

NĚKTERÉ NOVÉ PŘÍPRAVKY K PODPŮRNÉ LÉČBĚ V ONKOLOGII

SOME NEW DRUGS FOR SUPPORTIVE CARE IN ONCOLOGY

KLENER P.

I. INTERNÍ KLINIKA I.LF UK A VFN, PRAHA

Souhrn: Podpůrná léčba u onkologicky nemocných je důležitá léčebná modalita, neboť různé komplikace mohou limitovat účinky protinádorové léčby. V posledních letech byly do klinické praxe zavedeny některé nové přípravky, které mohou účinnost podpůrné léčby posílit. Je podán stručný přehled nových antivirových, antibakteriálních a antimykotických přípravků. Pokroky jsou též v léčbě chemoterapií indukovaného zvracení (inhibitory NK receptorů) a v léčbě hyperurikémie (urát oxidáza). K léčbě nádorové bolesti je možno kromě standardních prostředků použít též bisfosfonáty a transmukozní formu fentanyl citrátu (Actiq).

Klíčová slova: podpůrná léčba v onkologii, nové přípravky k léčbě infekcí, zvracení, hyperurikémie a léčbě bolesti

Summary: Supportive care in cancer patients is an important treatment modality, as different complications can limit the benefit of antineoplastic therapy. In recent years some new drugs have been introduced into clinical practice. Brief descriptions of new antivirals, antibacterials and antimycotics are given. Progress has been made also in the control of chemotherapy-induced emesis (NK receptor antagonists) and therapy of hyperuricemia (urate oxidase). For cancer-related pain can be used, in addition to the standard treatment, bisphosphonates and novel sublingual fentanyl citrate (Actiq).

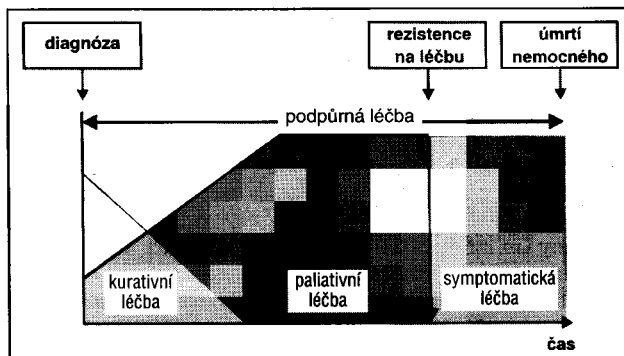
Key words: supportive care in oncology, new drugs for infections, emesis, hyperuricemia and pain relief

Podpůrná léčba je nedílnou součástí komplexní onkologické terapie. Její postavení v léčebné strategii u nádorových onemocnění je schematicky znázorněno na **Obr. 1**. Onkologická léčba může být kurativní nebo paliativní. Kurativní léčba znamená definitivní uzdravení, které je možné buď u nádorů lokalizovaných, odstranitelných chirurgicky nebo u nádorů s vysokou senzitivitou k chemoterapii či radioterapii. V ostatních případech je účinek léčby paliativní, i když lze dosáhnout dočasněho uzdravení. Léčba recidivy může být opět dočasně úspěšná. Jakmile však onemocnění dospěje do neléčitelné fáze, uchylujeme se k léčbě symptomatické a k terminální péči. Ve všech těchto případech nachází uplatnění léčba podpůrná. I u nemocného léčeného pouze symptomaticky musíme např. léčit komplikující infekci, korigovat elektrolytové poruchy a pod. Je však obtížné rigorózně stanovit ostrou hranici mezi léčbou podpůrnou a symptomatickou. V některých situacích se obě modality prolínají. Podpůrná léčba má mnoho aspektů a jejím cílem je eliminovat nebo tlumit komplikace základního onemocnění

a zejména komplikace provázející základní protinádorovou terapii. Postupné zdokonalování podpůrné léčby nepochybně ovlivnilo i celkové léčebné výsledky u nádorových onemocnění a významně přispělo ke zvýšení kvality života onkologických nemocných (20). V posledních letech byly léčebné možnosti podpůrné léčby obohaceny o některé nové přípravky, které umožňují lépe řešit kritické situace, obtížně zvládnutelné dosavadními prostředky. V tomto sdělení se zmíníme zejména o novinkách v léčbě infekcí dále o nových možnostech v léčbě nevolnosti a zvracení, v léčbě hyperurikémie a o doplňkových možnostech k tlumení algického syndromu.

Infekční komplikace

Závažnost infekčních komplikací vyplývá ze statistických údajů, podle kterých až 60% nemocných se zhoubnými nádory umírá na komplikující infekci. Znalost možností léčby těchto komplikací může mít tedy značný význam pro prognózu určitého procenta nemocných postižených maligním bujením. K racionální léčbě je nutné znát původce infekce. Diagnostika se dnes opírá nejen o klasické metody mikrobiologické, ale o celou škálu dalších diagnostických metod (serologii, detekci antigenů, metody molekulárně biologické). K přesnější a včasné diagnostice přispívají i některé zobrazovací metody. Tak např. HRCT (CT s vysokým rozlišením) odhalí u nemocného s febrilní neutropenií bronchopneumonii podstatně dříve než se zánětlivé ložisko objeví na prostém snímku plic, nebo při standardním CT vyšetření. Zavádějí se i testy umožňující do určité míry předpovědět závažnost průběhu infekce (21). Úspěch léčby však závisí nejen na přesném určení původce infekce, ale také na výběru adekvátního a účinného léčiva. Právě účinnost léčiva se stává někdy problémem, neboť se postupně objevuje vznik rezistence na přípravky považované k léčbě daného agens za optimální (34). Proto se hledají nové a účinnější prostředky. Uvedeme nejvýznamnější z nich pro léčbu virových, bakteriálních i mykotických infekcí.



Obr. 1. Schematické znázornění časového sledu kurativní, paliativní a symptomatické léčby.

Virové infekce

Virové infekce jsou nejčastěji způsobeny DNA viry. Velmi často vznikají u lymfoproliferačních onemocnění (viry HSV-1, HSV-2, VZV), kdežto u leukémií nebo u imunosuprimovaných nemocných po transplantaci kostní dřeně převažují infekce cytomegalovirem. Prostředky k léčbě herpetických infekcí shrnuje Tab. 1. Při velmi omezených léčebných možnostech nastal zásadní obrát zavedením virostatika *acykloviru* (Zovirax, Herpesin). Je to acyklický derivát deoxyguanosinu, který je ve své aktivní formě (jako trifosfát) inkorporován do DNA a působí inhibicí replikace herpetického viru. Podobné vlastnosti má *valacyklovir* (Valtrex), který se v organismu přeměňuje na acyklovir. Je k dispozici v perorální formě. *Pencyklovir* (Vectavir) má výhodnější farmakokinetické vlastnosti. Je v podobě trifosfátu retinován v buňce delší dobu než předchozí přípravky což může zvyšovat jeho účinnost (32). Perorální formou pencykloviru je *famcyklovir* (Famvir), který vykazuje dobrou účinnost též u infekcí vyvolaných HSV-2 (herpes genitalis). *Trifluridin* je další nukleosidový analog s účinností na virovou thymidinkinázu. Je účinný též u acyklovir rezistentních virů, ale pro svou toxicitu je použitelný jen k lokální aplikaci, hlavně v oftalmologii. Do klinického zkoušení se dostal i další účinnější přípravek *lobukavir*, který však jevil neúnosnou toxicitu a jeho další klinické testování bylo pozastaveno. U cytomegalovirových infekcí se dosud používají převážně dva přípravky (Tab. 2). *Gancyklovir* (Cymevene) nebo *foscavir* (Foscarnet). Zatímco gancyklovir, podobně jako dříve zmíněné přípravky, musí být nejprve nukleotidkinázami převeden na nukleosid trifosfát, foscavir inhibuje virovou DNA polymerázu přímo. Novým přípravkem je *cidofovir* (Vistid). Osvědčil se v léčbě cytomegalové infekce u nemocných s AIDS, v léčbě cytomegalového zánětu sítnice a v léčbě progresivní multifokální encefalopatie (31). Je účinný i při rezistenci na gancyklovir. *Valgancyklovir* je valin ester gancykloviru (26). Je to perorální „prodrug“ gancykloviru. Biologická dostupnost je proti gancykloviru asi desetinásobná. Dávka 900 mg/kg/den je ekvivalentní nitrožilně podanému gancykloviru (5 mg/kg). *Tomivirsén* a *maribavir* jsou zatím ve stadiu preklinického testování. Jde o přípravky nové generace cílené na replikační cyklus virů (16). První z nich je inhibitorem virové helikázy, druhý blokuje serin proteázy indukované virem.

Bakteriální infekce

Bakteriální infekce jsou u onkologických nemocných nejčastější, s nejzávažnějším průběhem u neutropenických nemocných. V dřívějších letech převládaly infekce gramnegativními mikroby, později se tento poměr obrátil, dnes se postupně vyrovnává. Dosavadní standardní léčba byla volena tak, aby pokrývala co nejširší mikrobiální spektrum, zahrnující jak G+, tak G- mikroby. Stále častěji se však objevují případy rezistence hlavních mikrobiálních kmenů na antibiotika, v minulosti omezené převážně na nemocniční prostředí. Jestliže dříve byly hlavním problémem rezistence na enterobakterie a pseudomonády, objevují se dnes problémy i ve spojení s původci jiných, zejména respiračních infekcí (*Streptococcus pneumoniae* rezistentní na peniciliny, *Streptococcus pyogenes* rezistentní na makrolidy a linkosamidy, *Staphylococcus aureus* rezistentní na methicilin/oxacilin a j.) (10,11). Proto se usilovně hledala nová antibiotika bez zkřížené rezistence s existujícími, která by byla alternativou v problémových oblastech. V Tab. 3 jsou uvedeny některé z perspektivních přípravků.

Je to především další generace chinolonových přípravků: *moxifloxacin* (Avelox), *levofloxacin* (Tavanic), *gatifloxacin* a *gemifloxacin* (GSK). Přípravky mají vysokou aktivitu ke grampozitivním infekcím se zachovanou účinností ke gramnegativním mikrobům. Jejich farmakokinetické vlastnosti umožňují aplikaci pouze 1x denně. Z nových antibiotik účinných u gramnegativní flóry lze zmínit parenterální tetracyklinové antibiotikum *tigecyklin* (GAR 936), nebo *faropenem*, betalaktámové antibiotikum dostupné v perorální formě

Tab. 1: Přípravky k léčbě herpetických infekcí.

přípravek	obchodní název	dávkování
acyklovir	Zovirax Herpesin	250 mg/m ² a 8 h.i.v. po 5-7 dní
valacyklovir	Valtrex	5mg/kg p.os po 5 dnů
pencyklovir	Vectavir	5mg/kg 2-3x denně i.v infúze .po 5-7 dní
famcyklovir	Famvir	500 mg 3 x denně p.os
trifluridin lobucavir	vývojové přípravky	

Tab. 2: Přípravky k léčbě cytomegalovirové infekce.

přípravek	obchodní název	dávkování
gancyklovir	Cymevene	2,5-5mg/kg i.v. a 8-12 h
foscavir	Foscarnet	60 mg/kg 3 x denně
cidofovir	Vistid	1mg/kg 3krát týdně
valgancyklovir	–	900mg/kg/den p.os
tomivirsén maribavir	vývojové přípravky	

Tab. 3: Nově zaváděná antibiotika.

antibiotikum	obchodní název	dávkování
moxifloxacin	Avelox	400 mg(1 tbl)/den 5-10dní p.os
gatifloxacin	Tequin	400 mg/den p. os nebo i. v.
faropenem	Farom	
linezolid	Zyvox	600 mg/den i.v. 600 mg/12 h p.os
quinupristin/ dalfopristin	Synercid	7,5mg/kg po 8 hodinách (v 60 min.infúzi 5%glukózy)
tetracyklin	Ketek	800 mg/den p.os 7-10 dnů

s výraznou protipneumokokovou aktivitou, velmi vhodné u respiračních infekcí při febrilní neutropenii. Velkým problémem je rezistence na vancomycin, methicilin a erytromycin. I zde se však objevují nové látky (2,13). Je to *linezolid* (Zyvox, Pharmacia Upjohn) patřící k nové třídě syntetických antibakteriálních antibiotik oxazolidinonů, které inhibují bakteriální proteosyntézu, resp.na subcelulární úrovni translaci (8, 23). Jde o zcela novou skupinu chemoterapeutik, na něž dosud nebyla popsána rezistence. Spektrum účinnosti linezolidu je široké (*Staphylococcus aureus*, *S.epidermididis* rezistentní na methicilin, *enterococcus faecium* rezistentní na vancomycin, *Streptococcus pneumoniae* rezistentní na peniciliny, *S.fecalis*, stafylokoky, enterokoky, *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus* spp, *bacteroides*, *clostridium perfringens*). Působí bakteriostaticky. Dobře se toleruje, není nefrotoický (na rozdíl od často používané kombinace vancomycinu s aminoglykosidy). Může vykazovat mírnou myelotoxicitu. Působí též jako neselektivní inhibitor monoaminoxidázy, na což je třeba pamtovat při jiné současné medikaci. Z nežádoucích účinků se uvádí bolest hlavy a průjem. *Quinupristin-dalfopristin* (Synercid, Aventis) je baktericidní antibiotikum ze skupiny streptograminů, náležejících do rodiny tzv. peptolidů (19). Obě synergně působící komponenty (jsou v poměru 30 Q : 70 D) inhibují proteosyntézu v mikrobiální buňce. Účinnost byla prokázána u většiny G+ infekcí (stafylokoků, streptokoků), u mycoplasmat, chlamydií, legionel a u *Enterococcus faecium*. Účinek na stafylokoky a streptokoky je baktericidní, na enterokoky bakteriostatický. Přípravek se podává centrálním žilním katebrem v pomalé infúzi 5% glukózy (nejméně 60 min). Po aplikaci se je vhodné propláchnout žílu fyziologickým roztokem nebo heparinem. Nedoporučuje se aplikace léku současně s ergota-

minovými alkaloidy nebo s léky, které jsou metabolizovány cytochromem P-450 (např. cisaprid, chinidin, astemizol). *Telithromycin* (Ketek, Aventis) patří do skupiny ketolidů. Inhibuje proteosyntézu na úrovni ribosomů (17). Má výhodu perorální aplikace v jednodenních intervalech. Vykazuje účinnost u pneumokoků a streptokoků, které jsou rezistentní k erytromycinu (1,22). Dobrá účinnost byla zaznamenána i proti ostatním respiračním infekcím (hemofilus, moraxella, legionela). *Orivamycin* je další antibiotikum (glykopeptid) účinné při rezistenci na vancomycin. Působí baktericidně.

V klinickém zkoušení je ještě řada dalších látek jako např. **dapto-mycin** (cyklický lipopeptid) zasahující na úrovni cytoplazmatické membrány, **glycylcycliny** připravené modifikací doxycyklinu, **orivamycin**, glykopeptid účinný při rezistenci na vancomycin, **trinemy** (tricyklické beta laktamy) aj. (30). K selektivní dekontaminaci trávicího traktu u nemocných, jejichž GIT je kolonizován vancomycin rezistentními enterokoky se hodí **ramoplanin**, neresorbovatelný glykolipo-depsipeptid.

Účinnost antibiotické léčby lze v některých situacích posílit např. aplikací imunoglobulinových přípravků, které mohou neutralizovat účinek gramnegativních toxinů. Jinou možností je aplikace hematopoetických růstových faktorů. Bylo totiž prokázáno, že např. G-CSF působí nejen stimulaci produkce neutrofilů, ale zvyšuje jejich baktericidní účinek a indukce protilátkami zprostředkovanou cytotoxicitu (29).

Mykotické infekce

Oportunní mykotické infekce jsou nejčastější u akutních leukémií a u maligních lymfomů, kde tvoří asi 20% všech infekcí (28). Nejčastějším agens oportunních mykóz jsou kandidy (asi 60-80%). Mezi mikroskopické houby se dnes na základě molekulárně genetických studií řadí též *Pneumocystis carinii*. Přehled dosud používané antimykotické terapie je na **Tab. 4**. V praxi jsou nejrozšířenější triazoly, zejména flukonazol, účinný v léčbě kanadidových infekcí, nikoliv však u aspergilózy. Důsledkem jeho širokého používání je postupná selekce rezistentních kmenů hub, zejména *non-albicans* kandid. Jen částečně řeší tento problém zavedení nových azolových derivátů,

Tab. 4: Používané antimykotické přípravky.

přípravek	obchodní název	chemická skupina
5-fluorocytosin	Ancotil	antimetabolit
mikonazol	Dactarin	imidazoly
ketokonazol	Nizoral	
flukonazol	Diffucan	triazoly
itrakonazol	Sporanox	
vorikonazol	Vfend	
ravukonazol	–	
prosakonazol	–	polyeny
amfotericin B	Fungizone	
liposomální	AmBisome	
lipid.komplex	Abelcet	
koloidní disperze	Amphocil	
nystatin	Fungicidin +)	
liposomální	Nyotran	
pimaricin	Pimafucin +)	

+) jen k lokální terapii

Tab. 5: Nově zaváděná antimykotika.

echinokandiny	caspofungin (Cancidas- Merck) V-echinokandin (Versicor)
sordariny	GW-471558
nikomyciny	nikomycin Z
pradimyciny	
inhibitory efluxní pumpy	milbemycin sampangine

tů, (itrokonazol, vorikonazol), které vykazují účinnost i u některých flukonazol-rezistentních kmenů a u aspergil (12). Širší spektrum účinku mají některé nové přípravky, uvedené v **Tab. 5**. Nejvíce zkušeností je s *caspofunginem* (Cancidas, Merck). Jde o přípravek ze skupiny echocandinů. Je prvním ze skupiny antimykotik s mechanismem účinku cíleným nikoliv na steroly, ale na jiné struktury buněčné membrány hub. Blokuje syntézu beta (1, 3)-D-glukanu, který má klíčový význam pro udržení integrity buněčné stěny (14). Po vstupní dávce 70 mg se podává 50 mg denně v nitrožilní infúzi. Má velmi široké spektrum účinku, které zahrnuje kandidy, aspergily i *Pneumocystis carinii*. *Sordariny* (GW 471558) inhibují syntézu proteinů, *nikomyciny* (Nikomycin-2) působí jako selektivní inhibitory syntézy chitinu ve stěně hub a *pradimyciny* působí disrupci membrány, stejně jako *benanomyciny* (7). V léčbě infekcí vyvolaných *Pneumocystis carinii* lze při intoleranci kotrimoxazolu použít *pentamidin* (Pentacarinat) nebo *trimetrexat* (Neutrexin).

Léčba nevolností a zvracení

Standardním přístupem je profylaktické podání metoclopramidu, při léčbě vysoce emetogenním cytostatikou podání setronů. K dispozici jsou 4 druhy setronů, (ondansetron, granisetron, tropisetron a dolasetron), jejichž účinky jsou srovnatelné. V klinickém zkoušení jsou *antagonisté neurokininových receptorů*. Jde o antiemetické přípravky, které vážou substanci P, tj. neuropeptid o 11 aminokyselinách. Předpokládá se, že tento neuropeptid indukce zvracení a jeho inhibice může mít tedy výrazný antiemetický účinek (15). Receptory pro neurokinin-1 (NK-1) byly nalezeny v CNS a na vagových zakončeních. Jejich blokáda má výrazný antiemetický účinek, což bylo potvrzeno v prvních klinických studiích. Galenická forma má zatím kódové označení L-754030. Inhibuje nejen akutní cisplatinou indukované zvracení, ale jeví značnou účinnost i v léčbě opožděného zvracení.

Léčba hyperurikémie

Hyperurikémie je u nádorových onemocnění způsobena nadprodukcí kyseliny močové v důsledku zvýšeného buněčného obrátu, např. u lymfoproliferačních onemocnění. Častěji je však důsledkem intenzivní protinádorové chemoterapie. Uvolněné nukleové kyseliny jsou metabolizovány na kyselinu močovou, která pak při vysoké plasmatické koncentraci může během vylučování ledvinami precipitovat v kyselém prostředí distálních a sběrných kanálků a způsobit anurii. Vzniku urátové nefropatie se snažíme předejít dostatečnou hydratací nemocného a alkalizací moči hydrokarbonátem sodným. Mediamentosně lze nežádoucí hyperurikemii tlumit alopurinolem (Milurit), který blokuje xantinoxidázu a tím i konverzi hypoxantinu na xantin a kyselinu močovou. Účinnější blokády lze dosáhnout *urát oxidázou*, (Uricozym, Sanofi), která působí přeměnu kyseliny močové na rozpustný allantoin (27). Urát oxidázový enzym *rasburikáza* byl připraven rekombinantní technikou z geneticky modifikovaného kmeny *Saccharomyces cerevisiae* a jako přípravek Fasturtec (Sanofi) uveden na trh (5). Podává se v dávce 0,20 mg/kg/den v infúzi 50 ml fyziologického roztoku po dobu 30 min. 1krát denně.

Léčba bolesti

Léčba bolesti má klíčový význam pro kvalitu života onkologických nemocných. Zásady její správné aplikace jsou uvedeny jinde (18). Nejúčinnějšími přípravky jsou morfin a jeho deriváty. Pro onkologickou praxi bylo značným přínosem zavedení nových aplikačních cest, umožňujících snadnou ambulantní aplikaci. Je to především transdermální fentanyl (Durogesic). Podobné výhody má i transmukózní fentanyl citrát (*Actique*), který se ve formě tyčinek aplikovaných sublingválně nebo do gingivo-bukální řasy v dutině ústní vstřebává v účinné koncentraci (25,35). Tolerance přípravku je dobrá.

Analgetický účinek, srovnatelný s opioidy aplikovanými parenterálně, se dostavuje během 15 minut (9). V onkologii lze s výhodou využít též analgetického účinku bisfosfonátů u kostních metastáz (33). Jejich hlavní indikací byly zpočátku stavy provázené hyperkalcémií, neboť kromě inhibice aktivovaných osteoklastů omezují bisfosfonáty produkci PTHrP (parathormone related peptid) a účinnost dalších humorálních faktorů podílejících se na resorpci kosti (prostaglandiny, TNF, IL-1). Pevnou vazbou na kostní hydroxyapatit zpevňují mechanickou odolnost kosti. Účinky bisfosfonátů jsou však mnohostranné (24). Omezují proteolytickou aktivitu matrixmetaloproteáz, působí apoptózu osteoklastů a patrně i apoptózu nádorových buněk. Tento účinek spolu s bloádou buněčné proliferace zásahem do transdukční kaskády (inhibice farnesylace ras) vysvětluje jejich současné protinádorové působení. Mechanismus analgetického účinku není přesně znám. U kostních metastáz působí bolest napětí periostu, patologická fraktura a infiltrace nervů nádorem (3). Algický syndrom však může být vyvolán drážděním nervových zakončení různými faktory (prostaglandiny, bradykinin, histamin, substance P) jejichž produkci bisfosfonáty omezují (3,4). V posledních letech byly do klinické praxe zavedeny bisfosfonáty 3. generace. Jejich hlavním představitelem je *zolendronát* -kyselina zolendronová (Zometa). Účinnost bisfosfonátů 3. generace, včetně analgetického účinku, je mnohonásobně vyšší, než je účinnost přípravků dosud používaných (6). Přehled

Tab. 6.: Bisfosfonáty 1., 2. a 3. generace.

bisfosfonát	obchodní název	výrobce	dávkování
etidronát	Didronel	Procter and Gamble	3g/měs iv
klodronát	Bonefos	Schering	1500mg iv.inf. 1.d. 300 mg iv.inf. 2-7 d.
clodronát	Lodronat	Roche	30mg iv.inf. 5-10 d.
tiludronát	Skelid	Sanofi	100 mg/denně
pamidronát	Aredia	Novartis	90 mg/měs i.v inf
alendronát	Fosamax	MSD	10mg/den p.os
ibandronát	Bondronat	Boehringer	2-4mg iv.inf
risendronát	Actonel	Aventis	5-20mg/den p.os
zolenronát	Zometa	Novartis	4 mg iv.inf.

hled dnes dostupných bisfosfonátů a jejich doporučené dávkování je v Tab 6.

V tomto krátkém přehledu nebylo možno probrat všechny novinky z oblasti podpůrné léčby. Mnohé totiž čekají ještě na klinické prověření. Je však možno konstatovat, že se dosud plně nevyužívají ani stávající možnosti komplexní podpůrné léčby, a je proto žádoucí, aby se problematice podpůrné léčby v onkologii věnovala systematická pozornost.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 111100004.

Literatura

1. Bearden DT, Neuhauser MM, Garey KW: Telithromycin: An oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy* 2001, 21, 1204-1222.
2. Bush K, Macielag M.: New approaches in the treatment of bacterial infections. *Curr.Opin.Chem.Biol.* 2000, 4, 433-439.
3. Coleman RE.: Should bisphosphonates be the treatment of choice for metastatic bone disease? *Semin.Oncol.* 2001, 28 (Suppl.11)35-41
4. Devane CL: Substance P: A new area, a new role. *Pharmacotherapy* 2001, 21, 1061-1069.
5. Easton J., Noble S., Jarvis B.: Rasburicase. *Pediatr.Drugs.* 2001, 3, 433-437.
6. Ernst DS, Brasher P., Hagen N et al.: A randomized controlled trial of intravenous clodronate in metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997, 13, 319-326.
7. Ernst EJ: Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 2001, 21 (Suppl.2) 165-174.
8. Ford C, Hamel J., Stapert D et al.: Oxazolidinones: A new class of antimicrobials. *Infect.Med.* 1999, 16, 435-445.
9. Gardener-Nix J.: Oral transmucosal fentanyl and sufentanil for incident pain. *J.Pain Symptom Manage* 2001, 22, 6278-630.
10. Giamarellou H., Antoniadou A.: Infectious complication of febrile neutropenia. *Infect.Dis.Clin.North Am.* 2001, 15, 457-482.
11. Guillemont D: Antibiotic use in humans and bacterial resistance. *Curr Opin.in Microbiol.* 1999, 2, 494-498.
12. Haber J.: Současný stav a perspektivy antimykotik se systémovým účinkem. *Čas.lék.čes.* 2001, 140, 596-604.
13. Hamilton DC, Ludlam H.: New anti-gram-positive agents. *Curr. Opin. Crit. Care* 2001, 7, 232-237.
14. Hannemann A: Caspofungin. A new antimycotic agent from echinocandin group. *Krankenhauspharmazie* 2001, 22, 411-413.
15. Hesketh PJ.: Potential role of NK receptor antagonists in chemotherapy induced nausea and vomiting. *Supportive care Cancer.* 2001, 9, 350-354.
16. Holý A: Virostatika 2000-A co dál? *Čas.lék.čes.* 2001, 140, 583-591
17. Chu D.T.W.: Recent development in macrolides and ketolides *Curr Opin. Microbiol.* 1999, 2 467-474.
18. Jakoubková J. et al.: Komplexní léčba bolesti v onkologii. HLH, Jinočany 1993.
19. Johnson AP., Livermore DM.: Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. *Lancet* 1999, 354, 2012-2013.
20. Karthaus M., Ganser A. (Eds.) Supportive care in cancer patients. Karger, Basel, 2000.
21. Kern Wv.: Risk assesment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr.opin.Infect.Dis.* 2001, 14, 415-422
22. Muller-Serieys C.: Ketolides et oxazolidinones. Mecanisme d'action et spectre antibacterien. *Presse Med.* 2000, 29, 2061-2064.
23. Norrby R.: Linezolid- A review of the first oxazolidinone. *Expert Opin.Pharmacother.* 2001, 2, 293-302.
24. Paterson AHG.: Adjuvant bisphosphonate therapy: The future. *Semin.Oncol.* 2001, 4 (Suppl.11) 81-85.
25. Payne R., Coluzzi P., Hart L. et al.: Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J.Pain Symptom Manage* 2001, 22, 575-583.
26. Reusser P.: Oral valganciclovir: A new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2001, 10, 1745-1753.
27. Risiko H.: Rekombinante Uratoxidase gegen das Tumorslyessyndrom. *Dtsch. Apoth. Zig* 2001, 141, 28-30.
28. Rogers TR: Optimal use of existing and new antifungal drugs. *Curr. Opin. Crit. Care* 2001, 238-241.
29. Rouveix B., Giroud JP, Levacher M.: G-CSF: Mode of action and antiinfective activities. *Antibiotiques* 2001, 3, 83-89.
30. Sader HS, Gales AC: Emerging strategies in infectious diseases: New carbapenem and trimethoprim antibacterial agents. *Drugs* 2001, 61, 553-564.
31. Segarra-Newnham M, Vodolo KM: Use of cidofovir in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann.Pharmacother.* 2001, 35, 741-744.
32. Snoeck R., Andrei G., DeClercq E: Novel agents for the therapy of varicella-zoster virus infections. *Expert Opin.Invest.Drugs* 2000, 9, 1743-1751.
33. Tripathy D.: Bisphosphonates in Oncology: Breast cancer and beyond. *Semin.Oncol.* 2001, 28 (Suppl.11), 86-91.
34. Vacek V.: Antibakteriální chemoterapie- Jsme skutečně na konci antibiotické éry? *Čas.lék.čes* 2001, 140, 592-595.
35. Zeppetella G.: Sublingual fentanyl citrate for cancer-related breakthrough pain: A pilot study. *Palliative Med.* 2001, 15, 323-328.