

# Liečba nešpecifických zápalov čreva v súčasnosti

doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc.

Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Bratislava

Terapia pacientov s nešpecifickými črevným zápalom je v dôsledku nie úplne objasnenej etiopatogenézy nešpecifická a empirická. Zameraná je na supresiu imunologických a zápalových procesov. Lieky používané pri ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe sú v podstate rovnaké. Kritickými činiteľmi pri určení terapeutického stratégie sú lokalizácia, rozsah, závažnosť zápalovej aktivity, komplikácie ochorenia, ako aj odpoveď na doterajšiu liečbu.

**Kľúčové slová:** ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, terapia.

## Nowadays treatment of inflammatory bowel disease

Therapy of patients with inflammatory bowel disease is in order of not fully explained etiopathogenesis nonspecific and empiric. It is focused upon suppression of immunological and inflammatory processes. Medication used at ulcerative colitis and Crohn's disease are basically the same. Critical factors at identifying therapeutic strategy are localization, length, severity of inflammatory activity, complication of disease, as well as response to present treatment.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, therapy.

Via pract., 2013, 10(5): 178–181

## Zoznam použitých skratiek

ADA – adalimumab  
 anti-TNF – protilátky proti TNF  $\alpha$   
 AZA – azatioprin  
 CD – Crohnova choroba  
 CsA – Cyklosporín A  
 EBM – Evidence based medicine (medicína založená na dôkazoch)  
 IBD – nešpecifické zápaly čreva  
 IFX – infliximab  
 MP – merkaptopurín  
 MTX – metotrexát  
 TBC – tuberkulóza  
 UC – ulcerózna kolitída  
 5-ASA – kyselina 5-aminosalicylová

Nešpecifické zápaly čreva (angl. inflammatory bowel disease, IBD) sú 2 odlišné, celoživotné zápalové ochorenia charakterizované remisiami a exacerbáciami. Napriek rozsiahlemu výskumu počas posledných desaťročí, sa dodnes nepodarilo nájsť jednoduché vysvetlenie príčiny ich vzniku. Pravdepodobne ide o vzájomné pôsobenie medzi vrodenými činiteľmi, vonkajšími a vnútornými spúšťačmi choroby, výsledkom ktorého je samovoľne sa opakujúci zápalový proces, v ktorom je poškodenie tkaniva sprostredkované imunitným systémom (1, 13).

Hlavné fenotypy IBD sú Crohnova choroba (angl. Crohn's disease, CD) a ulcerózna kolitída (angl. ulcerative colitis, UC). V klinickej praxi rozoznávame aj prechodný, bližšie neurčený typ zápalu (tzv. indeterminate colitis). Na rozdiel od UC môže CD postihnúť ktorúkoľvek časť tráviacej trubice, pričom najčastejšie je postihnutá ileocekálna oblasť. Miesta postihnutia sa môžu

kombinovať a zároveň aj vyvíjať, takže choroba, ktorá pôvodne začne v ileocekálnnej oblasti sa môže rozšíriť aj na iné časti tráviacej trubice. MC sa prejavuje ako akútnymi, tak chronickými príznakmi. Akútne príznaky sa vyskytujú skôr vzácné (asi do 10 % prípadov), pričom ochorenie môže začať pod obrazom akútneho zápalu slepého čreva a často až chirurg zistí pravú príčinu zápalu. Väčšina pacientov s MC má však priebeh ochorenia chronický, sprevádzaný črevnými a mimočrevnými prejavmi (kožné, kĺbové, pľúcne prejavy...). Keďže u CD zápal postihuje hlboké vrstvy tráviacej trubice (luminálna forma), okrem poškodenia sliznice (afty, ulcerácie...) vedúceho k jej krvácaniu, dochádza často aj k opuchu sliznice, ktorý má za následok hnačky. Vredy na sliznici môžu zase pri prestúpení do hlbších vrstiev spôsobovať tvorbu fistúl a abscesov (penetrujúca, fistulujúca forma). Chronický, dlhotrvajúci zápal môže viesť k tvorbe jaziev až striktúr (strikturujúca forma), spôsobujúcich kŕče brucha a poruchy pasáže stolice. Komplikácie CD môžu byť spôsobené aj poruchou vstrebávania živín cez zapálené črevo (malabsorpcia). Pacienti s CD môžu mať aj extraintestinálne manifestácie ochorenia (prítomné až do 25 %), ako napríklad artritídu, erythema nodosum a periférnu arthropatiu. Závažnejší priebeh CD možno očakávať u mladých pacientov s perianálnou alebo ileokolickou lokalizáciou. Pacienti s CD lokalizovanou v hrubom čreve majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu (5).

UC je chronické ochorenie charakterizované difúznym slizničným zápalom ohraničeným na hrubé črevo. Asi u 95 % pacientov zápal postihuje rektum, odkiaľ sa môže šíriť proximálne,

symetricky, po obvode celého lúmenu, a bez prerušenia postihovať rôzne časti hrubého čreva. Najčastejšími klinickými príznakmi sú krvavá hnačka, nutkanie na stolicu alebo tenezmy. Prítomné môžu byť aj extraintestinálne manifestácie závislé od aktivity ochorenia, ako napríklad episkleritída, skleritída, uveitída, periférne arropatie, erythema nodosum a pyoderma gangrenosum. Medzi extraintestinálne manifestácie nezávislé od aktivity UC patria axiálne arropatie, sakroileitída, ankylozujúca spondylitída a primárna sklerotizujúca cholangitída. Pacienti s UC majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu (13).

Charakterizácia molekulárnej povahy IBD viedla k objaveniu nových terapeutických molekúl s rôznymi mechanizmami účinku a s rôznym klinickým použitím. Expanzia vedeckých poznatkov (epiteliálne, mikrobiálne interakcie, cytokíny, zápalové mediátory a neuro-imunologické interakcie) mala zase za následok publikovanie početných klinických štúdií, metaanalýz, prehľadových článkov, odporúčaní, monografií, ktoré vytvorili aj u nás potrebu novelizácie odborných odporúčaní v duchu princípov „Medicíny založenej na dôkazoch“ angl. Evidence Based Medicine – EBM). Vyššie uvedené viedlo aj k zjednoteniu cieľov farmakologickej liečby pacientov s IBD, ktoré sú okrem rýchleho dosiahnutia a dlhodobého udržania remisie v súčasnosti nasledovné:

- 1) odstrániť ťažkosti vyplývajúce z vysokej aktivity črevného zápalu,
- 2) znížiť riziko chirurgickej liečby a nutnosť hospitalizácie,
- 3) znížiť sekréciu (produkciu tekutín z fistúl) a dosiahnuť úplné uzatvorenie fistúl,

- 4) zlepšiť kvalitu života,
- 5) dosiahnuť zhojenie vredov a zabrániť vzniku trvalých zmien na tráviacej trubici.

Terapeutické odporúčania zároveň zohľadňujú lokalizáciu, závažnosť a komplikácie ochorenia. Terapeutický prístup preto musí byť jednoznačne individualizovaný s ohľadom na symptomatickú odpoveď a toleranciu liečby (6).

## Lieky používané pri Crohnej chorobe

### Aminosalicyláty

#### Kyselina 5-aminosalicylová – mesalazín

Sulfasalazín v dávke 3 – 6 g/deň je účinný v liečbe kolitickej formy, ale nie je účinný u pacientov s tenkočrevným postihnutím. Vzhľadom na menej priaznivý profil nežiaducich účinkov v porovnaní s mesalazínom, sa od jeho používania v súčasnosti upúšťa. Indikáciou použitia mesalazínu je v súčasnosti udržiavacia liečba remisie u pacientov s postihnutím tenkého čreva a ileocekálny oblasti (dávka by mala byť > 2,0 g/deň), ako aj zníženie rizika vzniku kolorektálneho karcinómu u pacientov s rozsiahlou CD kolitídou v dávke 1,2 – 2,4 g/deň. Všetky v súčasnosti používané preparáty s 5-ASA sú bezpečné, s nežiaducimi účinkami vyskytujúcimi sa rovnako často u pacientov užívajúcich mesalazín, olsalazín alebo placebo. Renálne poškodenie (intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm) pri terapii 5-ASA je zriedkavé a idiosynkratické. Pacienti s preexistujúcim renálnym poškodením, užívajúci iné potenciálne nefrotoxicke lieky alebo s komorbiditou, by mali mať počas liečby 5-ASA monitorované obličkové funkcie (9).

### Antibiotiká

Metronidazol (10 – 20 mg/kg/deň) nie je účinnejší v porovnaní s placebom v indukciu remisie. Ciprofloxacín (500 až 1 000 mg/deň) má rovnaký efekt ako mesalazín u aktívnej CD. Antibiotiká sú indikované pri septických komplikáciách, bakteriálnom prerastaní a perianálnom ochorení. V súčasnosti niet dôkazov o tom, že antibiotiká a antimykobakteriálna liečba dokážu udržať liekmi navodenú remisiu (12).

### Glukokortikoidy

Pri zvažovaní liečby kortikoidmi treba rátať nielen s ich účinnosťou, ale najmä s ich nežiaducimi účinkami. Kortikoidy sú síce účinné v indukciu remisie, ale v udržaní liekmi navodenej remisie účinné nie sú. V súčasnosti je budezonid preferovaný pred prednizolónom, ak ide o postihnutie terminálneho ilea alebo ileocekálnu lokalizáciu ochorenia. Budezonid môže oddialiť relaps po medikamen-

tózne navodenej remisii, nie je však účinný v udržaní remisie v trvaní 12 mesiacov, a preto sa ako udržiavacia liečba pri CD neodporúča. Dávkovanie je pri budezonide 9 mg/deň a pri prednizóne/prednizolóne 1 mg/kg/deň. Štandardné znížovanie dávkovania sa každopádne odporúča, nakoľko tento postup dokáže identifikovať pacientov, ktorí zrelabujú rýchlo, a preto potrebujú pridať do liečby tiopuríny. Osteoprotektívna liečba je odporúčaná, ak sa predpokladá trvanie liečby > 12 týždňov (7).

### Imunomodulačná terapia

#### Tiopuríny

Azatioprin (AZA) v dávke 2 – 2,5 mg/kg/deň alebo merkaptopurin (MP) v dávke 1 – 1,5 mg/kg/deň môžu byť použité u aktívnej CD ako adjuvantná liečba. AZA a MP sú účinnejšie v porovnaní s placebom v udržaní klinickej remisie, ktorá bola navodená kortikoidmi alebo chirurgickým zákrokom. Dôležitá je aj skutočnosť, že AZA je nielen účinný v udržaní remisie CD, ale má zároveň kortikosteroidy šetriaci efekt. Pomalý nástup účinku AZA však zabraňuje jeho samostatnému použitiu v navodení remisie. Pre možné nežiaduce účinky je počas prvých týždňov liečby AZA potrebná kontrola krvného obrazu a hepatálnych ukazovateľov raz týždenne, neskôr každé tri mesiace. Indikáciou na prerušenie liečby je leukopénia < 3,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombocytopenia < 120 x 10<sup>9</sup>/l a zvýšenie aktivity sérových transamináz alebo cholestatických enzýmov nad dvojnásobok normy. Nepretržité podávanie AZA je spojené s možným rizikom vzniku lymfoproliferatívneho ochorenia (11).

#### Metotrexát

Metotrexát (MTX) v dávke 25 mg/týždeň (podávaný p. o., s. c. alebo i. m.) má taktiež kortikoidy šetriaci efekt umožňujúci postupné vysadenie kortikoidov z liečby. Je účinný v udržaní remisie CD aj v dávke 15 mg/týždeň podávanej i. m. Jeho toxicita sa prejavuje pomerne skoro (nauzea, vomitus, hnačka) a dá sa jej predísť pridaním acidum folicum (5 mg/deň) 2 – 3 dni pred podaním MTX. Pri elevácii AST 2-násobne nad normu je potrebné MTX z liečby vysadiť. MTX sa nesmie podávať v tehotenstve (11).

#### Cyklosporín A

Cyklosporín A (CsA) a takrolimus majú v terapii CD limitovaný význam. Dôkazy o účinnosti v udržaní remisie v súčasnosti nie sú (11).

#### Biologická liečba

Z širšieho pohľadu rozumieme pod biologickou liečbou podávanie látok prirodzenej povahy, ktoré

tlmia špecifické miesta zápalovej reakcie. V užšom slova zmysle ide u pacientov s IBD o podávanie protilátok proti tumor nekrotizujúcemu faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , resp. anti-TNF). Pre liečbu CD je v Slovenskej republike registrovaný infliximab (IFX) a adalimumab (ADA). Indikovaný na biologickú liečbu je pacient s CD a:

- a) strednou a ťažkou aktivitou CD,
- b) perianálnymi fistulami,
- c) kortikoid dependentným a rezistentným priebehom ochorenia,
- d) vysokým rizikom nepriaznivého priebehu ochorenia (pacient s vekom < 17 rokov v dobe diagnózy, perianálnym postihnutím, extenzívnym postihnutím tenkého čreva, penetrujúcimi komplikáciami v podobe fistúl),
- e) mimočrevnými prejavmi (extraintestinálne manifestácie) viazanými na aktivitu črevného zápalu,
- f) extraintestinálnymi manifestáciami neviazanými na aktivitu črevného zápalu (ankylozujúca spondylitída a sakroileitída).

Kontraindikovaní by mali byť pacienti s:

- a) ťažkými alergickými reakciami,
- b) chorobnými stavmi, ktoré sú absolútnou kontraindikáciou liečby (sepsa, absces, ťažšia bakteriálna alebo vírusová infekcia, tuberkulózná infekcia, sklerosis multiplex, optická neuritída),
- c) zlyhaním srdca stredne ťažkého a ťažkého stupňa (NYHA III-IV),
- d) náhlou príhodou brušnou.

Relatívnu kontraindikáciu je infekcia vírusom hepatitídy B a C (dá sa prekenuť v spolupráci s hepatológom) a karcinóm v anamnéze. Autoimúnne ochorenia ako vaskulitída, systémový lupus a sklerodermia nesú so sebou vysoké riziko aktivácie počas podávania biologickej liečby. Dlhodobé kombinované podávanie AZA a anti-TNF nie je vhodné u mladých pacientov z dôvodu rizika vzniku hepatosplenického T bunkového lymfómu. Oba v súčasnosti na Slovensku registrované lieky (IFX a ADA) podávané pacientom s CD v rámci biologickej liečby majú podobnú účinnosť a aj bezpečnostný profil, takže výber závisí od dostupnosti, spôsobu podávania, preferencie pacienta, compliance a ceny. V prípade horúčky, kašľa a systémových príznakov alebo nevyvetliteľnej choroby treba pátrať po oportúnnych infekciách vrátane tuberkulózy (TBC) a mykotickej infekcie (14, 15).

#### Infliximab

Je chimerická monoklonová protilátka proti tumor nekrotizujúcemu faktoru (anti-TNF), ktorá má protizápalový účinok – spôsobuje apoptózu zápalových buniek. IFX je účinný v udržaní remisie u pacientov s lumenálnym ochorením, ktorí majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu. Podáva sa intravenózne formou infúzie (3).

## Adalimumab

ADA je plne humánna monoklonová protilátka proti TNF. Podáva sa subkutánne. ADA je účinný v udržaní remisie u pacientov s lúminálnym ochorením, ktorí majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu (4).

## Strata odpovede na biologickú liečbu

Pri nedostačujúcej odpovedi na anti-TNF, ktorá sa môže určiť po 12 týždňoch, je vhodné zameniť anti-TNF preparát (IFX za ADA, resp. naopak), ako aj zistiť aktivitu ochorenia, vylúčiť komplikácie vrátane možnej pridruženej infekcie, poprípade zvážiť chirurgické riešenie (10).

## Nutričná terapia

Keďže neexistujú placebo kontrolované štúdie sledujúce efekt nutričnej liečby pri aktívnej CD dospelých, je enterálna liečba odporúčaná iba ako podporná terapia. Úplná parenterálna výživa je vhodný doplnok liečby pacientov s fistulujúcou formou (2, 13).

## Probiotiká

V súčasnosti neexistuje dostatok dôkazov potvrdzujúcich benefit probiotík v udržaní remisie pacientov s CD (2, 13).

## Iná liečba

Je veľmi pravdepodobné, že v blízkej budúcnosti sa paleta biologických liekov rozšíri aj na Slovensku o nové protilátky proti TNF- $\alpha$ , nakoľko sa tieto v niektorých krajinách už používajú v klinickej praxi. Certolizumab sa ukázal ako účinný v udržaní remisie u pacientov s lúminálnym ochorením, ktorí majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu. Do klinického skúšania boli zaradené ďalšie nové molekuly, blokujúce najrôznejšie špecifické miesta aktívacie leukocytov a lymfocytov (abatacept, rituximab, basiliximab, interferón 2 $\alpha$  b). Až výsledky klinických skúšaní však určia postavenie a klinický význam týchto nových potenciálnych liekov u pacientov s IBD (2, 13).

## Lieky používané pri ulceróznej kolitíde

### Aminosalicyláty

#### Kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA) – mesalazín

I keď sulfasalazín je rovnako účinný ako iné 5-ASA preparáty, iné 5-ASA preparáty podávajú p. o. sa však preferujú z dôvodov toxicity sulfasalazínu. Napriek tomu, že podľa výsledkov klinických štúdií dochádza k rýchlejšiemu ná-

stupu remisie a jej dlhšiemu udržaniu pri užívaní mesalazínu s predĺženým uvoľňovaním pri dávkovaní 1-krát denne, chýbajú v súčasnosti jednoznačné dôkazy, pre ktoré by mal byť preferovaný ktorýkoľvek špecifický preparát 5-ASA v udržiavacej liečbe (8).

## Antibiotiká

Dáta dostupné v súčasnosti nepostačujú na to, aby antibiotiká v rámci EBM mohli byť jednoznačne odporúčané v terapii pacientov s UC (12).

## Glukokortikoidy

Cieľom liečby v súčasnosti je minimalizovať používanie kortikoidov pre ich početné nežiaduce účinky a nedostačujúce dôkazy o účinnosti v rámci EBM. V prípade nutnosti ich použitia je vhodné po docielení remisie tieto postupne z liečby vysadiť a ponechať pacienta na inej udržiavacej liečbe (7).

## Imunomodulačná terapia

### Tiopuríny

AZA/MP sa odporúča pacientom, ktorí mali skorý relaps alebo majú časté relapsy UC počas terapie 5-ASA v optimálnom dávkovaní alebo ktorí netolerujú liečbu 5-ASA, ako aj pacientom, ktorí sú kortikoid dependentní, alebo pacientom, ktorí odpovedali na indukčnú liečbu CsA. AZA/MP sa odporúča aj pacientom odpovedajúcim na i. v. podávanie kortikoidov v indukciu remisie. Prídanie alebo pokračovanie 5-ASA k terapii AZA/MP môže byť odporúčané, avšak so zreteľom na možnú myelotoxicitu (11).

### Metotrexát

Dáta dostupné v súčasnosti nepostačujú na to, aby MTX v rámci EBM mohol byť jednoznačne odporúčaný v terapii pacientov s UC (11).

### Cyklosporín

Po i. v. podaní indukčnej liečby je potrebné (za predpokladu, že pacient dosiahol remisiu) začať čím skôr p. o. podávanie a toto brať iba ako určité premostenie do obdobia, kým nezačne účinkovať v udržiavacej liečbe AZA. Vzhľadom na nefrotoxicitu by najdlhší čas podávania CsA mal byť 6 mesiacov (11).

## Biologická liečba

Pre liečbu UC je v Slovenskej republike registrovaný IFX a ADA. Indikácie na začatie biologickej liečby u pacientov s UC sú:

a) stredná a ťažká aktivita,

- b) „záchranná“ liečba u pacientov s vysokou aktivitou,
- c) kortikoid dependentný a rezistentný priebeh UC,
- d) mimočrevné prejavy viazané na aktivitu črevného zápalu,
- e) mimočrevné prejavy neviazané na aktivitu črevného zápalu (ankylozujúca spondylitída a sakroileitída).

Kontraindikácie biologickej liečby sú rovnaké ako pri CD (14, 15).

## Probiotiká

Kmene *E. coli Nissle 1917* sú účinnou alternatívou k podávaniu 5-ASA v udržiavacej liečbe (2, 13).

## Iná liečba

Cochrane metaanalýza ukázala rovnakú odpoveď u pacientov s UC liečených omega 3-masťnými kyselinami v porovnaní s kontrolnou skupinou. Terapiu helmintmi je potrebné odsledovať vo väčších štúdiách zameraných na dokázanie nielen účinnosti, ale sledujúcich aj optimálnu dávku, interval podávania a trvanie liečby. Dáta dostupné v súčasnosti nepostačujú na to, aby heparín v rámci EBM mohol byť jednoznačne odporúčaný v terapii pacientov s UC (2, 13).

## Záver

Terapia pacientov s UC a CD v súčasnosti je následkom nie úplne objasnenej etiopatogenézy stále nešpecifická a empirická. Liečba je preto zameraná na potlačenie imunologických a zápalových procesov. Liečebný prístup by mal v súčasnosti byť taktiež individualizovaný s ohľadom na symptomatickú odpoveď a toleranciu liečby.

## Literatúra

1. Assche GV, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4: 7–27.
2. Assche GV, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4: 63–101.
3. Assche GV, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: Safety. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1594–1602.
4. Bortlík M, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. 2. vydání. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 66: 12–22.
5. Dignass A, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4: 28–62.

6. D'Haens GR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 199–212.
7. Ford AC, et al. Glucocorticosteroid therapy in Inflammatory bowel disease: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 590–599.
8. Ford AC, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Ulcerative colitis: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 601–616.
9. Ford AC, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 617–629.
10. Ford AC, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 644–659.
11. Khan KJ, et al. Efficacy of Immunosuppressive therapy for Inflammatory bowel disease: A systemic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 630–642.
12. Khan KJ, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 661–673.
13. Kornbluth A, Sachar DB and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501–523.
14. Mahadevan U, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 214–223.
15. Orlando A, et al. The Italian society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian group for the study of inflammatory bowel disease (IG-IBD) clinical practice guidelines: the use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2011; 43: 1–20.

---

**doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc.**

Detská fakultná nemocnica  
s poliklinikou Bratislava  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
ladislav.kuzela@dfnsp.sk

