

# Zdravljenje bolnikov s primarnim biliarnim holangitisom in nezadostnim odzivom na ursodeoksiholno kislino

## Second line treatment in patients with primary biliary cholangitis

Saša Golob, Katja Novak\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2021; 1: 39–44

**Ključne besede:** primarni biliarni holangitis, ursodeoksiholna kislina, obetiholna kislina, srbež

**Key words:** primary biliary cholangitis, ursodeoxycholic acid, obeticholic acid, pruritus

### IZVLEČEK

Primarni biliarni holangitis (PBC) je kronična avtoimunska holestatska jetrna bolezen.

Temeljno zdravljenje je ursodeoksiholna kislina (UDCA) v odmerku 13–15 mg/kg TT. Leto dni po začetku terapije je pomembna individualna ocena odziva na zdravljenje, saj imajo bolniki z nezadostnim biokemičnim odgovorom, to je znižanjem alkalne fosfataze v serumu, slabše preživetje. Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na UDCA po smernicah kot zdravilo drugega reda dodamo obetiholno kislino (OCA), da upočasnimo napredovanje bolezni. Če bolezen napreduje v jetrno cirozo, je možno zdravljenje s transplantacijo jeter.

### ABSTRACT

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic liver disease. First-line treatment usually consists of ursodeoxycholic acid (UDCA) in dosage of 13–15 mg/kg. Individual assessment of treatment response after one year is very important. Patients who do not respond with alkaline phosphatase levels reduction in serum have higher mortality in comparison with those who have a sufficient biochemical response to treatment. A second-line treatment with obeticholic acid (OCA) can be added in non-responders to UDCA to slow down the disease progression. Liver transplantation remains a final treatment option in patients with advanced disease and development of cirrhosis.

\*Katja Novak, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: katja.novak@kclj.si

## UVOD

Primarni biliarni holangitis (PBC) je kronična avtoimunska holestatska jetrna bolezen. Gre za redko bolezen z naraščajočo prevalenco, ki 10x pogosteje prizadene ženske. Bolezen običajno odkrijemo med 40. – 60. letom starosti. Značilno je progresivno propadanje intrahepatalnih žolčnih vodov, ki postopoma vodi v fibrozo in cirozo jeter.

Diagnozo postavimo pri bolnikih s povišanimi vrednostmi alkalne fosfataze 6 mesecev in s prisotnostjo anti-mitohondrijskih protiteles proti E2 podenoti kompleksa piruvatne dehidrogenaze (AMA anti-PDH) ali PBC specifičnih ANA protiteles (anti-sp100/anti-gp210). Pri bolnikih z negativnimi imunoserološkimi preiskavami se odločimo za biopsijo jeter in histološko potrditev diagnoze. To opravimo tudi pri sumu na možno drugo etiologijo hepatopatije. Pri PBC opazimo povišane vrednosti imunoglobulinov, predvsem IgM. Pojav hiperbilirubinemije kaže na napredovanje bolezni oziroma napredovali stadij. Holestaza vpliva na serumske lipide, tako ugotavljamo povišano vrednost holesterola, ki je posledica prisotnosti lipoproteina-X in znižanih funkcionalnih receptorjev za LDL. Kljub temu študije kažejo, da bolniki s PBC niso bolj ogroženi za srčno-žilne zaplete. (1, 2)

Klinično poteka bolezen v treh oblikah. Večinoma gre za počasi potekajočo bolezen, kjer bolnike odkrijemo v asimptomatski fazi. Med njimi jih polovica razvije simptome v 5. letih ter 95 % v 20. letih od postavitve diagnoze. Pri tej obliki bolezni okvara jeter napreduje v fibrozo višje stopnje in v cirozo jeter približno 10 let po pojavu simptomov (3). V 5–10 % vidimo izjemno hiter potek s hudoolestazo in nastopom ciroze v manj kot 5 letih. (4) PBC lahko poteka tudi kot sindrom prekrivanja z avtoimunskim hepatitisom, za to obliko je tudi agresivnejši potek s hitrejšim razvojem ciroze jeter. (3)

Klinična slika je odvisna od stopnje bolezni. Bolniki med simptomi najpogosteje navajajo srbež kože, utrujenost in sicca sindrom, ki močno zmanjšujejo bolnikovo kvaliteto življenja. Približno tretjina bolni-

kov ima pridruženo še eno ali več avtoimunskih bolezni, najpogosteje avtoimunska bolezen ščitnice. Zaradiolestaze je pri bolnikih s PBC slabša resorpcija vitamina D in posledično so pogostejše metabolne bolezni kosti, osteopenija in osteoporoza.

Danes bolnike navadno odkrijemo v začetni fazi bolezni, kar omogoča zgodnji začetek zdravljenja in prepoznavo dejavnikov tveganja za težji potek bolezni.

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽJI POTEK BOLEZNI

Pomembno je aktivno iskanje bolnikov z napovednimi dejavniki za agresivnejši potek bolezni. Te so moški spol, pojav bolezni pred 45. letom starosti, napredovalo stanje bolezni ob postavitvi diagnoze (tabela 1), neodzivnost na zdravljenje z ursodeoksiholno kislino in sindrom prekrivanja z avtoimunskim hepatitisom. Prav tako opazimo, da so PBC specifična ANA protitelesa (anti-sp100/anti-gp210) značilno prisotna pri bolnikih z agresivnejšo obliko bolezni. (1)

## ZDRAVLJENJE

Sedanje zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (UDCA) predstavlja temeljno zdravljenje bolnikov s PBC in vpliva tako na dolgoročno preživetje kot na histološko napredovanje bolezni. Glede na raziskave naj bi bilo 10-letno preživetje za bolnike zdravljene z UDCA 80 %. (1) Kljub zdravljenju z UDCA je pri nekaterih PBC progresivna bolezen s tveganjem za razvoj zapletov končne jetrne bolezni. Glede na najnovejše smernice, je pomembna individualna ocena odgovora na zdravljenje 1 leto po začetku terapije z UDCA, saj je nezadosten biokemični odgovor na zdravljenje povezan s pomembno slabšim preživetjem kot pri splošni populaciji. Bolniki z nezadostnim biokemičnim odgovorom na zdravljenje so kandidati za uvedbo zdravljenja 2. reda. (5)

Alkalna fosfataza (AF) in celokupni bilirubin sta glavna biokemična napovedna dejavnika izhoda pri bolnikih s PBC. Večja mednarodna multicentrična raziskava je pokazala, da imajo bolniki s PBC in povi-

Tabela 1. Ocena faze bolezni (1)

	ZAČETNA OBLIKA	NAPREDOVALA OBLIKA
<b>HISTOLOGIJA</b>	Odsotna ali blaga fibroza	Povezovalna fibroza ali ciroza
<b>ELASTOGRAFIJA (VCTE/FibroScan)</b>	LSM < 9.6 kPa	LSM > 9.6 kPa
<b>LAB. IZVIDI</b>	Normalen bilirubin in albumini	Patološki bilirubin ali albumin

LSM (angl. Liver stiffness measurement)

šano AF v serumu na več kot 1,5x nad zgornjo mejo normale (ZMN) 2x do 2,5x večje tveganje, da bodo zdravljeni s presaditvijo jeter oz za smrt kot bolniki z normalnimi vrednostmi AF. Bolniki s PBC in povišanim celokupnim bilirubinom imajo kar 5,1 do 10,7x večje tveganje, da bodo zdravljeni s presaditvijo jeter oz za smrt kot bolniki z normalnimi vrednostmi celokupnega bilirubina. (5)

Pri bolnikih odgovor na zdravljenje spremljamo z neinvazivnimi metodami, to je z različnimi točkovniki oziroma matematičnimi modeli, ki temeljijo na serumskih spremenljivkah, ter z neinvazivno oceno stopnje fibroze jeter z elastografijo (VCTE/FibroScan, metode ultrazvočne in magnetno resonančne elastografije). (3)

Med novejšimi matematičnimi modeli je PBC Globe, ki temelji na 4 laboratorijskih vrednosti (AF, bilirubin, albumini, trombociti) in ga izračunamo eno leto po začetku terapije z UDCA. Bolniki z GLOBE score > 0,30 imajo pomembno krajše preživetje brez zdravljenja s transplantacijo jeter v primerjavi z na UDCA odzivnimi bolniki. (7) Glede na rezultate raziskav naj bi bilo do 40 % bolnikov s PBC neodzivnih na UDCA (8), po naših neobjavljenih podatkih je teh bolnikov v Sloveniji 21 %. V vsakdanji klinični praksi kot nezadostni biokemični odgovor na zdravljenje enostavno definiramo tudi kot AF > 1,67 x ZMN ali povišan bilirubin 1 leto po začetku zdravljenja. (4)

## OBETIHOLNA KISLINA (OCA)

Pri bolnikih, ki zdravljenja z UDCA ne prenašajo ali so nanj neodzivni, pričnemo zdravljenje z obetiholno

kislino, ki je edino registrirano in v smernicah priporočeno zdravljenje drugega reda (3). Obetiholna kislina je polsintetični analog endogene žolčne kisline, ki selektivno aktivira jedrni farnezoidni X receptor (FXR), ki je prisoten v v celičnih jedrih tkiv vključenih v enterohepatično cirkulacijo žolčnih kislin. Signalne poti preko FXR vplivajo na sintezo, izločanje, transport, absorpcijo in detoksifikacijo žolčnih kislin. OCA aktivira FXR 100x močnejše kot endogene žolčne kisline. Preko vezave na FXR zmanjšuje holestazo, deluje protivnetno in antifibrotično. UDCA ni FXR agonist, zato imata z OCA sinergistični učinek in se uporabljata v kombinaciji. (7)

Glede na rezultate registracijske študije POISE, OCA statistično pomembno zniža AF na 1,67x normalno vrednost in bilirubin v območje normalnih vrednosti. Pri slabi polovici bolnikov, neodzivnih na UDCA, pa zniža AF vsaj za 15 %. (7) Ker je OCA v uporabi od l. 2017 imamo podatke iz študij, da je učinek stabilen, za 6 let. (9) Kombinirano zdravljenje tako podaljša časovni interval do zdravljenja s presaditvijo jeter in naj bi glede na simulacijske študije na dolgi rok celo zmanjšalo potrebo po tovrstnem zdravljenju. (10)

Zdravljenje začnemo v odmerku 5 mg/dan in ga po 6.–12. mesecih zvišamo na 10 mg/dan. Zdravimo tudi bolnike s PBC v fazi kompenzirane jetrne ciroze, vendar z nižjimi odmerki 5mg 2–3x na teden. Pri bolnikih s dekompenzirano cirozo Child B ali C je potrebna velika previdnost pri zdravljenju z OCA, ker so zabeleženi primeri akutnega poslabšanja delovanja cirotičnih jeter in smrti bolnikov. (7)

Glavni neželeni učinek je pojav oziroma poslabšanje srbeža kože. Tako pojavnost kot intenziteta sta odvisni od odmerka zdravila. V večini primerov je ta obvladljiv z zdravili, pri do 10 % bolnikov pa povzroči prenehanje jemanja zdravila. Drugi neželeni učinki so slabost, povišanje serumskih lipidov: holesterola ter znižanje HDL. (11)

## DRUGO ZDRAVLJENJE NA UDCA NEODZIVNIH BOLNIKOV

Poleg zdravljenja z obetiholno kislino za druga zdravila drugega reda še ni zadostnih dokazov, da bi bila lahko vključena v priporočila, čeprav so rezultati študij obetavni in je »off-label« zdravljenje možno. Sem sodijo derivati fibratne kisline, ki preko aktivacije molekul PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) zmanjšujejo holestazo. Družina PPAR agonistov vključuje več podtipov, ki modulirajo metabolizem holesterola in znižujejo sintezo žolčnih kislin. Najpogostejša sta uporabljena fenofibrat (selektivni PPAR-alfa) in bezafibrate (panselektivni), slednji v Sloveniji ni registriran.

V najbolj znani s placebom kontrolirani raziskavi v Evropi se je izkazalo, da kombinacija UDCA in bezafibrate pri bolnikih s PBC izboljša parametre holestaze (znižanje AF) in zmanjša tudi srbež. (12) Več raziskav je sicer na majhnem številu bolnikov potrdilo ugoden vpliv fenofibrata na parametre holestaze, vendar brez učinka na srbež kože. (13)

Kljub potencialno učinkovitem zdravljenju ima zdravljenje s fibrati možne pomembne stranske učinke, kot so miozitis, hepatotoksičnost, povišanje serumskega kreatinina (12, 13).

Kot »off-label« zdravljenje je možen še budezonid 3x3 mg na dan, ki ga dodamo, če je histološko prisoten izrazit vnetni infiltrat med portalnimi polji oz. »interface« hepatitis. (1)

## TRANSPLANTACIJA JETER

Bolnike s PBC jetrno cirozo ter bolnike s PBC in nevzdržnim ter na vse zdravljenje odpornim srbežem zdravimo s presaditvijo jeter. 5 letno preživetje bolnikov po presaditvi je 80 %. Pri 20 % se PBC v presadku ponovi, zato bolniki po presaditvi prejemajo zdravljenje z UDCA. (1)

## ZDRAVLJENJE SIMPTOMOV

### Srbež

Srbež je glavni simptom bolnikov s PBC. Pojavlja se pri 70 % bolnikov in pomembno zmanjšuje kvaliteto življenja. Ne pojav, ne intenziteta srbeža nista povezana s stopnjo jetrne bolezni. Zdravljenje z UDCA nima vpliva na srbež, med tem ko ga zdravljenje z OCA lahko poslabša. Zdravljenje srbeža poteka stopenjsko, najprej s holestiraminom, ki onemogoča reabsorpcijo žolčnih kislin iz črevesa. Učinkovitejši v zdravljenju holestatskega srbeža, ko holestiramin ne zadošča, je rifampicin. Pričnemo z dnevnim odmerkom 150mg in ga povečujemo do največjega dnevnega odmerka 600mg. Zaradi možnosti medikamentozne okvare jeter je potrebno skrbno spremljanje hepatograma, sprva 14 dni po uvedbi in nato enkrat mesečno. Opioidne antagoniste (naltrexone) uporabljamo kot zdravilo tretjega reda, v začetnem odmerku 12,5–25 mg/dan. Kot zelo učinkovit in varen se je izkazal sertraline, zaviralec ponovnega privzema serotonina, ki deluje centralno. Zdravljenje pričnemo s 25mg/dan, odmerek pa lahko zvišujemo do 100mg/dan. (1)

### Utrujenost

Več kot 50 % bolnikov navaja utrujenost in je pomemben vzrok slabše kvalitete življenja bolnikov s PBC. Kaže se kot fizična utrujenost ali kot kognitivne motnje (težave s spominom, slabša koncentracija) in ni odzivna na zdravljenje z UDCA ali OCA. Pojavlja se tudi pri bolnikih po presaditvi jeter, zaradi PBC, zato zgolj huda utrujenost pri PBC bolnikih ni indikacija za presaditev. Zaenkrat specifičnega zdravljenja hude utrujenosti ne poznamo. (1)

## KLINIČNI PRIMER 1

48-letna bolnica s serološko in histološko potrjeno PBC je bila napotena v gastroenterološko ambulanto za nadaljnje zdravljenje bolezni. Kljub 5 letnem zdravljenju z UDCA v terapevtskem odmerku, sta bila holestatska jetrna encim ob rednih kontrolnih pregledih v blagem porastu. Glavna klinična težava pa je bil hud srbež.

Lab izvidi ob prvem pregledu v naši ambulanti: AF 4,29  $\mu$ kat/L, gama-GT 7,14  $\mu$ kat/L, ALT 0,69  $\mu$ kat/L, AST 0,44  $\mu$ kat/L, bilirubin 13/4  $\mu$ mol/L.

Za zdravljenje srbeža smo uvedli holestiramin 4g 2–3x dnevno ter hidrokiszin 25mg 2–3 tbl dnevno. Zaradi neodzivnosti na zdravljenje z UDCA smo po sklepu konzilija za boleznijeter v terapijo uvedli OCA v začetnem odmerku 5mg/dan.

Ob prvem kontrolnem pregledu, 8 tednov po uvedbi OCA, smo opazali upad holestatskih jetrnih encimov. Prav tako ob terapiji z OCA ni prišlo do poslabšanja srbeža.

Ob rednih kontrolnih pregledih na 3 mesece smo beležili postopno izboljšanje holestatskih jetrnih encimov. Po 7 mesecih zdravljenja je, zaradi stranskih učinkov, gospa prenehala s holestiraminom. Ob vztrajajočem srbežu smo pričeli zdravljenje s sertralinom v začetnem odmerku 25mg in kasneje 50mg dnevno.

Eno leto po uvedbi terapije smo beležili izboljšanje v laboratorijskih izvidih z AF 2,41  $\mu$ kat/L, gama-GT 2,86  $\mu$ kat/L, AST 0,34  $\mu$ kat/L, ALT 0,42  $\mu$ kat/L in bilirubinom 9/3  $\mu$ mol/L. Ustrezen upad AF je pokazal dober biokemični odgovor na zdravljenje, zato smo terapijo z OCA nadaljevali ob standardnem odmerku UDCA. Srbež je bil obvladljiv s hidrokiszinom in sertralinom. Ob zadnjem pregledu marca 2021 smo se glede na novejšeraziskave odločili za dvig odmerka OCA na 10mg/dnevno.

Na KO za gastroenterologijo zdravimo 6 bolnic s PBC z obetiholno kislino. Predstavljamo 2 klinična primera.

## KLINIČNI PRIMER 2

43-letna bolnica, ki se je zaradi PBC 8 let zdravila v področni bolnišnici, je bila napotena v gastroenterološko ambulanto za uvedbo zdravljenja z obetiholno kislino. Zadnji histološki izvid je pokazal PBC stadij 2 in "interface" hepatitis. Zaradi sindroma prekrivanja z AIH je poleg 1000mg UDCA prejemale še budezonid 9mg/dan. Glavna klinična težava je bil hud srbež, ki se je umiril ob jemanju sertralina v odmerku 100mg/dan in kanabinoidne smole. V laboratorijskih izvidih smo beležili AF 4,88  $\mu$ kat/L, AST 1,25  $\mu$ kat/L, ALT 2,07  $\mu$ kat/L, gama-GT 9,13  $\mu$ kat/L, bilirubin 33/10. Zaradi neodzivnosti na zdravljenje z ursodeoksiholno kislino in neučinkovito zdravljenje z budezonidom, je bila po sklepu konzilija za jetrne bolezni, bolnica kandidatka za kombinirano zdravljenje UDCA z obetiholno kislino v odmerku 5 mg/dan. Terapijo z budezonidom smo prekinili.

Na kontrolnem pregledu čez 4 tedne in nato 8 tednov smo opazali izboljšanje hepatograma. Bolnica je zaradi poslabšanja srbeža povišala odmerek Sertralina na 2x100mg ter samovoljno ponovno začela z jemanjem budezonidom. Eno leto po pričetku jemanja OCA smo beležili poslabšanje laboratorijskih izvidov z AF 5,92  $\mu$ kat/L, AST 0,85  $\mu$ kat/L, ALT 1,03  $\mu$ kat/L, gama-GT 8,12. Bolničinodokumentacija smo ponovno obravnavali na jetrnem konziliju, kjer smo ocenili, da zdravljenje ni bilo učinkovito, ter se odločili za prekinitiv z OCA. Zaradi hudega srbeža kože je bila tudi vprašljiva bolničina komplanca.

Ob naslednjem pregledu smo v terapijo ob UDCA uvedli fenofibrate 250mg/dan. Po petih tednih terapije smo opazali dober odgovor na zdravljenje in znižanje AF za več kot 50 % na < 1,67x ZMN. Zaradi nevzdržnega srbeža, kljub večtirni terapiji, smo pričeli zdravljenje z rifampicinom 2x 150 mg/dan. Na rednih pogostih laboratorijskih kontrolah, smo opazali stabilno izboljšanje jetrnih encimov, ob čemer je bol-

nica navajala večjo kvaliteto življenja zaradi zmanjšanja srbeža. Kljub izboljšanju laboratorijskih parametrov (bilirubin 18/8, AF 2,05, AST 0,47, ALT 0,45, GGT 1,28) smo pri bolnici ultrazvočno ugotovili napredovanje fibroze jeter s povečanjem splenomegalije ter na gastroskopiji s pojavom varic požiralnika.

## ZAKLJUČEK

Bolnikov s PBC ter nezadostnim odgovorom na zdravljenje z UDCA je med 20–40 %. Upad biokemičnih parametrov holestaze (AF in bilirubin) je povezan z izboljšanim preživetjem. Zato je pri zdravljenju bolnikov s PBC po 1. letu standardnega zdravljenja z ursodeoksiholno kislino

Tako pomembna ocena odziva na zdravljenje in po priporočilih uvedba zdravljenja 2. reda, obetiholne kisline.

## Literatura

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145–72.
2. Nemes K, Lberg F, Gylling H, Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. *World J Hepatol.* 2016 Aug 8;8(22):924–32.
3. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet.* 2011 May;377(9777):1600–9.
4. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1568–94.
5. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology.* 2015 Dec;149(7):1804–1812.e4.
6. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology.* 2014 Dec;147(6):1338–1349.e5.
7. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):631–43.
8. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):715–20.
9. Nevens F, Shiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V, Andreone P, et al. Durable response in the markers of cholestasis through 5 years of open-label extension study of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2020 Feb;52:e30.
10. Samur S, Klebanoff M, Banken R, Pratt DS, Chapman R, Ollendorf DA, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis: Autoimmune, Cholestatic and Biliary Disease. *Hepatology.* 2017 Mar;65(3):920–8.
11. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2015 Apr;148(4):751–761.e8.
12. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *J Hepatol.* 2017;66(1):S89.
13. Guo C, Zhang Y, He L, Wang F, Chen K, Li J, et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2015 May;2757.