

Invazivní mykotické infekce

Invazivní mykotické infekce jsou obávanou komplikací u hematologických pacientů, imunosuprimovaných a pacientů v resuscitačním zajištění. Nejvíce jsou ohroženi pacienti po allogenní transplantaci kostní dřeně a pacienti s akutní leukémií.

Nejčastější mykotickou invazivní infekcí je nesporně **kandidóza**, především *Candida albicans*, která je stále dobře citlivá na flukonazol. Varující je však zvyšující se incidence kandidóz s významnou rezistencí na flukonazol – *C. glabrata* a *C. krusei*. Zatímco u *C. glabrata* je na flukonazol rezistentních cca 30 % kmenů, *C. krusei* je prakticky vždy rezistentní.

Zejména na hematologických pracovištích vzrůstá incidence invazivních infekcí vyvolaných vláknitými houbami. V naprosté většině se jedná o invazivní **aspergilózu**. Incidence infekcí vyvolaných ostatními vláknitými houbami, a to především invazivní zygomykózy (*Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Rhizopus spp.*) a invazivní fusariózy (*Fusarium spp.*), je sice nízká, ale během posledních let vzrostla zvláště ve velkých transplantačních centrech.

Po mnoho let byl jediným dostupným přípravkem pro léčbu těchto infekcí **amphotericin-B**. Na počátku 90. let 20. století však na trh vstoupila nová léková skupina azolových antimykotik – **flukonazol** a následně itraconazol. Novinkou bylo zakorporování amphotericinu-B do lipidových nosičů s cílem snížit toxicitu původní molekuly. Po roce 2000 se vývoj nových léků ještě více zrychlil, pro použití byly schváleny **azoly II. generace** a zcela nová léková skupina, **echinokandiny** (již 3 zástupce). Řada nových léků má menší toxicitu než původní molekula konvenčního amphotericinu B (C-AMB) a některé z nich jsou v určitých případech i účinnější.

Antimykotika

 Podrobnější informace naleznete na stránce Antimykotika.

- Většina interferuje se syntézou nebo integritou ergosterolu v buněčné membráně mykotických patogenů nebo zasahuje do tvorby jejich buněčné stěny.
- Podle mechanismu působení dělíme tedy antimykotika na: polyeny, azoly, echinokandiny a ostatní (do poslední skupiny patří prakticky pouze flucytosin, dnes používaný již výjimečně v kombinované léčbě kryptokokové infekce s C-AMB)

Polyeny

Amphotericin-B a jeho lipidové formy mají široké spektrum působení. Mechanismus jejich účinku spočívá ve vazbě na ergosterol (sterol podobný cholesterolu) buněčné membrány mykotické buňky s následným poškozením její integrity. Výsledkem je pak únik intracelulárního obsahu a lýza buňky.

Amphotericin-B deoxycholát

- Donedávna díky svému širokospektrému a fungicidnímu účinku zlatým standardem v léčbě infekcí způsobených kandidami, kryptokoky a vláknitými houbami;
- jen intravenózní podání;
- toxicita – nefrotoxicitou, toxicitou spojenou s infuzí, porušením rovnováhy iontů.
 - Reakce spojené s infuzí C-AMB (zimnice, třesavka, horečka, bronchospasmus a hypotenze) vznikají až u 50–60 % léčených nemocných a lze je velmi významně omezit 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 hydrocortisonem a antihistaminikem).
 - Nejzávažnějšími nežádoucími účinky C-AMB jsou však **nefrotoxicita a ztráta iontů** (především draslíku a hořčíku), vynikají až v 80 %.
 - Všechny nežádoucí účinky lze výrazně omezit – C-AMB by neměl být podáván nemocným s preexistujícím poškozením renálních funkcí ani současně s dalšími léky s renální toxicitou; nutné je udržení dostatečné diurézy (až 4 l za den), což si většinou vyžádá kanylaci centrální žíly s monitorováním centrálního žilního tlaku při intenzivní intravenózní hydrataci. **Nezbytné je intenzivně substituovat ztrátu iontů, především kalium, a to opět většinou ve formě kontinuální infuze koncentrovaného přípravku kalium, popř. i magnezia, cestou centrální žíly.
 - Určité snížení nefrotoxicity přináší i podávání C-AMB v kontinuální 24hodinové infuzi. Neměla by také být překročena kumulativní dávka C-AMB 4 g (poškození ledvin při překročení této dávky je většinou ireverzibilní).

Amphotericiny-B na tukovém nosiči

- Liposomální amphotericin-B (L-AMB, Ambisome – v ČR není registrován), amphotericin-B lipidový komplex (ABLC, Abelcet) a amphotericin-B koloidní disperze (ABCD, Amphocil) – dosud neprokázaly v léčbě IFI přednosti oproti C-AMB.
- Tyto přípravky mají několik nesporných výhod – významné **snížení nefrotoxicity**. I přes omezení rizika poškození ledvinových funkcí však není renální toxicita při jejich podávání nulová a pohybuje se (v závislosti na definici nefrotoxicity) od 10 do 30 %.
- Další předností je **lepší průnik** do některých tkání. Prakticky všechny dosahují ve srovnání s C-AMB vyšších koncentrací v játrech a slezině, L-AMB pak navíc také v mozkové tkáni a ABLC v plicích.

- Určitou nevýhodou amphotericinu na lipidových nosičích je především jejich mnohonásobně vyšší cena ve srovnání s C-AMB.

Azoly

- Nejrozšířenější přípravky používané v léčbě mykóz.
- Mechanismus jejich působení spočívá v inhibici na cytochromu P-450 závislé syntézy ergosterolu, který je nezbytnou součástí buněčné stěny hub.
- První skupina azolů – imidazoly (ketoconazol, clotrimazol, miconazol) se obvykle používá pro léčbu povrchových mykotických infekcí;
- druhá skupina azolů – triazoly (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) je určena pro terapii jak povrchových, tak systémových fungálních onemocnění.

První generace triazolů (fluconazol, itraconazol)

Fluconazol (Diflucan, Mycomax)

- Účinkuje na kmeny kandid a kryptokoků, nemá však žádný účinek na vláknité houby;
- triazol s vynikající absorpcí a na rozdíl od ostatních léků z této skupiny se vylučuje především ledvinami;
- hlavní výhodou je především vysoká bezpečnost a minimální riziko interakcí;
- dostupný jak v perorální, tak v intravenózní formě;
- Masivní rozšíření tohoto léku však vedlo k nárůstu počtu izolátů primárně (*C. krusei*) nebo druhotně rezistentních (*C. glabrata*) v populaci.

Itraconazol (Sporanox)

- Intravenózní forma obsahuje vehikulum SBECD (sulfo-butyl-ether-cyclodextrin), které zvyšuje rozpustnost léku ve vodě;
- perorální forma je k dispozici v podobě kapslí a roztoku, v obou případech je však hlavním problémem velmi omezená absorpční schopnost. Kapsle mají nižší biologickou dostupnost, navíc významně ovlivněnou příjmem potravy. O něco lepší farmakokinetický profil má výše zmíněný perorální roztok. Nedostatečná absorpce perorálního itraconazolu spolu s rizikem četných lékových interakcí je pak příčinou výrazné intra- a interindividuální variability plazmatických koncentrací léku. Aby bylo zajištěno dosažení účinných koncentrací v séru, a naopak aby se vyloučilo nebezpečí vysokých koncentrací, které mohou být spojeny s nežádoucími účinky, je všeobecně doporučováno měření plazmatických koncentrací léku s ohledem na cílové koncentrace 500–2000 ng/ml.

Druhá generace triazolů

Voriconazol (Vfend) a posaconazol (Noxafil) představují druhou generaci triazolů se širokým spektrem účinku na kandidy, *Cryptococcus neoformans* a vláknité houby, včetně *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.* a *Fusarium spp.* Voriconazol je účinný i na kandidy rezistentní na fluconazol, i když lze již také pozorovat kmeny se zkříženou rezistencí. *jak ve formě perorálních tablet a roztoku s velmi dobrou biologickou dostupností, tak ve formě intravenózní infuze (opět za použití nosiče SBECD);

- velmi dobře se vstřebává, přesto může být při různých abnormalitách gastrointestinálního traktu jeho absorpce zhoršená. Navíc podobně jako u itraconazolu dochází při různých lékových interakcích k ovlivnění intenzity metabolismu antimykotika indukci cytochromu P-450. Také u voriconazolu se tedy můžeme setkat s poměrně značnou intra- a interindividuální variabilitou plazmatických koncentrací léku. Stále více je proto doporučováno monitorování těchto koncentrací, zvláště při léčbě život ohrožujících infekcí. Cílové koncentrace jsou pak doporučovány v rozmezí od 1,0–2,0 do 4,0 mg/ml.

Nejširší spektrum z azolových antimykotik má v současné době **posaconazol**. Zkřížené rezistence s fluconazolem u kvasinek jsou málo časté, a navíc jde o jediný azol s klinickým účinkem na zygomycety.

- zatím dostupný pouze ve formě perorálního roztoku;
- jeho absorpce je mnohem proměnlivější, než je tomu u voriconazolu, a významně se zlepšuje při současném požití jídla. Není-li podání dostatečného množství stravy možné, pak je doporučováno rozdělení denní dávky na více částí;
- lékové interakce prostřednictvím cytochromu P-450 jsou sice u posaconazolu minimální, avšak právě nejistota v dostatečné absorpci léku na jedné straně a vztah mezi účinkem léčby invazivní aspergilózy a dosaženou plazmatickou koncentrací na straně druhé je důvodem, proč řada autorů doporučuje také měření plazmatických koncentrací tohoto triazolu.

Nežádoucí účinky triazolů

- Všeobecně představují azoly bezpečnou skupinu antimykotik, a to i při dlouhodobém užívání.
- Všechny triazoly mohou způsobit **hepatotoxicitu**, která většinou probíhá pod obrazem různě intenzivní elevace transamináz a jen výjimečně vyžaduje ukončení podávání léku.
- Intravenózní forma itraconazolu a voriconazolu je pak vzhledem k riziku kumulace vehikula SBECD kontraindikována při poškození renálních funkcí.
- Jednou z nejvýznamnějších nevýhod triazolů je to, že jsou metabolizovány prostřednictvím systému jaterních cytochromů P-450 (CYP) – především CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Geneticky daná aktivita těchto enzymatických systémů, stejně jako vliv jiných léků, které jsou induktory CYP, nebo naopak jeho substráty, může vést k ovlivnění plazmatických koncentrací, a tím k omezení účinnosti, nebo naopak ke zvýšené toxicitě

triazolových antimykotik. Naopak triazoly jsou inhibitory CYP, a vedou proto ke zvyšování koncentrací léků metabolizovaných tímto systémem.

- Bohužel jednou z nejvýznamnějších lékových skupin používaných u pacientů ohrožených IFI jsou imunosupresiva (ale i celá řada dalších léků jako carbamazepin, barbituráty, rifampicin a další). Podávání některých triazolů současně s určitými imunosupresivy je často kontraindikováno (např. sirolimus při podávání voriconazolu), nebo přinejmenším musí být spojeno s měřením plazmatických koncentrací těchto léků. Nejvyšší riziko „obousměrné“ lékové interakce nacházíme z triazolů u itraconazolu a voriconazolu, významně menší je pak u posaconazolu a fluconazolu.

Echinokandiny

- Místem působení je buněčná stěna. Inhibicí enzymu 1,3- β -D syntetázy blokuje 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. Skutečnost, že cílové místo působení echinokandinů není přítomno v buňce savců, je vysvětlením pro minimální toxicitu této lékové skupiny.
- V současné době jsou k dispozici tři echinokandiny: caspofungin (Cancidas), anidulafungin (Ecalta) a micafungin (Mycamine). Všechny se vyznačují účinností na kmeny kandid a aspergilů, a naopak jsou neúčinné při infekcích vyvolaných *Cryptococcus neoformans* a jinými vláknitými houbami než *Aspergillus spp.*
- Pouze v intravenózní podobě;
- do tkání pronikají velmi dobře, s výjimkou mozkomíšního moku, kde je vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny průnik malý.
- Jejich podávání je spojeno s minimální toxicitou, a vzhledem k tomu, že nejsou metabolizovány cestou cytochromu P-450, mají také jen velmi málo lékových interakcí.
 - Výjimkou je ciclosporin – při současném podávání caspofunginu a micafunginu může docházet k elevaci jaterních enzymů.
- Při renálním selhávání není nutné snížení dávky echinokandinů, při těžším poškození jaterních funkcí je pak nižší dávkování doporučováno jen u caspofunginu.

Ostatní léky

Použití ostatních léků v terapii IFI u onkologických nemocných je omezeno prakticky pouze na **flucytosin**.

- Součástí kombinované léčby kryptokokové meningitidy;
- patří mezi antimetabolyty;
- po vstupu do buňky se metabolizuje na 5-fluorouracil a je následně včleněn do mykotické RNA. Výsledkem je porucha syntézy RNA/DNA a její zánik;
- v perorální i intravenózní podobě;
- má velmi dobrou farmakokinetiku, včetně vynikajícího průniku do mozkomíšního moku. Jeho hlavním omezením je úzké spektrum účinku (pouze kvasinky a kryptokoky), a především velmi rychlý rozvoj získané rezistence. Proto se používá pouze v kombinované antimykotické léčbě.
- Dnes je prakticky jedinou jeho indikací použití **v kombinaci s C-AMB v léčbě kryptokokové meningitidy**.

Léčba invazivní kandidózy

Pro úspěšnou léčbu invazivní kandidózy (IC) má zásadní význam, aby léčba byla zahájena pokud možno **co nejdříve** od okamžiku pozitivního výsledku kulturačního vyšetření na *Candida spp.* z primárně sterilního místa.

Volba antimykotik při léčbě IC je proces skládající se většinou ze dvou kroků. V prvním okamžiku je klinik informován o přítomnosti kvasinky v hemokultuře nebo primárně sterilním materiálu. Teprve s odstupem několika dnů přichází informace o přesné identifikaci, eventuálně citlivosti na antimykotika.

Z dostupných antimykotik prokázaly účinnost v léčbě IC v dobře uspořádané randomizované studii fluconazol, amphotericin-B deoxycholát (a jeho lipidové formy), voriconazol a všechny tři echinokandiny. (Dosud chybí relevantní údaje o použití itraconazolu a posaconazolu v léčbě IC.)

Tato zjištění však platí pro běžné pacienty bez neutropenie. Zpráv o účinnosti jednotlivých léčiv u nemocných s neutropenií je výrazně méně. Ve výše zmíněných velkých studiích byli tito nemocní většinou vyloučeni, nebo tvořili jen velmi malou část kohorty. Z těchto důvodů je velmi obtížné rozhodnout, zda stejná doporučení lze aplikovat i na pacienty s neutropenií.

Iniciální léčba invazivní kandidózy (do výsledku identifikace kmene)

1. Pacienti bez neutropenie.

- Lékem volby je **fluconazol** v dávce 400–800 mg/den nebo **echinokandiny** (caspofungin 70 mg/den 1. den a následně 50 mg/den; anidulafungin 200 mg/den 1. den a následně 100 mg/den; micafungin 100 mg/den) nebo **amphotericin-B deoxycholát** v množství 0,6 mg/kg/den.
- Fluconazolu se dává přednost u nemocných, kteří nejsou v kritickém stavu a nedostávali profylaxi azoly;
- echinokandinům naopak u pacientů, kteří jsou v kritickém stavu (především s multiorgánovým selháváním) nebo u nichž byla použita před rozvojem infekce profylaxe azoly.
- Pokud tito nemocní nemají poškozené renální funkce, lze u nich zvolit také amphotericin-B deoxycholát nebo jeho lipidové formy.

1. Pacienti s neutropenií.

U těchto nemocných, zvláště byla-li použita profylaxe azoly (která je zde velmi rozšířená) nebo jsou-li kolonizováni kmeny *C. glabrata* a *C. krusei*, není fluconazol vhodnou iniciační léčbou. Do definitivního určení kmene kvasinky jsou proto doporučovány jako iniciační volba **echinokandiny nebo amphotericin-B deoxycholát** ve výše uvedených dávkách.

- Echinokandiny jsou doporučovány opět především u jedinců s neutropenií a orgánovým poškozením, zejména s poškozením renálních funkcí, a to pro své minimální nežádoucí účinky.
- Při izolovaném zhoršení ledvinných funkcí lze zvážit také lipidové formy amphotericinu-B, vždy však s vědomím, že jejich nefrotoxicita není na rozdíl od echinokandinů nulová.
- Na druhou stranu je nutno brát v úvahu, že ve studiích prokazujících účinnost jednotlivých echinokandinů je jen malý počet nemocných s neutropenií. Z těchto důvodů, i když lze předpokládat podobný účinek celé lékové skupiny, není anidulafungin oficiálně indikován v léčbě IC u neutropenických jedinců.

Léčba invazivní kandidózy po identifikaci kmene kandidy

- Při infekci vyvolané *C. krusei* jsou lékem volby **echinokandiny nebo amphotericin-B deoxycholát** (event. jeho lipidové formy). Následně, pokud je kmen in vitro citlivý na voriconazol, lze použít také tento triazol.
- Jde-li o infekci vyvolanou *C. glabrata* a nebyla testována citlivost na antimykotika, je opět indikována léčba **echinokandiny nebo amphotericinem-B deoxycholátem** (event. jeho lipidovými formami). Pokud je tato kvasinka in vitro citlivá na fluconazol nebo voriconazol, pak je možné, zejména u nemocného, jehož stav je stabilní, změnit léčbu na tyto triazoly.
- U infekcí vyvolaných *C. parapsilosis* jsou lékem volby **fluconazol nebo amphotericin-B deoxycholát** (event. jeho lipidové formy). U tohoto druhu totiž není z důvodu snížené citlivosti in vitro doporučováno použití echinokandinů.

Další doporučení

Odstranění žilního katétru.

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

Optimální délka léčby.

Standardní délka léčby absolutně nejčastější formy IC – kandidemie – je 14 dní od poslední pozitivní hemokultury s průkazem *Candida spp.* a současného 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.

Význam určování citlivosti na antimykotika in vitro.

Výsledky studií, v nichž je zkoumán vztah mezi citlivostí kmenů kvasinek in vitro a klinickým účinkem léku in vivo, sice nejsou jednoznačné, avšak všeobecně se toto testování doporučuje (zejména vzhledem k riziku rezistence kandid non-albicans na azolová antimykotika).

Určení citlivosti in vitro může pomoci vysvětlit nedostatečný účinek iniciačně zvoleného antimykotika a usnadnit volbu cílené antimykotické léčby. Dále pak testování citlivosti in vitro (obrázek 1) umožňuje eventuální změnu intravenózní antimykotické léčby za perorální terapii azoly u nemocných, u kterých je zjišťováno zlepšování klinického obrazu, ale léčba dosud nedosáhla doporučované délky.

Léčba invazivní aspergilózy

Mezi léky s účinkem na kmeny aspergilů patří **amphotericin-B a jeho formy na lipidovém nosiči**, itraconazol, voriconazol, posaconazol a **echinokandiny**. Dosud bylo provedeno pouze pět randomizovaných studií, v nichž byly tyto přípravky sledovány v primární léčbě nejčastější invazivní mykózy u hematoonkologických nemocných – invazivní aspergilózy (IA). Většina informací o léčbě IA (jak primární, tak záchranné) tedy pochází z různých velkých nerandomizovaných kohort nemocných a z retrospektivních analýz.

Primární léčba invazivní aspergilózy

- Donedávna byl zlatým standardem v léčbě IA **amphotericin-B deoxycholát** v dávce 1,0–1,25 mg/kg/den. Tato léčba však měla úspěch nanejvýš u třetiny nemocných, a navíc podávání C-AMB, které v indikaci IA bylo často dlouhodobé, bylo spojeno s vysokým rizikem nefrotoxicity.
- Od roku 2002 se po publikaci Herbrechta a spol. stal standardem v primární léčbě IA **voriconazol**. Voriconazol prokázal v této indikaci nejen větší účinnost než C-AMB (53 % vs 32 %), ale navíc bylo jeho podání spojeno s menším rizikem nefrotoxicity a po iniciační intravenózní léčbě je u tohoto přípravku možný přechod na perorální formu. Dosud není dostatek informací, zda je možné léčbu zahájit ihned perorální formou léku, a proto je stále doporučeno iniciačně podávat formu intravenózní. Vzhledem ke korelaci mezi plazmatickou koncentrací léku a účinkem léčby IA je stále častěji poukazováno na nutnost monitorování koncentrací léku v plazmě a eventuální úpravu dávkování podle výsledku. Takový postup sice zatím není běžný, může však dále

zvýšit pravděpodobnost úspěchu léčby této život ohrožující infekce.

- Voriconazol je také lékem volby při diseminaci IA do CNS. Ve studii Schwartze a spol. bylo léčebné odpovědi v tomto případě dosaženo u 35 % pacientů.
- Je-li voriconazol kontraindikován, je alternativou v primární léčbě IA liposomální amphotericin-B (L-AMB), který však v ČR není dostupný, nebo amphotericin-B lipidový komplex (ABLC).²⁴ Jejich účinnost v této indikaci byla 50 %, respektive 47 %. Naopak třetí amphotericin na lipidovém nosiči – amphotericin-B koloidní disperze – obecně není v této indikaci doporučován, a to zejména na základě výsledků práce Bowdena a spol.
- Informace o podání echinokandinů v monoterapii při iniciální léčbě IA jsou omezené a nejsou to léky volby v této indikaci. V nedávno uveřejněné práci Viscoliho a spol. prokázal caspofungin v primoléčbě IA jen omezenou účinnost (33 %).
- Výjimkou jsou nemocní s multiorgánovým postižením – zde může být caspofungin (popřípadě v budoucnu také ostatní echinokandiny) díky své vysoké bezpečnosti prakticky jediným použitelným antitymikyotikem.
- Zpráv o ostatních echinokandinech je jen poskrovnu. Velmi podobně je tomu u itraconazolu a u posaconazolu, kde údaje dokonce zcela chybějí. Tyto léky tedy nelze doporučit v primární léčbě IA.
- Třebaže v literatuře přibývá údajů o použití kombinované antitymikyotické léčby (především voriconazolu, posaconazolu nebo lipidových amphotericinů spolu s echinokandiny) již v primární léčbě IA a tyto zprávy jsou často velmi povzbudivé, zatím není takový postup všeobecně přijímán.

Záchranná léčba invazivní aspergilózy

Volba antitymikyotik při selhání primární léčby je složitá. Prakticky všechny informace o účinnosti jednotlivých léků v tomto případě pocházejí pouze z nekomparativních nebo retrospektivních analýz. Navíc dosud chybějí širší informace o nejvhodnější léčbě při selhání voriconazolu jako antitymikyotika první volby. Jediné dostupné údaje jsou o použití voriconazolu, posaconazolu, L-AMB, ABLC, ABCD, caspofunginu a micafunginu v záchranné léčbě a účinnost těchto léků se pohybuje mezi 30 a 50 %. Pro pacienty s IA, kteří jsou primárně rezistentní na základní léčbu nebo ji nesnášejí, je (na rozdíl od primární léčby) mnohem více informací o možnosti kombinované antitymikyotické léčby. Kombinace především triazolů druhé generace s echinokandiny (event. amphotericinů na lipidových nosičích s echinokandiny) jsou v této indikaci již možností volby, a některé práce dokonce poukazují na prodloužení doby přežívání takto léčených nemocných.

Odkazy

Související články

- Mykotická onemocnění v novorozeneckém věku

Zdroj

- HAVRÁNEK, Jiří: *Invazivní mykotické infekce* [učební text]