

ÚSPĚŠNÁ LÉČBA PROKÁZANÉ KANDIDOVÉ PERITONITIDY ZA POUŽITÍ EFUNGUMABU (MYCOGRAB®) U DÍTĚTE S ABDOMINÁLNÍM NON-HODGKINSKÝM LYMFOMEM

SUCCESSFUL TREATMENT OF THE PROVEN CANDIDA PERITONITIS IN CHILD WITH ABDOMINAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA USING EFUNGUMAB (MYCOGRAB®)

PAVELKA Z.¹, DEMBICKÁ D.¹, TOUŠOVSKÁ K.¹, SKOTÁKOVÁ J.², KOCMANOVÁ I.³, KŘEN L.⁴, KRAFKA K.⁵, TEYSCHL O.⁵, MŮDRY P.¹, ŠTĚRBA J.¹

¹ KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE LF MU BRNO A FN BRNO

² KLINIKA DĚTSKÉ RADIOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

³ ODDĚLENÍ KLINICKÉ MIKROBIOLOGIE FN BRNO

⁴ ÚSTAV PATOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

⁵ KLINIKA DĚTSKÉ CHIRURGIE, ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

Souhrn

In vazivní mykotické infekce jsou relativně častou a závažnou komplikací léčby pacientů s maligním nádorovým onemocněním. Komplikovanou skupinou jsou mykotické peritonitidy, které jsou spojeny s vysokou mortalitou. Presentujeme případ dvanáctiletého chlapce s diagnosou abdominálního NHL s prokázanou kandidovou peritonitidou jako časnou komplikací indukční terapie. Invazivní mykózu se nám podařilo zvládnout kombinovaným přístupem za použití systémové antimykotické terapie, chirurgickými intervencemi a monoklonální protilátkou efungumabem (Mycograb®). Sdělujeme naši vlastní zkušenost s tímto novým preparátem u dětského pacienta. Zdůrazněna je široká mezioborová spolupráce, jsou diskutovány možnosti léčby invazivních mykotických infekcí.

Klíčová slova: invazivní mykóza, děti, lymfom, antimykotická terapie, monoklonální protilátka.

Summary

Invasive fungal infections represent a relatively frequent and serious complication of the treatment in cancer patients. Fungal peritonitis forms a complicated subgroup of them and has been connected with a high mortality rate. We present a case report of a 12 year old boy diagnosed with abdominal NHL and proven *Candida* sp. peritonitis as an early onset complication of the induction chemotherapy. The invasive mycosis has been successfully managed using a combined approach of systemic antifungal agents, surgical interventions and monoclonal antibody efungumab (Mycograb®). We present our own experience with this novel drug in a pediatric patient. A wide collaboration between specialists is accentuated, and therapeutic options in invasive fungal infections are discussed.

Key words: candidiasis, children, lymphoma, antifungal therapy, monoclonal antibodies.

Úvod

Invazivní mykotické infekce (IMI) představují významnou příčinu morbiditu a mortality imunosuprimovaných pacientů, jak dospělých, tak dětí. Incidence IMI v populaci hematologických netransplantovaných pacientů zřetelně narůstá (např. z 2,9% v roce 1996 na 7,8% v roce 2001) (1, 2). Hlavními původci infekce jsou nadále kmeny *Candida* a *Aspergillus*, pozorován je nárůst *Zygomycet* (1). Nejdůležitějšími rizikovými faktory vzniku invazivní kandidózy (IK) jsou hematologická malignita v indukci, léčba steroidy a glykopeptidy, neutropenie trvající déle než 10 dní, přítomnost reakce štěpu proti hostiteli (GVHD), hyperglykémie, porušení bariér a kolonizace kandidou. Problémem všech IMI zůstává časná a spolehlivá diagnostika. Pro stanovení pravděpodobnosti byla navržena třístupňová škála: IMI jistá, IMI

pravděpodobná a IMI možná (1). Laboratorní diagnostika IK se opírá o metody přímého průkazu (přímá mikroskopie vzorku, kulturační průkaz na Sabouraudově půdě či chromogenním agaru, histologické metody, PCR diagnostika) a nepřímé metody (průkaz komponent buněčné stěny či protilátek - v případě kvasinek mannanu a antimannanu).

Významná část onkologických pacientů s IMI i přes použití agresivní systémové antimykotické léčby v důsledku této diagnózy zemírá. Mortalita kandidémie je u velkých souborů pacientů udávána kolem 26 % (3). Zlatým standardem pro empirickou terapii neutropenických pacientů zůstává amfotericin B, eventuálně jeho liposomální formy (4, 5). V případě potvrzení kandidové etiologie u pacienta a průkazu in vitro citlivosti je možné použít azolové antimykotikum (flukonazol, itakonazol) nebo nověji caspofungin

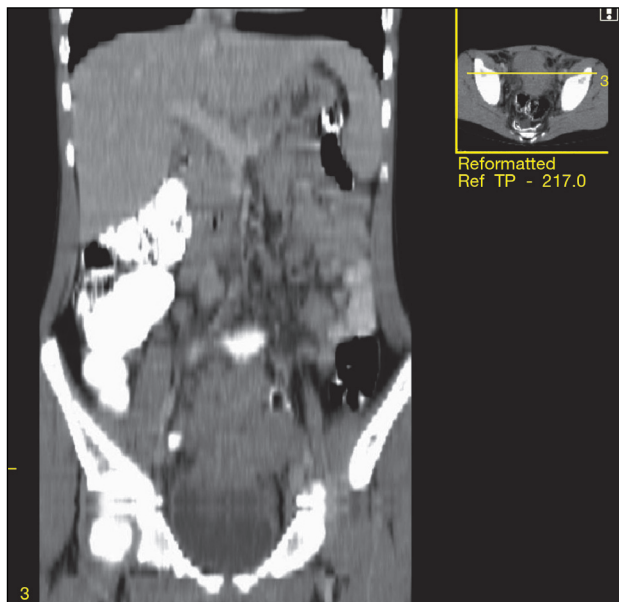
(6). Vysoká morbidita a mortalita mykotických infekcí je důvodem pro hledání nových léčebných postupů a vyvíjení nových preparátů. Situaci dále ztěžuje fakt, že efektivní terapie mykotické infekce významně interferuje s podáváním aktivní protinádorové léčby, u řady pacientů si vynutí její přerušování s rizikem recidivy základní nemoci.

V následující kazuistice prezentujeme vlastní zkušenost s terapií kandidové peritonitidy u dítěte s NHL abdominální lokalizace, kdy ke klinickému zvládnutí závažného stavu došlo až díky přidání monoklonální protilátky efungumabu, která byla zavedena k vlastní systémové antimykotické léčbě a opakovaným lokálním chirurgickým intervencím.

Kasuistika

U dvanáctiletého chlapce bez anamnestické zátěže byl koncem dubna 2006 po několikátýdenním období zažívacích obtíží diagnostikován na základě CT vyšetření abdominální tumor ventrálně ve středním mesogastriu a hypogastriu s infiltrací střevních kliček, mesenteria, s intimním vztahem k močovému měchýři (obrázek č. 1 a 2). Dne 28. 4. 2006

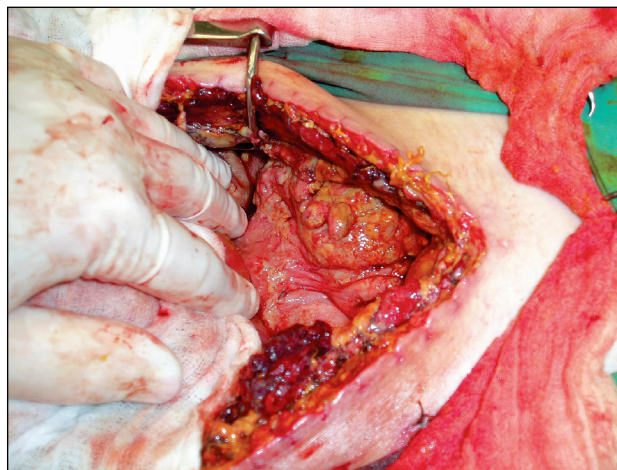
byla provedena diagnostická střední laparotomie, histologicky prokázán difúzní velkobuněčný Non-Hodgkinský lymfom B řady (DLBCL), po provedení kompletních vstupních vyšetření onemocnění hodnoceno jako III. klinické stádium, primárně neresekovatelné. Od 2. 5. 2006 byla zahájena předfáze dle protokolu B-NHL BFM 04, rameno R2 (CNS negativní) spočívající v perorálním dexamethazonu a dvou parenterálních nízkých dávkách cyklofosfamidu. Pátý den této léčby dochází k prudkému zhoršení stavu pod obrazem náhlé příhody břišní. Rentgenologicky je prokázána perforace střeva s přítomností volného vzduchu v dutině břišní, rozvíjí se klinický obraz peritonitidy, septický stav s odpovídajícími nálezy elevace zánětlivých parametrů (CRP) a s leukopenií. Tentýž den je přistoupeno k akutní revizi dutiny břišní s nálezem sterkorální peritonitis a dvou perforací v oblasti terminálního ilea na terénu zánětlivě změněného střeva primárně infiltrovaného vlastním lymfomem, mimo oblast primární biopsie. Je provedeno lokální ošetření dle chirurgických zásad, přešity perforace střeva, drenáž dutiny břišní (obrázek č. 3). Současně je nasazena kombi-



Obrázek č. 1: multiplanární rekonstrukce abdominálního tumoru s intimním vztahem k močovému měchýři (CT obraz)

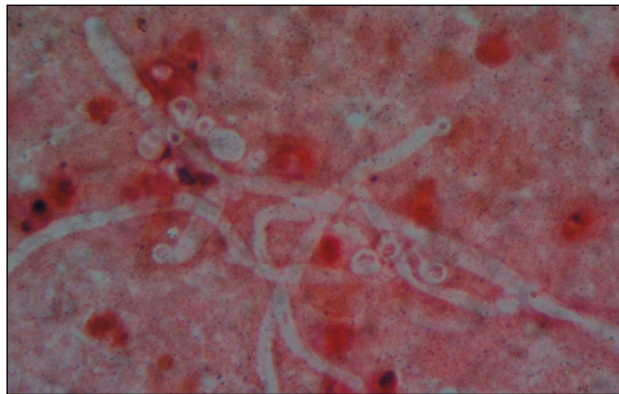


Obrázek č. 2: tumor prorůstající mezi střevními kličkami (CT obraz)

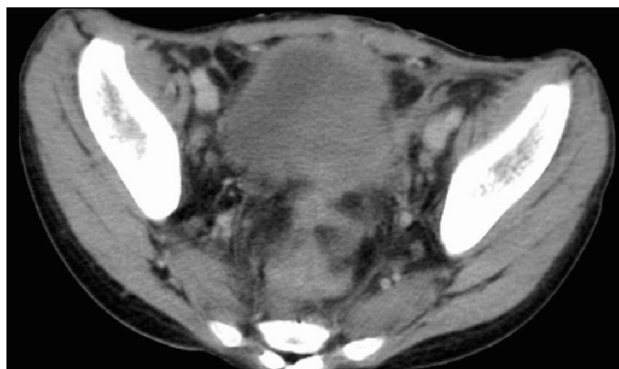


Obrázek č. 3: 1. revize dutiny břišní 7. 5. 2006

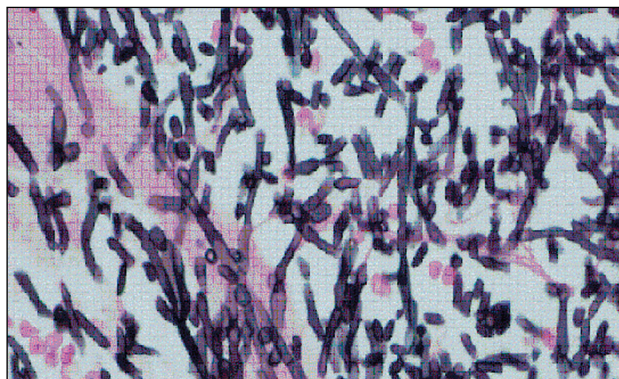
novaná antibiotická terapie: meropenem, vankomycin, metronidazol. Mikrobiologicky je posléze prokázána smíšená infekce *E. coli* a *Enterokokus faecalis* s laboratorní citlivostí na uvedená antibiotika. Po přechodném zlepšení stavu se od 10. 5. 2006 chlapec opět horší, dochází k další elevaci zánětlivých markerů, dítě je febrilní, lokální nález na břiše není uspokojivý. V biologickém materiálu dutiny břišní z drenáže je v tomto období mikroskopicky prokázána a vykultivována poprvé *Candida albicans* s dobrou citlivostí na základní antimykotika in vitro, bakteriologicky jsou kultivace již sterilní (obrázek č. 4). S přímým kultivačním záchytem koreluje vzestup hladin mannanu a antimannanu v séru a průkaz kandidové DNA metodou PCR. Je iniciována léčba systémovým amphotericinem B na tukovém nosiči (Amphocil®) v dávce 7 mg/kg/den parenterálně (graf č. 1). Avšak od dne 16. 5. 2006 dochází k opětovnému zhoršení celkového stavu a lokálního nálezu na břiše. Provedené CT vyšetření břicha prokazuje několik abscesů/zánětlivých ložisek: v malé pánvi ve vztahu k močovému měchýři, subfrenicky perihepatálně a dále opětovně obraz perforace střeva s volným vzduchem v dutině břišní (obrázek č. 5). Stejný den je provedena nová revize dutiny břišní s průkazem další perforace distálního ilea a vícečetnými abscesy v dutině břišní různé velikosti. Je přistoupeno



Obrázek č. 4: elementy kandidy v sekretu z břišního drénu (barveno dle Grama)



Obrázek č. 5: absces v malé pánvi (CT obraz)



Obrázek č. 6: kandidové pseudohyfy a blastocysty ve stěvné seróze (stříbení dle Grocotta)

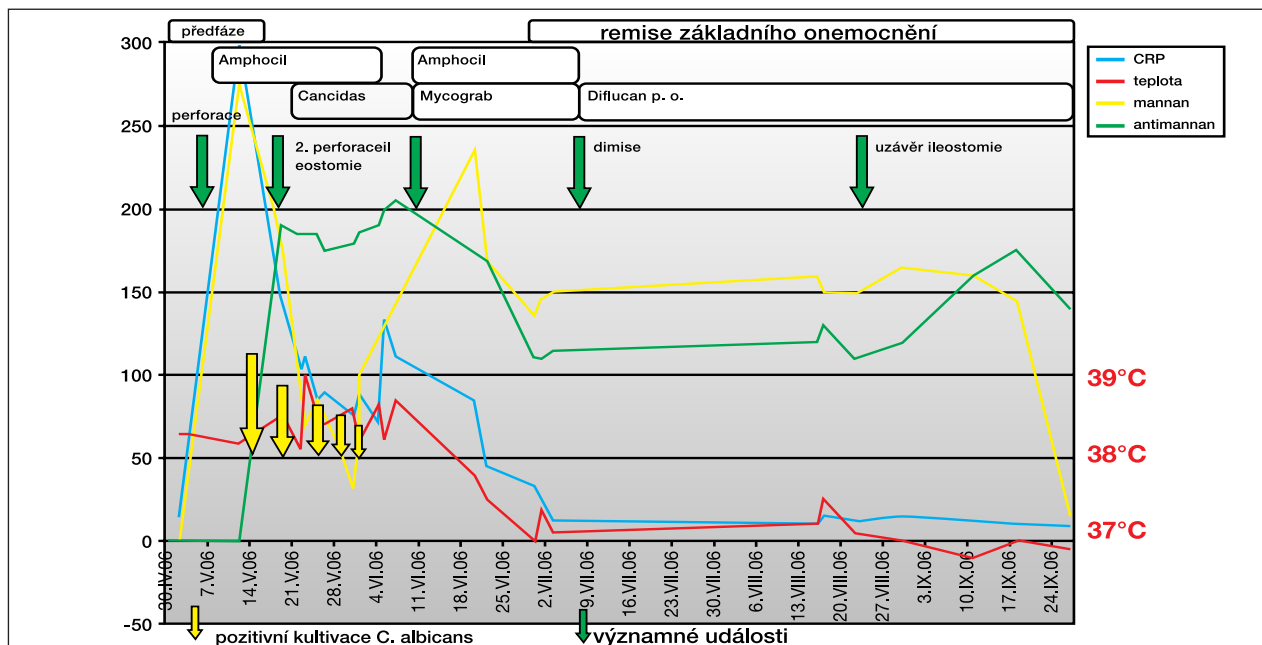
k resekci asi 30 cm nejvíce postiženého distálního ilea, lokálně vydrénovány a ošetřeny největší z abscesových dutin, vyšita dvouhlavňová ileostomie. Pánevní absces v blízkosti močového měchýře je drenován zevně. Z biologického materiálu nadále vyrůstá *Candida albicans*, histologicky z různých míst biopsií je prokázána difúzní mykotická abscedující peritonitis také s průkazem vitální kandidy (obrázek č. 6). V této fázi je k Amphocilu zavedena ještě terapie caspofunginem (Candidas®) v dávce 50 mg/den nejprve v kombinaci a posléze v monoterapii, dále je dvakrát denně vyplachována flukonazolem (2 x 100mg/den) zmíněná abscesová dutina v malé pánvi. Lokální nález na břiše se částečně přechodně lepší, celkově však dítě chřadne, kachektizuje, je opakovaně febrilní, klinicky i laboratorní obraz

odpovídá chronické sepsi. Standardní maximální antimykotická léčba nevede ke zvrácení nepříznivého průběhu systémové mykózy, z vitální indikace dne 8. 6. 2006 je proto iniciována terapie efungumabem (preparát Mycograb), která konečně vede k průlomů v léčbě. Paralelně je pokračováno v systémové terapii Amphocilem a v lokálních intervencích. Efungumab je podáván 10 dní v dávce 1 mg/kg 2 x denně. Graf 1 dokumentuje časovou souvislost jednotlivých terapeutických kroků a klinických událostí či laboratorních ukazatelů (graf č. 1). Po zavedení terapie efungumabem postupně dochází k ústupu febrilií, negativizaci kultivačních záchyťů kandidy, klesají hodnoty mannanu a antimannu v séru. Pacient se postupně klinicky lepší, obnovuje se funkce zažívacího traktu, zastavil se pokles hmotnostní křivky. Dne 15. 6. 2006 lze pacienta poprvé propustit do domácí péče na perorální terapii flukonazolem. I doma dochází k dalšímu postupnému zlepšování klinického stavu. Nakonec 17. 8. 2006 je možné provést uzávěr ileostomie, trávicí i resorpční funkce zažívacího traktu je plně obnovena. Stav dítěte ke dni 31. 10. 2006 je velmi dobrý. Chlapec je bez klinických či jasných laboratorních známek invazivní mykotické infekce, afebrilní s negativními laboratorními hodnotami zánětlivých ukazatelů (CRP, leukocyty), přetrvává mírná elevace hodnot mannanu a antimannu. Výživový stav je možno hodnotit jako velmi dobrý, hmotnostní křivka trvale stoupá, Lanskyho index je 90.

Od konce června 2006 je zobrazovacími metodami dokumentována kompletní remise základního onemocnění (NHL). Chlapec je dlouhodobě pokryt per os podáváním flukonazolem v dávce 5 mg/kg/den. Další onkologický plán spočívá v léčbě dle individuálního protokolu vzhledem k předchozí toxicitě a obavě z možné reaktivace mykózy, respektive špatné tolerance intenzivní terapie. Plánujeme podání celkem 4 modifikovaných cyklů na bázi protokolu BFM NHL 04 (s redukcí dávek některých cytostatik).

Diskuse

Intraabdominální mykotické infekce, včetně intraabdominálních kandidiáz představují komplikovanou medicínskou oblast, kde se můžeme opírat dosud o relativně malé množství publikovaných dat. Hlavními predisponujícími faktory jsou opět imunodeficit, prolongovaná expozice antibakteriálními léky. V malých seriích či jednotlivých případech byla popsána úspěšná terapie kandidové pankreatitidy či infekce biliárního traktu za použití amfotericinu B nebo flukonazolu. Kandidová peritonitis se může vyskytnout u pacientů na peritoneální dialýze nebo následně po rozsáhlých abdominálních výkonech či traumatech. Dalšími pacienty v riziku kandidové peritonitidy jsou příjemci chemoterapie nebo imunosupresivní terapie po transplantacích či v léčbě systémových chorob pojiva. Odstranění peritoneálního katétru, stejně jako systémová terapie amfotericinem B nebo flukonazolem při potvrzené citlivosti vedla v některých případech k úspěchu (7). Incidence *Candida* spp. jako původce břišní infekce kolísá v různých souborech v závislosti na literárním zdroji. *Candida* je obvykle v těchto případech součástí polymikrobiální infekce. Nekontrolované superinfekce *Candidou* jsou asociovány se signifikantní mortalitou u pacientů s akutní nekrotizující pankreatitidou. Někteří autoři na svých souborech pacientů prokazují zástupce *Candida* spp. jako nejčastější patogeny tzv. sekundárních a terciárních peritonitid (8). V jedné placebem kontrolované studii bylo demonstrováno, že profylaxe flukonazolem redukovala frekvenci



Graf č. 1: vývoj jednotlivých terapeutických kroků, klinických událostí a laboratorních ukazatelů

intraabdominální kandidiázy u vysoce rizikových chirurgických pacientů (9). Při průkazu mykotické peritonitidy je zásadní snaha o lokální kontrolu založená na 3 principech: drenáž abscesových dutin, odstranění nekrotických ložisek a restaurace střevní anatomie a funkce (8). Potřebná délka trvání paralelní systémové antimykotické terapie amfotericinem B či flukonazolem není dobře definována a měla by se řídit především pacientovou odpovědí. Nicméně zdá se, že by v těchto případech měla být nejméně několik týdnů i u non-neutropenických pacientů (8, 10).

V případě našeho pacienta se kombinovaly popsané rizikové faktory IMI: hematologická malignita, imunosuprese včetně chemoterapie a kortikoidů, předchozí terapie širokospektrými antibiotiky. K vlastní perforaci pak vedlo zřejmě oslabení stěny střeva a jeho infiltrace lymfomem v návaznosti na diagnostickou laparotomii. Prokázána byla kolonizace gastrointestinálního traktu kandidou. Kombinovaná antimykotická léčba, chirurgické intervence a lokální instilace antimykotik do abscesových dutin a další podporná péče vedly pouze k částečné stabilizaci stavu. Velmi důležitým faktorem ovlivňujícím přežití pacientů s IMI je včasnost nasazení antimykotické terapie. Naš pacient mohl profitovat z časného pokrytí antimykotikem již ve fázi bakteriální peritonitidy vzhledem k vysokému riziku mykotické superinfekce, ale k nasazení antimykotik ještě nesplňoval obvyklá indikační kritéria (11). Nově jsou také k dispozici možnosti stanovení mannanu, či antimannanu pomocí ELISA, elevace těchto markerů předchází vlastní mikrobiologický průkaz mykózy. Prognosticky je důležitá dostatečně dlouhá antimykotická terapie v dostatečně vysokých dávkách, zajišťující penetraci do zánětlivých ložisek a také adekvátní chirurgická intervence. Použití amfotericinů na tukových nosičích zlepšilo možnosti léčby mykotických infekcí, tyto preparáty umožňují dlouhodobé podávání v podmínkách přijatelné renální toxicity (12).

Zvrat v léčbě pacienta způsobilo dle našeho názoru až zahá-

jení terapie efungumabem (Mycograb®) spolu s amfotericinem B a pokračováním ve výše uvedených terapeutických krocích. V literatuře dosud chybí ucelené informace o použití Mycograbu u dětských onkologických pacientů. Efungumab (E) je rekombinantní lidská monoklonální protilátka proti „heat shock“ proteinu 90 (HSP90), který je přítomen v buněčné stěně mykotických agens, ale také v extracelulární matrix v místě zánětlivého ložiska. HSP90 reguluje funkci jedné z kináz přítomných ve stěně hub ve vztahu k její stavbě, je mediátorem vasodilatace a doprovodné zánětlivé reakce vůbec. Efungumab blokuje účinně obě tyto funkce (13). In vitro i in vivo potencuje účinek systémových antimykotik, zejména amfotericinu B, caspofunginu a dále itraconazolu či vorikonazolu. Spektrum účinnosti představují kmeny *C. albicans*, *parapsilosis*, *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*, *lusitaniae*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* (14). V USA schválenou indikací je invazivní kandidiáza u dospělých pacientů v kombinaci s amfotericinem B. Dosud chybí údaje o účinnosti a bezpečnosti preparátu pro děti do 18-ti let. Byly publikovány 2 dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studie dospělých – obě prokázaly významný benefit plynoucí z kombinace E + amfotericin B versus amfotericin B samotný v léčbě IMI: 84% x 48%, 86% x 52% pozitivních odpovědí (15, 16). Obvyklé dávkovací schéma je 1 mg/kg/dávku dvakrát denně formou intravenózní infuze minimálně po dobu 5 dní. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze a reakce z přecitlivělosti. Ekonomické náklady na tuto léčbu jsou však značné, u našeho pacienta by činily cca 600 tisíc Kč, nicméně v tomto případě se jednalo o studiový lék Children's Oncology Group, který nám byl poskytnut zdarma. V literatuře jsou publikována data o možném aditivním protinádorovém účinku efungumabu, který byl zaznamenán např. u souboru pacientek s karcinomem prsu léčených preparátem pro mykózu (15). V případě našeho pacienta je zajímavý fakt navo-

zení a přetrvávání remise základního onemocnění (lymfomu) i přes relativně mělkou a krátkou kauzální antineoplastickou léčbu. Pokusili jsme se dodatečně stanovit, zda nejsou přítomny receptory pro efungumab (HSP90) i na nádorových buňkách lymfomu. Jednalo se o zpětné vyšetření z parafinových řezů imunohistochemicky v referenční laboratoři (Newcastle, UK). Přítomnost receptoru se nám prokázat nepodařilo, avšak výsledek mohl být dle názoru vyšetřujícího patologa ovlivněn nedokonalou technikou respektive metodikou zpracování, tedy preanalytickou fází.

Závěr

K život ohrožujícím invazivním mykotickým infekcím může dojít i v časných fázích indukční léčby hematologické malignity a na tuto možnost je třeba pomyšlet. Relativně vzácně se vyskytující formou IMI může být mykotická (kandidová) peritonitida, tuto variantu je třeba diferenciatně zvažovat zejména u pacientů s přítomnými rizikovými faktory a chybějící klinickou odpovědí na antibiotika nebo dalším zhoršením stavu po přechodném zlepšení, zvláště v situaci, kdy jsou kandidou kolonizováni. Této možnosti je třeba přizpůsobit diagnostický (mikrobiologický) algoritmus a následnou terapii. Zásadním se jeví včasné empirické systémové antimykotické pokrytí pacienta s peritonitidou a rizikem kvasinkové superinfekce.

Při léčbě kandidové peritonitidy je nutné kombinovat chirurgickou léčbu s cílem eradikovat infekční fokusy se systémovou antimykotickou terapií adekvátním antimykotikem s dostatečnou dobou podávání. V případech s komplikovaným průběhem a nedostatečnou odpovědí na standardní terapii lze s úspěchem použít některé nové antifungální preparáty jako je například efungumab. Naše zkušenost s použitím preparátu Mycograb u dětského onkologického pacienta je příznivá. Renální toxicita derivátů amfotericinu B na tukovém nosiči je za podmínek adekvátní hydratace a suplementace minerálů přijatelná, dovoluje dlouhodobou terapii. Zavedení efungumabu nevedlo u našeho pacienta ke kumulaci toxicity.

Podmínkou úspěšného zvládnutí IMI je interdisciplinární přístup k pacientovi za účasti klinického onkologa (hematoonkologa), mikrobiologie, chirurga, rentgenologa. Zdůrazňujeme význam týmové práce a péče o takto nemocné děti ve specializovaném centru dětské onkologie disponujícím veškerou erudicí a možnostmi laboratorní diagnostiky i terapie. Sdělení podtrhuje potřebu dalších studií zaměřených na problematiku časně detekce a správné terapie mykotických infekcí u dětských onkologických pacientů.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NR 7980.

Literatura

- 1 Hovi L, Saxen H, Saarinen-Pikhala UM, et al. Prevention and monitoring of invasive fungal infections in pediatric patients with cancer and hematologic disorders. *Ped Blood Cancer* 2007; 48:28-34
- 2 Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27(3):135-40
- 3 Pagano L, Antinori A, Ammasari A, Mele L, et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol*. 1999; 63(2):77-85
- 4 Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5): 1155-63
- 5 Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 25;(1): CD004707
- 6 Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391-1402
- 7 Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
- 8 Blot S, De Waele JJ. Critical Issues in the Clinical Management of

- Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs* 2005; 65 (12): 1611-1620
- 9 Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-72
- 10 Bodey GP, Rolston KV, de Pauw B, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
- 11 Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother* 2001; 7(1) 1-9
- 12 Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(2): 167-74
- 13 Matthews RC, Burnie JP, Human recombinant antibody to HSP90: a natural partner in combination therapy. *Curr Mol Med* 2005; 5(4): 403-11
- 14 Herbrecht R, Fohrer C, Nivoix Y. Mycograb for the treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006 Oct 15; 43(8): 1083
- 15 NeuTec Pharma: A Phase Ib, Pharmacokinetic, Multiple Center, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Mycograb Administered IV in Combination With Docetaxel in Metastatic or Recurrent Breast Cancer Patients (<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00217815>)
- 16 Pachel J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (10): 1404

Korespondenční adresa:
MUDr. Zdeněk Pavelka
Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU Brno
Černopolní 9, 625 00 Brno
zpavelka@fnbrno.cz

Došlo: 15. 2. 2007
Přijato: 23. 2. 2007