

Vorikonazol a význam měření jeho plazmatických koncentrací v průběhu antimykotické léčby

Jana Diatková¹, Ludmila Malášková², Iva Kocmanová³, Martin Tošková¹, 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, Brno

³Oddělení klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice Brno

⁴CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Vorikonazol je širokospektrální antimykotikum používané v profylaxi a léčbě závažných invazivních mykotických infekcí, nejenom u imunodeficientních pacientů. Vyznačuje se velkou variabilitou dosahovaných plazmatických koncentrací v důsledku rozdílné resorpce při perorálním podávání, rozdílnou metabolizací a četnými lékovými interakcemi. Dosavadní limitovaná literární data ukazují na možnost vztahu mezi plazmatickou koncentrací vorikonazolu a selháním antimykotické léčby nebo toxicitou tohoto léku. Cílem této přehledné práce je analyzovat skutečnou použitelnost monitoringu plazmatických koncentrací vorikonazolu v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: vorikonazol, monitoring plazmatických hladin, HPLC, antimykotická léčba.

Voriconazole and importance of its plasma concentration measurements in the course of antifungal therapy

Voriconazole is an azol broad spectrum agent used in treatment and prophylaxis of invasive fungal infections. Due to different resorption, different metabolism and frequent drug interactions voriconazole exhibits a wide variability of its plasma concentrations. Some recent studies have shown a possible relationship between voriconazole plasma concentration and the therapeutic outcome of fungal infection and have described possible correlation between voriconazole concentration and drug toxicity, too. This review is focused on importance and usability of voriconazole plasma concentration measurement in routine clinical practice.

Key words: voriconazole, monitoring of plasma level, HPLC, antimycotic treatment.

Onkologie 2012; 6(6): 309–312

Úvod

Invazivní mykotické infekce představují závažnou komplikaci s vysokou mortalitou a morbiditou zejména u imunokompromitovaných pacientů. Vorikonazol je představitelem novějších systémových antimykotik pro léčbu těchto závažných infekcí.

Práce studující farmakokinetiku a farmakodynamiku tohoto léčiva poukazují na několik důvodů pro terapeutické sledování plazmatických koncentrací vorikonazolu. Jsou to velký rozsah dosahovaných koncentrací, vztah plazmatické hladiny a léčebné odpovědi, projevy toxicity při vysoké koncentraci léku. Monitorace během antimykotické léčby nám umožňuje individuálně upravit dávku vorikonazolu pro jednotlivého pacienta s cílem minimalizovat toxické projevy léku a dosáhnout co nejlepší odpovědi na léčbu. Cílem tohoto sdělení je souhrn údajů o základní farmakokinetice vorikonazolu a významu měření jeho plazmatických koncentrací v průběhu léčby.

Charakteristika vorikonazolu

Vorikonazol patří mezi triazolové antimykotika se širokým spektrem účinků, in vitro jeho účinnost zahrnuje rody *Candida*, *Aspergillus* a některé další vláknité houby, s výjimkou *zygomycet* (1). Vorikonazol, jako ostatní azolová antimykotika

působí inhibicí cytochromu P 450, čím se zastaví přeměna lanosterolu na ergosterol. Tento je klíčovou součástí buněčné stěny, která se tím stává morfologicky defektní. K hlavním indikacím vorikonazolu patří léčba invazivní aspergilózy, invazivní kandidózy u pacientů bez neutropenie a léčba některých vzácných rezistentních mykóz – invazivní fuzariózy a scedosporií (1).

Farmakokinetika vorikonazolu

Vorikonazol je dostupný v perorální a intravenózní formě, farmakokinetika obou forem je u dospělých nelineární, vzestup plazmatické koncentrace není proporcionální s podanou dávkou. Dvojnásobná jednorázová dávka perorálně (z 200 mg na 400mg) zvýší C_{max} (maximální koncentrace) 2,8× a AUC (plocha pod křivkou) 3,9× (2). Po opakované nitrožilní aplikaci 3 mg/kg jsou hodnoty C_{max} 1,5× a AUC 2,4× vyšší než po jednorázovém podání (2). U dětí je farmakokinetika na rozdíl od dospělých lineární (při dávce 3–4 mg/kg á 12 hod) (3, 4).

Vorikonazol se velmi dobře vstřebává z trávicího traktu, po perorálním podání dosahuje biologická dostupnost více než 90%. Vazba na bílkoviny je asi 60%. Distribuční objem je celkem velký, odhaduje se na 4,6 l/kg. Metabolizuje se v játrech, hlavní metabolit nemá antimykotickou aktivitu a je vylu-

čován močí. Perorální formu léčiva je proto možné podávat bez redukce dávky i při renální insuficienci. Neplatí to ale pro intravenózní podání, kdy je vorikonazol kontraindikován pro akumulaci vehikula (sulfobutyleter-beta-cyklohexan). Metabolizace probíhá v játrech prostřednictvím cytochromového systému P450, uplatňují se jeho izoenzymy CYP2C19, 2C9 a 3A4. Při závažném poškození jater (Child C) je jeho podávání kontraindikováno pro riziko toxických plazmatických koncentrací (1). Vorikonazol dobře proniká do mozkomíšního moku a do dalších tkání. U pacientů léčených pro mykózu CNS dosahovala koncentrace v likvoru 50–60% plazmatické koncentrace vorikonazolu (5).

Biologický poločas je přibližně 6 hodin. Ustáleného stavu, „steady-state“ plazmatické koncentrace je dosaženo jak po perorálním, tak po nitrožilním podání za 5 až 7 dní. Při použití iniciační nasycovací dávky ji lze dosáhnout už třetí den od zahájení podávání (1).

Ovlivnění plazmatických koncentrací vorikonazolu

Výslednou plazmatickou koncentraci vorikonazolu může ovlivnit celá řada faktorů, jednak resorpce z trávicího traktu při perorálním podávání a dále stavy, které ovlivňují metabolismus, jako jsou enzymatická výbava, dieta, lékové interakce a další.

Tabulka 1. Práce sledující vztah plazmatické koncentrace vorikonazolu a toxicity

Práce	Počet pacientů (počet vzorků)	Počet pacientů s toxickými projevy	Cut-off koncentrace vorikonazolu pro toxicitu µg/ml
Lutsar, et al. (2003) (16)	1 053 (2 925)	–	–
Denning, et al. (2002) (11)	137	6 hepatotoxicita 15 poruchy zraku	6 (hepatotoxicita)
Imhof, et al. (2006) (13)	26 (176)	6	–
Pascual, et al. (2008) (15)	52 (181)	5	5,5 (neurotoxicita)
Ueda, et al. (2009) (17)	34 (49)	8	6 (hepatotoxicita)
Miyakis, et al. (2010) (14)	25 (147)	4	Signifikantně vyšší medián u pacientů s těžkou hepatotoxicitou gr. 4, halucinacemi, exantémem, cut-off nestanoven
Ráčil (2012) (10)	264 (1228)	7	---

Tabulka 2. Práce sledující vztah plazmatické koncentrace vorikonazolu a efektu léčby

Práce	Počet sledovaných pacientů (počet vzorků)	Vztah koncentrace k odpovědi na léčbu	Cut-off koncentrace (µg/ml) spojená s lepší léčebnou odpovědí
Pascual, et al. (2008) (15)	52 (181)	ano	1
Denning, et al. (2002) (11)	116	ani jeden z 5 pacientů s koncentrací pod 0,25 nedosáhl odpovědi na léčbu	
Smith, et al. (2006) (18)	28	ano	2,05
Ueda, et al. (2009) (17)	34 (49)	ano	2
Miyakys, et al. (2010) (14)	25 (147)	ano	2,2
Lutsar, et al. (2003) (16)	476 (1 896)	ne	---
Ráčil, et al. (2012) (10)	53	ne	---

Podávání vorikonazolu současně s jídlem snižuje biologickou dostupnost přibližně o 22 %, proto je doporučováno užívání před nebo po jídle. Data o interakcích vorikonazol – strava dosud chybí. Dále se dá předpokládat, že na koncentraci vorikonazolu má vliv i poškození trávicího traktu při mukositidě, průjmu, zvracení a další (1).

Vzhledem k metabolizaci prostřednictvím cytochromu P450 lze očekávat, že léky inhibující nebo indukující jeho enzymy budou ovlivňovat farmakokinetiku a výslednou plazmatickou koncentraci vorikonazolu. Vorikonazol je jak substrátem, tak inhibitorem těchto enzymů, není ale jejich induktorem.

Vorikonazol jako inhibitor enzymu CYP3A4 zvyšuje plazmatickou koncentraci léků, které jsou jeho substrátem. Z významných, a u transplantovaných pacientů často používaných, je to např. cyklosporin, sirolimus a další – proto se při zahájení léčby vorikonazolem doporučuje snížit dávku léku cca o 1/3 a monitorovat jeho hladinu v dalším průběhu (6).

Známé lékové interakce, které významně snižují hladiny vorikonazolu vznikají při současném užívání induktorů cytochromu P 450 jako jsou fenytoin, rifabutin, rifampicin, fenobarbital, karbamazepin. U omeprazolu, jednoho z nejčastěji používaného induktorů enzymů cytochromu P450, ale interakce s vorikonazolem nebyly potvrzeny (1, 7).

Jednou z příčin individuálních rozdílů v metabolismu vorikonazolu je pravděpodobně i genetický polymorfismus jeho hlavního izoenzymu CYP2C19. Na základě výsledného fenotypu můžeme populaci rozdělit na tzv. pomalé, středně rychlé a rychlé (extenzivní) metabolizéry (1, 8). U pomalých metabolizérů je kapacita enzymu omezená, metabolizace probíhá pomaleji a výsledná plazmatická koncentrace vorikonazolu může dosáhnout vysokých (toxických) hodnot. Naopak při velmi rychlé metabolizaci mohou být hladiny nízké (nedostatečné). Prevalence tzv. pomalých a rychlých metabolizérů není u jednotlivých etnik stejná. V bělošské (kavkazské) populaci je zastoupení pomalých metabolizérů okolo 3 %, jedinců s extenzivním metabolismem jsou asi 2/3. Na rozdíl od asijské populace, kde zastoupení osob s pomalejším metabolismem je až 20 % (1, 8, 9). O významu genového polymorfismu a jeho použití v klinické praxi je dosud málo informací, v aktuálním rozsáhlém monitorování Ráčil, a kol. nenachází žádnou souvislost mezi genotypem CYP2C19*2 (wild-typ anebo heterozygot) a výslednými plazmatickými koncentracemi vorikonazolu (10).

Variabilita plazmatických koncentrací

Kombinace celé řady vlivů na výslednou koncentraci vorikonazolu vedou k velké variabi-

litě jeho plazmatických koncentrací. Při stejném dávkování můžeme naměřit odlišné koncentrace jak mezi pacienty, tak u jednoho nemocného při monitorování v průběhu léčby. Tato variabilita, inter- a intrapacientská, představuje jeden z důvodů svědčících pro měření plazmatických hladin během léčby tímto antitumorem, zejména u rizikových pacientů a přítomnosti faktorů ovlivňujících výslednou koncentraci vorikonazolu. Denning, a kol. ve svém souboru nemocných popisuje široké rozpětí naměřených hladin vorikonazolu od < 0,1 do 9,7 mg/l (11). Podobný rozptyl naměřených koncentrací od 0,2 do 6,8 µg/l zjistil ve svém souboru nemocných po allogenní transplantaci krvetvorby Trifilio, a kol. (12). Při retrospektivní analýze u 87 pacientů po transplantaci krvetvorné tkáně kolektiv autorů potvrdil velkou variabilitu dosažených koncentrací, přičemž 15 % z měřených vzorků bylo pod hranicí detekce a v 27 % případů byla hladina pod 0,5 µg/l. Práce také potvrzují, že není korelace mezi celkovou denní dávkou a výslednou koncentrací a korelace mezi denní dávkou na kilogram hmotnosti a dosaženou hladinou vorikonazolu je velmi slabá (1, 11, 12). Ke stejným závěrům dochází i rozsáhlá retrospektivní studie 264 hematologických pacientů Ráčila a kol. Potvrzuje velkou variabilitu naměřených koncentrací a nenachází vztah mezi výslednou hladinou vorikonazolu a denní dávkou léčiva. Nenachází ani klinicky významný vztah plazmatické koncentrace a dalších faktorů – věku, pohlaví, abnormality trávicího traktu, podávání vorikonazolu nazogastrickou sondou, hodnoty sérového kreatininu a jaterních enzymů (10).

Jedinou výjimkou, kde byla nalezena korelace bylo podávání omeprazolu (kompetitivní inhibitor CYP2C19*2), které vedl k významně vyšší koncentraci vorikonazolu v plazmě (10).

Plazmatická koncentrace a toxicita

Nejčastější popisované nežádoucí účinky léčby vorikonazolem jsou neurologické projevy – poruchy zraku, halucinace, encephalopathie a dále hepatotoxicita. Vztah mezi těmito projevy toxicity a zvýšenou plazmatickou koncentrací vorikonazolu popisuje několik prací. Signifikantní spojitost zvýšené hladiny vorikonazolu s rozvojem neurologických symptomů (zrakové poruchy, halucinace) udává Imhof, a kol., který sledoval 28 pacientů léčených vorikonazolem a tyto projevy neurotoxicity pozoroval u 21 % nemocných (13). Podobně významně vyšší koncentraci vorikonazolu udává Miyakis, a kol. u 3 pacientů s halucinacemi nebo poruchami zraku při léčbě invazivní mykózy. Po vysazení vorikonazolu došlo k vymizení příznaků (14).

Pascaul ve své práci dokazuje pozitivní korelaci mezi ustálenou hladinou nad 5,5 µg/ml a neurologickými příznaky při sledování 52 pacientů (15).

Lustar, a kol., analyzoval více jak 2000 vzorků plazmy od pacientů léčených vorikonazolem a prokázal korelaci mezi dosaženou hladinou a zvýšením bilirubinu a AST a ALP, ne však ALT. Teoreticky by zvýšení koncentrace vorikonazolu o 1 µg/ml mělo zvýšit pravděpodobnost elevace jaterních enzymů a bilirubinu o 7–17%. Avšak analýza nedokázala určit hraniční hodnotu, od které by riziko hepatotoxicity bylo zvýšené (16).

Elevaci hodnot jaterních enzymů při léčbě vorikonazolem udává Miyakis, ale statisticky neprokazuje její signifikantní vztah ke plazmatické koncentraci léčiva (14).

Denning za hraniční koncentraci vorikonazolu pro vznik hepatotoxicity udává hodnotu nad 6 µg/ml (11). Stejnou hodnotu uvádí i japonský kolektiv autorů, který popisuje u 8 z 11 pacientů projevy hepatotoxicity při koncentraci nad 6 µg/ml (17).

Uváděné práce spojující vysokou koncentraci vorikonazolu s toxickými projevy sledovaly relativně malé počty nemocných. Na rozdíl od nich poslední velká studie monitorující 264 hematologických pacientů zaznamenala jen velmi malý počet nežádoucích účinků během léčby vorikonazolem a nenalezla žádný vztah mezi toxickými projevy léčby a hladinou léku v plazmě (10).

Vzhledem k těmto rozporným výsledkům je žádoucí při podezření na toxicitu léčby přistupovat individuálně a řídit se zejména klinickým stavem konkrétního nemocného.

Plazmatická koncentrace a léčebný efekt

Dalším důležitým faktorem pro sledování plazmatických hladin vorikonazolu během antimykotické léčby je popsání vztah mezi dosaženou koncentrací a efektem léčby. Denning, a kol., který sledoval plazmatické hladiny vorikonazolu během léčby invazivní aspergilózy u 116 pacientů popisuje u 5 z nich průměrnou koncentraci pod 0,25 µg/ml a ani jeden z těchto pacientů nedosáhl úplné nebo částečné odpovědi na antimykotickou léčbu vorikonazolem (11).

Nízkou koncentrací spojenou s nedostatečným léčebným efektem udává Pascaul, a kol. při sledování 52 pacientů s invazivní mykózou, který prokázal vyšší procento selhání terapie nemocných s ustálenou hladinou < 1,0 µg/ml ve srovnání se skupinou, kde byla tato plazmatická koncentrace nad 1 µg/ml. Navýšení dávky antimykotika u 6 pacientů se selháním léčby při plazmatické hladině vorikonazolu pod 1 µg/ml vedlo ke kompletní odpovědi na léčbu (15).

Jednoznačný vztah mezi dosaženou koncentrací vorikonazolu a odpovědí na léčbu potvrzuje Smiths, který měřil koncentrace antimykotika u 28 ze 188 léčených vorikonazolem. U 10 pacientů s koncentrací nad 2,05 µg/ml byla léčba úspěšná, ale u 41 % nemocných s hladinou pod 2,05 µg/ml došlo k progresi nemoci (18). Podobně spojuje hladinu vorikonazolu nad 2,2 µg/ml s úspěšnou léčbou invazivní mykózy u 9 pacientů Miyakis (14). Z uvedených prací je jasný vztah dosažené plazmatické koncentrace vorikonazolu a výsledku léčby invazivní mykózy. Monitorace hladin během terapie nám může pomoci upravit dávku vorikonazolu a tím dosáhnout lepšího léčebného výsledku.

Nedávná multicentrická studie velkého souboru pacientů zahrnující i zkušenosti našeho pracoviště ovšem ukazuje, že pravidelné rutinní monitorování plazmatických koncentrací vorikonazolu bude mít menší význam při léčbě hematologických pacientů. Při retrospektivní analýze dat 53 nemocných s jistou či pravděpodobnou invazivní aspergilózou, u kterých byly provedeny průměrně 4 měření na pacienta (1–27), nebyla nalezena korelace mezi měřenou hladinou vorikonazolu a odpovědí na léčbu. U pacientů s lepší reakcí na léčbu nebyla naměřená hodnota koncentrace vorikonazolu (ani na začátku měření, ani na konci léčby, ani jako průměrná hodnota u jednotlivého pacienta) vyšší než u ostatních sledovaných (10). Pacienti s úspěšnou léčbou měli nižší hladiny, ačkoliv u nich byla často zvyšována dávka léku pravděpodobně jen na základě měření plazmatické koncentrace (10).

Tyto kontroverzní výsledky vedou k myšlence, že je role monitorování plazmatických koncentrací vorikonazolu trochu přeceňována. Odpověď na léčbu u pacientů s invazivní mykózou je multifaktoriálního charakteru a závisí na řadě faktorů. Je proto nepravděpodobné, že by v běžné klinické praxi jediný parametr, jako plazmatická koncentrace vorikonazolu (variabilní v průběhu terapie), mohl významně ovlivnit výsledek léčby.

Monitorace plazmatických koncentrací

Dat a informací podporujících monitorování plazmatických koncentrací vorikonazolu během antimykotické léčby najdeme dostatek. Nejvhodnější metodou je HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie. Některé publikace vyhodnocují tzv. random odběry (kdykoliv během dne). Spíše se ale doporučuje měření těsně před podáním další dávky antimykotika, kdy je koncentrace nejnižší. Je nutné, aby bylo dosaženo ustáleného (steady – state) stavu v metabolismu léčiva.

Cílová hodnota by měla být vyšší než 1 µg/ml (1–2 µg/ml) k dosažení dostatečného léčebného efektu a neměla by přesáhnout 5,5–6 µg/ml k minimalizaci nežádoucích toxických účinků. Plazmatické koncentrace vorikonazolu mimo doporučené rozmezí by měly vést k úpravě dávky léku.

Měření by měla být prováděná po zavedení léčby, při současném podávání léků s předpokládanými interakcemi, při podezření na lékovou toxicitu a při známkách selhávání terapie.

Tato doporučení vycházejí ze sledování relativně malého počtu pacientů. Jak ale ukazuje nedávná rozsáhlá retrospektivní studie (10), při analýze větší skupiny nemocných situace není tak jednoznačná (nebyl potvrzen vztah koncentrace a účinnosti léčby). Vzhledem k rozporuplnosti těchto literárních dat, není jisté zda je žádoucí měnit dávku vorikonazolu jenom na základě změřené plazmatické koncentrace. Každá jednotlivá situace, by se měla řídit nejenom naměřenou hodnotou koncentrace vorikonazolu, ale především klinickým stavem nemocného.

Závěr

Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací vorikonazolu v průběhu antimykotické léčby u hematologických pacientů nemá jednoznačnou úlohu. Jeho význam je asi přeceňovaný, bude pouze jednou malou částí velkého celku a konečný výsledek léčby bude záviset na mnoha dalších faktorech.

Pro konečné rozhodnutí o roli a plazmatických koncentrací vorikonazolu by byla potřebná prospektivní studie, srovnávající nemocné s léčbou založenou na klinických podmínkách s pacienty léčenými na základě terapeutického monitorování hladin antimykotika.

Literatura

1. Ráčil Z, Maláškova L, Kocmanová I, et al. Význam měření plazmatických koncentrací vorikonazolu a posakonazolu. Postgraduální medicína 2008; Mimořádná příloha-Novinky a specifické aspekty v léčbě invazivních mykotických infekcí: 45–51.
2. Haber J, Malátová N, Vorikonazol. Farmakoterapie 2005; 1: 443–462.
3. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple- dose administration. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(6): 2166–2172.
4. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(10): 4116–4123.
5. Lutsar I, Roffey S, Trope P. Voriconazole concentrations in the cerebral fluid and brain tissue in guinea pigs and immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2003; 37: 728–732.
6. Mori T, Aisa Y, Kato O, et al. Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009; 44: 371–374.

7. Wood N, Tan K, Purkins L, et al. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(Suppl 1): 56–61.
8. Brügemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 403–411.
9. Berge M, Guillemain R, Trégouet DA, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 genotype on voriconazole exposure in cystic fibrosis lung transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 253–260.
10. Ráčil Z, Kouba M, Winterová J, et al. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in hematological patients: real clinical significance? *Mycoses* 2012; 55: 483–492.
11. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563–571.
12. Trifilio S, Ortitz R, Pennick G, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 509–513.
13. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, et al. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 739–742.
14. Miyakis S, Hal van SJ, Ray J, et al. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*, 2010; 16(7): 927–933.
15. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201–211.
16. Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewsky K, et al. Safety of voriconazole and dose individualization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1087–1088.
17. Ueda K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009; 89: 592–599.
18. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1570–1572.

Článek přijat redakcí: 9. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2012

MUDr. Jana Diatková

IHK FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

jwinterova@fnbrno.cz
