

Antimykotická léčba invazivních mykóz imunosuprimovaných nemocných

Jana Diatková¹, Martina Tošková¹, Iva Kocmanová², Jiří Mayer^{1,4}, Zdeněk Ráčil^{1,4}

¹Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

²Oddělení klinické biochemie a hematologie, Fakultní nemocnice Brno, Katedra laboratorních metod LF MU

³Oddělení klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice Brno

⁴CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

V průběhu posledních let dochází k nárůstu počtu imunosuprimovaných nemocných a tím i k vzestupu invazivních mykotických onemocnění. Terapie hlubokých mykóz je mnohdy obtížná, mortalita a morbidita těchto infekčních komplikací jsou vysoké. Stále lepší dostupnost nových antimykotik rozšiřuje naše léčebné možnosti a zlepšuje výsledky terapie těchto invazivních mykotických infekcí. Předkládaná práce podává informace o využití jednotlivých antimykotik v léčbě invazivních mykóz, shrnuje léčbu invazivní aspergilózy (IA), invazivní kandidózy (IC) a empirickou antimykotickou terapii. Doporučení vychází ze závěrů prezentovaných European Conference on Infection in Leukemia (ECIL).

Klíčová slova: invazivní mykotické infekce, antimykotická léčba, antimykotika.

Treatment of invasive fungal infections

The frequency of invasive fungal infections has significantly increased with the rise in at-risk populations of patients in the last years. Management of deep fungal infection is difficult and the morbidity and mortality of these infections are very high. New antifungal agents provide the management options and improve therapeutic outcomes of these infections. This article informs about the role of available antifungal agents in the management of invasive fungal infections and reviews empirical antifungal treatment and the treatment of invasive aspergillus and candida infections. Recommendations presented below are based on the resume of the European Conference on Infection in Leukemia (ECIL).

Key words: invasive fungal infections, treatment, antifungals.

Onkologie 2012; 6(6): 304–308

Úvod

Invazivní mykotické infekce (IFI) jsou závažnou infekční komplikací u imunokompromitovaných nemocných. Ve srovnání s bakteriálními infekcemi je výskyt IFI méně častý, ale morbidita

a mortalita s nimi spojená je výrazně vyšší (1). K nejvíce ohroženým patří pacienti s nádorovým onemocněním, nemocní po transplantaci solidních orgánů, a také pacienti na jednotkách intenzivní péče.

Během posledních let incidence invazivních mykotických infekcí narůstá. K příčinám patří kromě zlepšení diagnostických postupů především pokroky v lékařské péči, které umožňují přežívání nemocných se závažnými a život ohrožujícími

Tabulka 1. Klinicky významná a používaná antimykotika v léčbě invazivních mykotických infekcí – dělení a mechanismus účinku

Léková skupina	Zástupci	Místo působení	Mechanismus působení
Polyeny	amfotericin B deoxycholát*	buněčná membrána	Vazba na ergosterol v buněčné membráně s následným poškozením její integrity. Zvýšení permeability buněčné stěny vede k lýze buňky
	amfotericiny na lipidovém nosiči		
	amfotericin B lipidový komplex (ABLC)		
	amfotericin B koloidní disperze (ABCD)		
	lipozomální amfotericin B (L-AMB)**		
Azoly	flukonazol	buněčná membrána	Interakce s enzymy významnými v syntéze ergosterolu, který je součástí buněčné stěny. Výsledkem je poškození stability membrány s následnou lýzou buňky
	itrakonazol		
	vorikonazol		
	posakonazol		
Echinokandiny	kaspofungin	buněčná stěna	Inhibice enzymu důležitého v tvorbě 1,3-β-D-glukanu, který je jednou z hlavních součástí buněčné stěny. Následně dochází ke snížení kvality buněčné stěny a ztrátě její ochranné funkce pro buňku
	anidulafungin		
	mikafungin		
Ostatní	flucytosin	mykotická RNA	Flucytosin se po vstupu do buňky metabolizuje na 5-fluorouracil a je následně inkorporován do mykotické RNA. Výsledkem je porucha tvorby RNA/ DNA a zánik buňky

* – v dnešní době není v ČR k dispozici, pouze na mimořádný dovoz; ** – není v ČR registrován

chorobami. Agresivní terapeutické přístupy k nejrozšířenějším základním onemocněním vedou ke zvýšení počtu imunosuprimovaných jedinců.

Antimykotika

Podle mechanismu působení dělíme antimykotika určená pro léčbu invazivních mykóz do několika lékových skupin: polyeny, azoly, echinokandiny a ostatní (do poslední skupiny patří prakticky pouze flucytosin, výjimečně používáný v kombinované léčbě kryptokokové infekce). Většina z nich interferuje se syntézou nebo integritou ergosterolu v buněčné membráně mykotických patogenů, anebo zasahuje do tvorby jejich buněčné stěny. Přehled používaných systémových antimykotik je v tabulce 1.

Polyeny

Amfotericin B deoxycholát (tzv. konvenční amfotericin B, C-AMB) byl donedávna díky svému širokospektrému a fungicidnímu účinku zlatým standardem v léčbě infekcí způsobených kandidami, kryptokoky a vláknitými houbami (2). Jeho použití je limitováno nutností intravenózního podání a především jeho toxicitou. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky C-AMB jsou nefrotoxicita a ztráta iontů (především kalia a magnézia), které mohou vznikat až v 80 % případů. S infuzí C-AMB spojené reakce (zimnice, třesavka, horečka, bronchospasmus a hypotenze) vznikají až u 50–60 % léčených nemocných a lze je velmi významně redukovat aplikací léku v dostatečně dlouhé (minimálně 4–6 hodin) nebo 24hodinové infuzi a především pak premedikací, která předchází vlastní podání C-AMB (antipyretikum event. v kombinaci s hydrokortizonem a antihistaminikem) (1, 3).

Lipidové přípravky amfotericinu B – liposomální amfotericin B (L-AMB), amfotericin B lipidový komplex (ABLC) a amfotericin B koloidní disperze (ABCD) dosud neprokázaly superioritu v léčbě IFI nad C-AMB. Hlavní výhodou těchto preparátů je významně nižší nefrotoxicita, v závislosti na její definici se udává 10–30 %. Nežádoucí účinky spojené s infuzí (horečka, zimnice, třesavka a další) jsou méně časté u L-AMB a ABLC, ale naopak vyšší u ABCD. S výjimkou L-AMB se proto i u lipidových přípravků amfotericinu B doporučuje podání premedikace (1, 3). Další výhodou je lepší průnik do některých tkání. Určitou nevýhodou amfotericinu na lipidových nosičích představuje jejich vyšší cena.

Azoly

Azolová antimykotika patří mezi dnes nejrozšířenější přípravky používané v léčbě mykóz. Mechanismus účinku spočívá v inhibici na cy-

tochromu P450 závislé syntéze ergosterolu, který je nezbytnou součástí buněčné stěny hub.

Pro léčbu povrchových mykotických infekcí se obvykle používají látky z první skupiny azolů – imidazoly (ketokonazol, klotrimazol, mikonazol).

Druhá skupina – triazoly (flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) je určena pro terapii jak povrchových, tak systémových fungálních onemocnění.

Flukonazol má účinek na kmeny kandid a kryptokoků, nemá však žádný efekt na vláknité houby. Jeho hlavní výhodou je především vysoká bezpečnost a minimální riziko interakcí a je dostupný jak v perorální, tak intravenózní formě.

Itrakonazol je rovněž dostupný jak v perorální, tak intravenózní podobě. Nedostatečná absorpce u perorálního podávání spolu s rizikem četných lékových interakcí je pak příčinou výrazné variability plazmatických koncentrací léku. Z důvodu zjištění účinné koncentrace v séru a naopak vyloučení vysokých hladin, které mohou být spojeny s nežádoucími účinky léku, je všeobecně doporučováno měření plazmatických koncentrací léku s cílovými hladinami 500–2000 ng/ml (1).

Vorikonazol a posakonazol představují druhou generaci triazolů, mají široké spektrum účinku na kandidy, *Cryptococcus neoformans*, vláknité houby, včetně *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp. a *Fusarium* spp. Posakonazol je jediné azolové antimykotikum s klinickým účinkem na zygomycety. Azoly obecně patří k bezpečným antimykotikům. Všechny triazoly mohou způsobit hepatotoxicitu, která většinou probíhá pod obrazem různě intenzivní elevace transamináz a jen výjimečně vyžaduje ukončení podávání léku. Nevýhoda většiny z nich je to, že jsou metabolizovány systémem jaterních cytochromů P450 (CYP) – především CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Geneticky daná aktivita těchto enzymatických systémů, stejně tak jako vliv jiných léků, které jsou induktory nebo naopak substráty CYP, může vést k ovlivnění plazmatických koncentrací a tak k omezení účinnosti nebo naopak zvýšené toxicitě těchto antimykotik. Naopak triazolové antimykotika jsou inhibitory CYP a tak vedou ke zvyšování hladin léků metabolizovaných tímto systémem, kam patří celá řada léčiv používaných u nemocných v riziku IFI. Proto je současné použití některých triazolů s určitými imunosupresivy často kontraindikováno (např. sirolimus při podávání vorikonazolu), nebo minimálně musí být spojeno s měřením plazmatických hladin těchto látek.

Posakonazol je dostupný pouze ve formě perorální soluce. Její absorpce je značně variabilní a významně se zlepšuje při současném požití jídla. Není-li podání dostatečného množství

stravy možné, je pak doporučováno rozdělení denní dávky na více porcí. Přestože lékové interakce na cytochromu P450 jsou u posakonazolu minimální, právě nejistota v dostatečné absorpci léku na jedné straně a vztah mezi efektem léčby invazivní aspergilózy a dosaženou plazmatickou koncentrací na straně druhé je důvodem, proč řada autorů doporučuje také měření plazmatických koncentrací tohoto azolu.

Vorikonazol je k dispozici jak ve formě perorálních tablet a suspenze s velmi dobrou biologickou dostupností, tak v podobě intravenózní infuze. V důsledku rozdílné metabolizace a častých lékových interakcí se můžeme setkat s relativně velkou intra- a inter-pacientskou variabilitou plazmatických koncentrací léku. Neúčinná léčba při nízkých hladinách anebo projevy toxicity při vysokých jsou důvody, proč je některými autory doporučován monitoring těchto hladin, s cílovými plazmatickými koncentracemi v rozmezí od 1,0–2,0 do 4,0 µg/ml (4). Tato doporučení vycházejí ze sledování relativně malého počtu pacientů. Jak ale ukazuje nedávná rozsáhlá retrospektivní studie, při analýze větší skupiny nemocných, přínos sledování plazmatických koncentrací vorikonazolu je sporný (5). Není jisté, zda je žádoucí měnit dávku vorikonazolu jenom na základě změřené plazmatické koncentrace. Každá jednotlivá situace by se měla řídit především klinickým stavem nemocného.

Echinokandiny

Místem působení echinokandinů je na rozdíl od azolů a polyenů buněčná stěna. Inhibicí enzymu 1,3-β-D glukansyntetázy blokují tvorbu 1,3-β-D glukanu, jednoho ze základních kamenů buněčné stěny. Pod vlivem echinokandinů dochází k významnému narušení tvořící se buněčné stěny hub a následné osmotické lýze mykotické buňky.

Dnes dostupné echinokandiny kaspofungin, mikafungin a anidulafungin jsou všechny účinné na kmeny kandid a aspergilů, nemají však efekt při infekcích způsobených *Cryptococcus neoformans* a jinými vláknitými houbami než *Aspergillus* spp.

Echinokandiny existují pouze ve formě pro intravenózní podání. Velmi dobře pronikají do tkání. Výjimkou je mozkomíšní mok, kam je průnik malý vzhledem k jejich vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny. Jejich podávání je spojeno s minimální toxicitou a minimálním množstvím lékových interakcí (nejsou metabolizovány cestou cytochromu P 450). Výjimkou je cyklosporin – při současném podávání kaspofunginu a mikafunginu může docházet k elevaci jaterních enzymů. Při renálním selhávání není nutná redukce dávky echinokandinů. Při těžším poškození jaterních funkcí je doporučována re-

Tabulka 2. Doporučení ECIL pro primární léčbu invazivní plicní aspergilózy

Aantimykotikum	Síla doporučení a kvalita důkazů	Poznámka
vorikonazol	A I	2x6 mg/kg 1. den, dále 2x4 mg/kg (při zahájení léčby perorálně doporučení CIII)
L-AMB	B I	3–5 mg/kg
ABLC	B II	5 mg/kg
kaspofungin	C II	
itrakonazol	C III	start intravenózně
ABCD	D I	
amfotericin B deoxycholát	D I	
kombinovaná terapie	DIII	

dukce dávky u kaspofunginu. Mikafungin není potřebné redukovat při lehkém a středně těžkém jaterním selhání, údaje pro těžkou jaterní insuficienci nejsou k dispozici.

Léčba invazivní kandidózy

Pro úspěšnou léčbu IC má zásadní význam co možná nejčasnější zahájení léčby od okamžiku pozitivního výsledku kulturního vyšetření *Candida* spp. z primárně sterilního místa. Volba antimykotika zpravidla probíhá ve dvou krocích. Nejprve nasazení terapie při informaci o přítomnosti kvasinky v hemokultuře. A následně případná změna po několika dnech při přesné identifikaci patogenu, eventuálně citlivosti na antimykotikum.

Z dostupných antimykotik prokázali účinnost v léčbě IC flukonazol, amfotericin B deoxycholát (a jeho lipidové formy), vorikonazol a všechny tři echinokandiny. Dosud chybí relevantní data o použití itrakonazolu a posakonazolu v léčbě invazivní kandidózy.

Lékem volby pro zahájení léčby IC v populaci nemocných bez neutropenie je flukonazol v dávce 400–800 mg/den nebo některý z echinokandinů (kaspofungin 70 mg/den 1. den a následně 50 mg/den; anidulafungin 200 mg/den 1. den a následně 100 mg/den; mikafungin 100 mg/den). Alternativu představuje lipo-

zomální amfotericin v dávce 3–5 mg/kg/den. Echinokandinům se dává přednost u pacientů, kteří jsou v kritickém stavu (především s multiorgánovým selháváním) anebo pokud u nich byla použita před rozvojem infekce profylaxe azoly.

Flukonazolu naopak u nemocných, kteří nejsou v kritickém stavu a neměli profylaxi azolovým antimykotikem.

U pacientů s neutropenií, zvláště po předchozí profylaxi azoly, nebo jsou-li tyto nemocní kolonizováni kmeny *C. glabrata* a *C. krusei*, není flukonazol vhodnou iniciální léčbou. Do definitivního určení kmene kvasinky jsou proto doporučovány jako iniciální volba echinokandiny nebo amfotericin B deoxycholát 0,5 – 1,0 mg/kg/den. Echinokandiny jsou doporučovány opět především u neutropenických jedinců s orgánovým poškozením, zejména s poškozením renálních funkcí, a to pro jejich minimální nežádoucí účinky.

U všech non-hematologických nemocných s kandidemií je vždy doporučována výměna centrálního žilního katétru (CŽK) jako možného primárního zdroje kandidové infekce. U hematologických nemocných může být dále zdrojem infekce poškození gastrointestinálního traktu protinádorovou léčbou a následný průnik kolonizujících kandid do cirkulace. Síla evidence pro vytažení CŽK je zde proto nižší. Ale i přes to, vzhledem k riziku jeho následného osídlení, se všeobecně doporučuje

jeho extrakce. Standardní délka léčby absolutně nejčastější formy IC – kandidémie – je 14 dní od poslední pozitivní hemokultury s průkazem *Candida* spp. a současném vymizení klinických příznaků infekce. U hematoonkologických pacientů je navíc před ukončením léčby vyžadováno vymizení neutropenie.

Při orgánovém postižení kvasinkovou infekcí se léčba ukončuje až po úplném vymizení mikrobiologických, radiologických a klinických příznaků postižení (6).

Léčba invazivní aspergilózy

Mezi léky s účinkem na kmeny aspergilů patří amfotericin B a jeho formy na lipidovém nosiči, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol a echinokandiny.

Donedávna byl zlatým standardem v léčbě IA amfotericin B deoxycholát v dávce 1,0–1,25 mg/kg/den. Tato léčba však měla úspěch maximálně u 1/3 nemocných a navíc jeho podávání, které v indikaci IA bylo často dlouhodobé, bylo spojeno s vysokým rizikem nefrotoxicity. Od roku 2002 se stal standardem v primární léčbě IA vorikonazol. Herbrecht a kol. prokázal nejen větší účinnost než C-AMB (53 % vs. 32 %) v této indikaci, ale navíc bylo jeho podání spojeno s menším rizikem nefrotoxicity (7). Pokud je vorikonazol kontraindikován, alternativou je v primární léčbě IA použití L-AMB nebo ABLC (6).

Literárních dat o použití dalších antimykotik v primární terapii IA je zatím poměrně málo, o použití itrakonazolu a posakonazolu data chybí. Z echinokandinů byl sledován kaspofungin. Ve dvou recentních studiích u hematoonkologických nemocných byla jeho účinnost 33 % a 42 % (8, 9).

Doporučení a sílu důkazu pro volbu jednotlivého antimykotika v primoléčbě IA shrnuje tabulka 2.

V léčbě IA nelze stanovit přesnou a optimální délku léčby. Léčba musí být tak dlouhodobá, dokud nedojde ke kompletnímu odeznění kli-

Tabulka 3. CDC skórovací systém pro kvalitu evidence a sílu doporučení

Kvalita evidence	Síla doporučení
I. evidence na základě alespoň jedné dobře provedené randomizované studie	A silná evidence o účinnosti a významný klinický prospěch: silně doporučeno
II. evidence na základě alespoň jedné dobře navržené studie bez randomizace nebo kohortové studie nebo studie případů a kontrol (lépe z více než jednoho centra) nebo na základě v různých časopisech pozorovaných sérií případů nebo na základě dramatických výsledků nekontrolovaných experimentů	B silná nebo středně silná evidence o účinnosti a jen omezený klinický prospěch: obecně doporučeno
III. evidence na základě názorů respektovaných odborníků založených na klinické zkušenosti, popisných studiích nebo na základě konsenzu zasedání odborníků	C nedostatečná evidence o účinnosti nebo účinnost nepřevažuje nad možnými nežádoucími účinky (např. léková toxicita, interakce) či nad ekonomickou náročností chemoprolaxe nebo nad alternativními přístupy: volitelné/možno použít
	D středně silná evidence proti účinnosti či pro negativní dopad: obecně nedoporučeno
	E silná evidence proti účinnosti či o negativním dopadu: jednoznačně nedoporučeno

Tabulka 4. Doporučení ECIL pro empirickou antimykotickou léčbu

Antimykotikum	Denní dávka	Síla doporučení	Kvalita důkazu
lipozomální amfotericin	3 mg/kg	A	I.
kaspofungin	50 mg	A	I.
ABCD	4 mg/kg	B	I.
ABLC	5 mg/kg	B	I.
vorikonazol	2 × 3mg/kg i. v.	B	I.
mikafungin	100 mg	B	II.
C-AMB	0,5–1 mg/kg	B/D	I.
itrakonazol	200 mg i. v.	B	I.
flukonazol	400 mg i. v.	C	I.

nických, mikrobiologických a radiologických známek infekce a současně neodezní eventuálně přítomný imunodeficit, který ke vzniku infekce přispěl (např. neutropenie, reakce štěpu proti hostiteli, velké dávky imunosupresiv apod.) (6).

Empirická antimykotická léčba

Empirická antimykotická léčba je definovaná jako podávání antimykotik neutropenickým nemocným při přetrvávání febrilií přes 4–7 dní trvající léčbu širokospektrálními antibiotiky. Vychází z předpokladu, že jednou z příčin trvající horečky může být invazivní mykóza (10, 11).

Historicky argumenty pro empirickou léčbu podpořili dvě placebem nekontrolované studie z 80. let. Obě při porovnání podání konvenčního amfotericinu a pokračování terapie bez antimykotika ukázali snížení incidence a mortality IFI po nasazení antimykotika (12, 13).

V průběhu dalších let byly publikovány studie porovnávající jednotlivá antimykotika v indikaci empirické léčby, sledující její efektivitu a bezpečnost. Neprokázali však jednoznačný benefit některého z nich ve smyslu účinnosti. Dosud není další práce srovnávající léčbu antimykotikem versus placebo v této indikaci. Nové práce sledují efektivitu a bezpečnost léčby a porovnávají jednotlivá antimykotika.

Recentní jsou dvě studie o mikafunginu v empirické léčbě, na jejich základě bylo změněno doporučení ECIL na stupeň BII v empirické antimykotické léčbě. Ve sledování 277 neutropenických nemocných z japonských center dosáhl mikafungin účinnost 80,7 %, nežádoucí účinky léčby, zejména hepatotoxicita, se projevíly

celkem u 27 % nemocných (14). Druhá studie při porovnávání kaspofunginu a mikafunginu neprokázala signifikantní rozdíl v mortalitě a incidenci IFI (15).

Podrobnou analýzu na základě „evidence based medicine“ pravidelně prezentuje ECIL i s aktuálními doporučeními. Poslední aktualizované doporučení pro použití jednotlivých antimykotik v empirické antimykotické léčbě, sílu důkazu pro jejich účinnost a bezpečnost ukazuje tabulka 4 (11).

Závěr

V současné době jsme svědky narůstajícího počtu případů invazivních mykotických infekcí paralelně s rostoucím počtem vnímavých jedinců v populaci.

V posledních letech došlo ke zcela zásadním pokrokům v diagnostice hlubokých mykóz (zavedení HRCT a detekce galaktomananu u invazivní aspergilózy) a současně se významně rozšířila nabídka antimykotik. Dostupnost nových širokospektrálních antimykotik, triazolů a echinokandinů eventuálně představuje výrazné zlepšení léčebných možností. Časná diagnostika IFI a následně včasné podání účinné léčby tak umožňuje alespoň částečně snížit mortalitu těchto infekcí.

Literatura

1. Ráčil Z, Kocmanová I, Weingergerová B, et al. Léčba invazivních mykotických infekcí u onkologických nemocných. Farmakoterapie 2008; 2: 207–217.
2. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new „gold standard“. Clin Infect Dis 2003; 37(3): 415–425.

3. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal Agents. Med J Aust 2007; 187(7): 404–409.
4. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis 2008; 46(2): 201–211.
5. Ráčil Z, Kouba M, Winterová J, et al. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in hematological patients: real clinical significance? Mycoses 2012; 55: 483–492.
6. Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. European Journal of Cancer Supplements Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL 2007; 5(2): 49–59.
7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347(6): 408–415.
8. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. J Antimicrob Chemother 2009; 64(6): 1274–1281.
9. Herbrecht R, Maertens J, Bailly L, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. Bone Marrow Transplant 2010; 45(7): 1227–1233.
10. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. EJC Supplements 2007; 5(2): 32–42.
11. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3–2009 update. Bone Marrow Transplant 2011; 46(5): 709–718.
12. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med 1989; 86(6 Pt 1): 668–672.
13. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982; 72(1): 101–111.
14. Tamura K, Urabe A, Yoshida M, et al. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. Leuk Lymphoma 2009; 50(1): 92–100.
15. Kubiak DW, Bryar JM, McDonnell AM, et al. Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutropenia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis. Clin Ther 2010; 32(4): 637–648.

Článek přijat redakcí: 9. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 23. 10. 2012

MUDr. Jana Diatková

IHK FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

jwinterova@fnbrno.cz