denně 9 mg (Budenofalk-Uno sachet). Důvodem je snaha minimalizovat více denních dávek léku s cílem zvýšit adherenci pacientů k nastavené terapii. V kontrolovaných klinických zkouškách byla potvrzena vyšší efektivita budesonidu v porovnání s placebem u nemocných s mírnou až středně závažnou formou CS [5]. Farmaceutická úprava lékovky dává předpoklad uvolnění účinné látky v jejunu nebo v orálním ileu v případě léku Entocort CIR a v distálním ileu, případně v pravém tračniku u přípravku Budenofalk.

Více než 20 let je budesonid využíván v klinické praxi u mírně až středně aktivní CD v ileokolické lokalizaci jako první terapeutická volba. Protizánětlivý efekt budesonidu je ekvipotentní dávce cca 20 mg prednisonu. Pro srovnání efektivity budesonidu a mesalazinu u této formy nemoci není jednoznačná evidence. Starší studie z poloviny 90. let potvrdila jednoznačně lepší efekt budesonidu než 4 g mesalazinu v indukční dávce po dobu 8 týdnů, nicméně recentnější práce z roku 2011 ukázala podobou efektivitu 9 mg budesonidu jako 4,8 g mesalazinu [6,7]. Ani u glukokortikoidů s topickým účinkem nebyl potvrzen jednoznačně pozitivní efekt při dlouhodobém podávání k udržení remise. V porovnání s placebem prodlužuje budesonid pouze délku doby do relapsu, v dávce 6 mg denně o 60 dní a v dávce 3 mg denně o 30 dní v porovnání s placebem [8].

V roce 2016 byl na český trh uveden preparát s obsahem budesonidu, který je indikován k terapii pacientů s UC s mírnou až střední aktivitou, označo-

vaný jako MMX-budesonid, farmaceutická úprava zprostředkovává uvolnění účinné látky až v tlustém střevě. Mikrogranule obsahující budesonid jsou upevněny do hmoty vytvořené z hydrofilních a hydrofobních komponent. V průběhu pasáže tenkým střevem se nosná hmota lékovky změní v gel, ze kterého se pomalu a postupně uvolňuje léčivo tak, že maximální uvolnění je dosaženo až v tlustém střevě. V kontrolovaných klinických zkouškách se ukázalo, že dávka MMX-budesonidu 9 mg 1× denně po dobu 8 týdnů je u pacientů s UC s mírným až středně závažným zánětem významně účinnější v dosažení remise v porovnání s placebem [9]. Pozitivní zkušenosti s MMX-budesonidem u nemocných s UC byly již referovány z domácích pracovišť, kde u řady pacientů byla terapie využívána za hranicí délky 2 měsíců, a to s dobrým efektem a s minimálními vedlejšími účinky [10].

Vedle perorální léčby je u nemocných s UC ohraničenou na oblast rekta, resp. rektosigmatu využívána také lokální terapie topickými glukokortikoidy. K rektálnímu podání se využívá budesonid (2 mg) ve formě vodných nálevů nebo v podobě rektální pěny (Budenofalk rektální pěna). Protizánětlivá účinnost je u obou lékových forem v rektální aplikaci srovnatelná. Odlišná je distribuce podávané aplikační formy. Rektální pěna dosahuje maximálně do 20–30 cm, vodný roztok klyzmatu podstatně výše, a to až do oblasti orálního sigmatu. Druhým rozdílem je, že rektální pěna je mnohem lépe tolerována zvláště u nemocných s dlouhotrvajícím zánětem postihujícím rektum, kde je snižená elasticita rektální stěny, a má větší dráždivost na střevní obsah [11].

Mikroskopické kolitidy, které jsou někdy z širšího pohledu řazeny rovněž mezi idiopatické střevní záněty, reprezentují chorobné entity označované jako kolagenní a lymfocytární kolitida, event. smíšený typ. Ukázalo se, že nejefektivnější léčbu pro navození symptomatické remise a také pro dlouhodobou

udržovací terapii představuje budesonid. Jeho efekt v indukční fázi léčby byl potvrzen v několika kontrolovaných klinických zkouškách. Vedle symptomatického zlepšení po indukční fázi léčby po dobu 6–8 týdnů v dávce 9 mg denně bylo v souhrnné analýze dosaženo u 81 % pacientů významného klinického zlepšení a u 70 % pacientů došlo ke zlepšení nebo normalizaci histologického nálezu. Obvyklá udržovací dlouhodobá dávka je 6 mg denně, která je prokazatelně efektivní v udržení klinické a histologické remise nemoci [12].

Početné a potenciálně závažné nežádoucí účinky jsou hlavním limitujícím faktorem pro dlouhodobé použití systémově účinných glukokortikoidů v terapii střevních zánětů. Nízká biologická systémová dostupnost budesonidu je spojena s významně nižším výskytem nežádoucích efektů této terapie. Výjimečně se mohou objevit lehčí vedlejší účinky léčby, jako je výsev akné nebo intermitentní bolesti hlavy či nespavost. Opakovaně bylo potvrzeno, že u některých pacientů může dojít k určitému útlumu hypofýzo-adrenální osy, nicméně v porovnání s efektem systémově působících glukokortikoidů jde o efekt velmi malý a klinicky nevýznamný, proto je možné, vyžaduje-li to klinický stav, terapii budesonidem náhle ukončit. Při dlouhodobém podání budesonidu se u některých nemocných mohou objevit atrofie kůže a kožních adnex. Naproti tomu nebyl potvrzen negativní vliv budesonidu na metabolismus kostní tkáně a dlouhodobá terapie nebyla spojena s vyšším rizikem fraktur ani vznikem osteopenie nebo osteoporózy [10,13].

## Literatura

1. Lukáš M, Dušek L. Idiopatické střevní záněty ve statistických ukazatelích a analýzách. In: Lukáš M (ed). Idiopatické střevní záněty. Nové trendy a mezioborové souvislosti. Praha: Grada 2020.
2. Truleove SC, Witts IJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
3. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, endoscopic and biological picture of attacks

- of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 811–818. doi: 10.1016/0016-5085(90)90002-i.
4. Lukáš M. Pokroky v medikamentózní konvenční léčbě. In: Lukáš M (ed). *Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů*. Praha: Galen 2019.
  5. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.
  6. Thomson O, Cortot A, Jewell DP et al. A comparison of budesonide and mesalamine for Crohn's disease. *International budesonide mesalamine study group. N Engl J Med* 1998; 339: 370–374. doi: 10.1056/NEJM199808063390603.
  7. Tromm J, Bunganič I, Tomšová E et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 425–434. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.004.
  8. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD002913.pub3.
  9. Travis SL, Danese S, Kapcinkas L et al. Once daily budesonide MMX in active mild to moderate ulcerative colitis" results from the randomized CORE II study. *Gut* 2014; 63(3): 433–441. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.
  10. Hrdlička L, Bortlík M, Douda T et al. Budesonid MMX (Cortiment 9 mg) v léčbě ulcerózní kolitidy v reálné klinické praxi. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(6): 509–513. doi:10.14735/amgh2016509.
  11. Gross V, Bar-Meir A, Lavy O et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 303–312. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02743.x.
  12. KafilTS, Nguyen TM, Patton PH et al. Intervention for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 217. doi: 10.1002/14651858.CD003575.pub6.
  13. Reilev M, Hallas J, Ernst MT et al. Long-term oral budesonide treatment and risk of osteoporotic fractures in patients with microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(6): 644–651. doi: 10.1111/apt.15648.

*prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.*  
*Klinické a výzkumné centrum pro*  
*střevní záněty*  
*Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LF UK*  
*v Praze*  
*Jankovcova 1569/2c*  
*170 00 Praha 7*  
*milan.lukas@email.cz*



# NOVÝ PŘÍSTUP K LÉČBĚ PBC PO 20 LETECH

**Unikátní  
mechanismus  
účinku**

**OCALIVA®** představuje novou možnost pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na dosavadní léčbu PBC.<sup>1</sup>

**První FXR  
agonista  
v léčbě PBC**

**OCALIVA®** působí na FXR receptor, který hraje zásadní roli v homeostáze žlučových kyselin a kontrole zánětu a fibrózy.<sup>1-3</sup>

**Klinicky  
prokázaná  
účinnost**

5x více pacientů léčených kombinací **OCALIVA®** + UDCA dosáhlo snížení hladiny ALP a stabilizace hladiny bilirubinu než pacientů léčených UDCA v monoterapii<sup>4</sup>

**Zkrácená informace o léčivém přípravku:** OCALIVA 5 mg potahované tablety, OCALIVA 10 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta OCALIVA 5 mg obsahuje acidum obeticholicum 5 mg, jedna tableta OCALIVA 10 mg obsahuje acidum obeticholicum 10 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek OCALIVA je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy (též primární biliární cirhóza) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (ursodeoxycholic acid, UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA. **Dávkování:** Před zahájením léčby obeticholovou kyselinou musí být znám stav jater daného pacienta. Počáteční dávka a její titrace u populace pacientů s PBC závisí na stadiu onemocnění dle Child-Pugha. **Pacienti bez cirhózy nebo Třída A dle Child-Pugha:** Počáteční dávka 5 mg jednou denně, titrace dávky - u pacientů, kde hladina alkalické fosfatázy (ALP) a/nebo celkového bilirubinu po 6 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titrujte až na 10 mg jednou denně. **Maximální dávky 10 mg jednou denně. Třída B nebo C dle Child-Pughu nebo dekompenzovaná cirhóza:** Počáteční dávka 5 mg jednou týdně, titrace dávky - u pacientů, kde hladina ALP a/nebo celkového bilirubinu po 3 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titrujte až na 5 mg dvakrát týdně (podávaných s odstupem alespoň 3 dny) a následně na 10 mg dvakrát týdně (se stejným odstupem), pokud na léčbu reagují a snášejí ji. **Maximální dávky 10 mg dvakrát týdně** (alespoň 3 dny od sebe). Pacientům užívajícím kyselinu obeticholovou není nutné upravovat dávkování souběžně podávané UDCA. **Kontrola a úprava dávkování při těžkém pruritu:** přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik. Pacienti s těžkou nesnášenlivostí v důsledku pruritu: **Pacienti bez cirhózy nebo s třídou A dle Child-Pughu:** snížit dávku Ocalivy 5 mg obden u pacientů, kteří netolerují 5 mg jednou denně, popř. na 5 mg 1x denně u pacientů netolerujících 10 mg 1x denně. Popřípadě dočasně vysadit Ocalivu na dobu až 2 týdnů s následným opětovným nasazením redukované dávky. Pokud bude Ocaliva tolerována, znovu zvýšit dávku na 10 mg 1x denně pro dosažení optimální odpovědi. **Pacienti s třídou B nebo C dle Child-Pughu nebo s dekompenzovanou cirhózou:** Redukce dávek Ocalivy na 5 mg 1x týdně pro pacienty netolerující 5 mg 2x týdně, popř. 10 mg 1x týdně pro pacienty netolerující 10 mg 2x týdně. Dočasné přerušení léčby Ocalivou až na dva týdny, s případným obnovením se sníženou dávkou. K optimální odpovědi dávku zvyšovat až na 10 mg 2x týdně, pokud to pacient snáší. Zvážit ukončení léčby Ocalivou u pacientů, u kterých nadále přetrvává nesnesitelný pruritus. **Zvláštní populace:** **Pacienti s poruchou funkce jater** viz doporučené dávkování. **Starší pacienti (≥ 65 let)** - údaje jsou omezené, dávkování ale není třeba upravovat. **Pacienti s poruchou funkce ledvin:** Údaje u pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou renální funkce jsou omezené, v případě těžké poruchy renální funkce nejsou k dispozici vůbec. Pro pacienty s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. **Použití Ocalivy u pediatrické populace** při léčbě PBC není relevantní. **Způsob podání:** Tableta se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Pacienti užívající pryskyřice vázající žlučové kyseliny mají užívat Ocalivu alespoň 4-6 hodin před jejich užitím, nebo po jejich užití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Úplná obstrukce žlučovýchodů. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Nežádoucí příhody související s játry** - u pacientů užívajících Ocalivu bylo hlášeno zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Byly hlášeny klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace. K těmto příhodám docházelo již v prvním měsíci léčby. Nežádoucí příhody související s játry byly primárně hlášeny při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku 10 mg 1x denně. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno závažné poškození jater a úmrtí při častějším podávání kyseliny obeticholové, než je doporučeno, a to u pacientů se středně závažným až závažným snížením funkce jater. Po zahájení léčby je u všech pacientů třeba monitorovat možnou progresi PBC a provádět laboratorní a klinická vyšetření k posouzení, zda není třeba dávku upravit. **Těžký pruritus** byl hlášen u 23 % pacientů léčených v rámci přípravkem OCALIVA 10 mg, u 19 % pacientů v rámci s odstupňovanou dávkou přípravku OCALIVA a u 7 % pacientů v rámci s placebem. Strategie kontroly zahrnují přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, snížení dávky, snížení frekvence podávání a/nebo dočasné přerušení podávání. **Interakce:** při souběžném podávání **warfarinu** a obeticholové kyseliny je třeba sledovat INR a dávku warfarinu případně upravit. Obeticholová kyselina může zvyšovat expozici souběžně podávaným přípravkům, které jsou substráty CYP1A2. Doporučuje se terapeutické monitorování **substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem** (např. teofylin a tizanidin). **Pryskyřice vázající žlučové kyseliny**, např. cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, adsorbují a snižují absorpci žlučových kyselin a mohou snižovat účinnost obeticholové kyseliny. Pryskyřice se doporučuje podávat v 4-hodinovém intervalu před a po užití obeticholové kyseliny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** Podávání obeticholové kyseliny v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se obeticholová kyselina vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání obeticholové kyseliny. **Fertilita:** nejsou žádné údaje o fertilitě u lidí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější hlášenými nežádoucími účinky byly pruritus (63 %) a únava (22 %). Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení se vyskytly u 1 % v rámci s odstupňovanou dávkou přípravku OCALIVA a u 11 % v rámci s dávkou přípravku OCALIVA 10 mg. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení byl pruritus. Pruritus se většinou vyskytl během prvního měsíce léčby a obvykle při dalším podávání přípravku po čase vymizel. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. **Seznam pomocných látek:** Mikrokrystalická celulóza (E460), Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium - stearát, částečně hydrolyzovaný poly (vinylalkohol), (E1203) oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172). **Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.** **Velikost balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Intercept Pharma International Ltd., Ormond Building, 31-36 Ormond Quay Upper, Dublin 7, Irsko. **Datum první registrace:** 12. 12. 2016. **Datum posledního prodloužení registrace:** 15.12.2019. **Datum revize textu:** 04/2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a od 1. 5. 2019 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.**

\*UDCA vysazena u pacientů s intolerancí na UDCA; ALP, alkalická fosfatáza; FXR farnesoidní X receptor; PBC, primární biliární cholangitida; UDCA, ursodeoxycholová kyselina; ULN, horní hranice normy.

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku OCALIVA®, datum revize textu 04/2020; 2. Ding L, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B 2015;5:135-44; 3. Poupon R, Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:S3-S12; 4. Nevens F, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-43.