

신생아 집중치료실에서 침습 칸디다 감염의 예방

계명대학교 의과대학 소아과학교실

김 천 수

Prevention of Invasive *Candida* Infections in the Neonatal Intensive Care Unit

Chun Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Invasive *Candida* infections (ICI) have become the third most common cause of late-onset infection among premature infants in the neonatal intensive care unit (NICU). Risk factors include birth weight less than 1,000 g, exposure to more than two antimicrobials, third generation cephalosporin exposure, parenteral nutrition including lipid emulsion, central venous catheter, and abdominal surgery. *Candida* colonization of the skin and gastrointestinal tract is an important first step in the pathogenesis of invasive disease. Strict infection control measures against the infection should be done in the NICU. The following practices are likely to contribute to reducing the rate of ICI: (1) restriction of broad-spectrum antibiotics, antacids and steroid; (2) introduction of early feeding and promoting breast milk. Fluconazole prophylaxis may be an effective control measure to prevent *Candida* colonization and infections in individual units with high incidence of fungal infection. In addition, there is a need of further data including the development of resistant strains and the effect on long-term neurodevelopmental outcomes of infants exposed to drugs before the initiation of routine application of antifungal prophylaxis in the NICU. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:15-22)

Key Words : *Candida*, Neonatal intensive care unit, Infection control, Fluconazole prophylaxis

서 론

집중치료술의 발달로 중증 미숙아의 생존율이 현저히 향상되었으나 신생아 집중치료실(neonatal intensive care unit, NICU)에서 내성균과 진균 등에 의한 침습 감염은 줄지 않고 있으며 이에 대한 감염관리의 중요성이 강조되고 있다¹⁻³⁾. 칸디다 패혈증은 NICU에서 세 번째로 흔한 병원감염으로 전체 지말형 패혈증의 약 12%를 차지한다²⁾. 특히 고위험 미숙아에서 침습 칸디다 감염의 발생은 증가하는 추세로, 개별 NICU에 따라 발생빈도가 다양하나 출생체중 1,000 g 미만인 초극소 저체중 출생

아(extremely low birth weight infant, ELBWI)의 3-23%, 체중 1,500 g 미만인 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBWI)의 0-6%에서 이환되는 것으로 추정된다(Table 1)⁴⁾.

칸디다 패혈증의 동반은 미숙아의 생존율과 관련이 있다. 최근 연구에 따르면 ELBWI에서 이환되지 않은 경우 사망률이 13%인데 비해서 감염된 아기는 26%였으며, VLBWI에서는 이환 여부에 따라 사망률이 0.4%에서 2

Table 1. Incidence of *Candida* Bloodstream Infections (%) by Birth Weight Groups

Percentiles	3rd	10th	50th	75th	90th
<1,000 g	3	4.6	7.5	13.5	23
1,000-1,500 g	0	0	0.7	2.7	5.6
1,501-2,500 g	0	0	0	0.5	1.1
>2,500 g	0	0	0	0.4	0.8

Data from Kaufman⁴⁾

접수: 2011년 5월 30일, 수정: 2011년 6월 1일, 승인: 2011년 6월 2일
 책임저자: 김천수, 계명대학교 의과대학 소아과학교실
 Tel: 053)250-7526, Fax: 053)250-7783
 E-mail: cskim@dsmc.or.kr

%로 증가한 것으로 분석된다⁵⁾. 또한 NICU 입원기간의 연장이나 의료비 상승의 요인이 된다^{5, 6)}. 생존한 ELBWI를 대상으로 교정연령 18-22개월에 시행한 신경학적 평가에서 감염에 없었던 아기에서 신경발달 장애의 동반율이 29%인데 비해서 침습 칸디다 감염에 이환된 경우는 57%로 장애의 비율이 높은 것으로 알려져 있다^{6, 7)}.

저자는 NICU에서 병원감염으로 흔히 발생하는 침습 칸디다 감염의 예방을 위한 일반적인 조치 및 항진균제 예방요법에 대해서 최근에 이루어진 연구를 중심으로 알아보고자 한다.

칸디다 감염의 위험인자 및 발병기전

칸디다 속에 포함된 약 80가지의 균주 중 NICU에서 침습 감염을 일으키는 균주는 *C. albicans*가 전체 감염의 약 1/2로 가장 흔하고 *C. parapsilosis*는 약 1/3을 차지하나 근래 증가하는 추세이며^{1, 2)} 그 외에 *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* 등이 보고된다^{8, 9)}.

칸디다 집락형성이 감염의 가장 중요한 선행인자가 되며, 침습감염은 진균혈증에 따른 전신 염증 반응 증후군 외에 뇌수막, 내안구, 폐, 신장, 간, 비장, 관절, 골수, 심내막, 피부 등 전신에 다양한 병변을 합병한다¹⁰⁾. NICU 환아에서 직장 면봉검사로 평가한 칸디다 집락형성의 빈도는 출생 초기에는 10% 미만이나 입원 기간에 따라 증가하여 생후 4-6주경에 약 40-60%에 이르며 이후 환자의 상태가 안정되면서 점차 감소하게 된다^{8, 11, 12)}. 위장관이나 피부, 호흡기 점막 등에 집락형성을 이룬 균주는 약 30%에서 국소감염을 일으키며, 감염이 지속되면 점막 장벽 등을 침입한 후 약 8%에서 혈행성 전파를 통해 전신감염을 유발할 수 있다^{11, 13)}. *C. parapsilosis*에 의한 감염유행 상황에서 환자의 혈액검체 등에서 검출된 것과 동일한 균주가 의료진의 손에서 20-26%의 높은 비율로 검출되었다는 보고가 있다^{14, 15)}. 특히 손씻기와 무균적 처치에 대한 순응도가 낮으면 오염된 손으로 위관이나 중심정맥도관, 인공호흡기 등을 관리하는 행태를

통해 아기의 위장관이나 호흡기 점막에 집락형성을 촉발하거나 중심정맥도관을 통한 혈행성 감염을 일으키게 된다^{10, 16, 17)}. 고위험 미숙아에서 칸디다 패혈증과 관련된 위험인자는 중심정맥도관의 유치나 기관 내 삽관 등의 침습적 처치, 지방 용액을 포함하는 정맥영양, 항균제나 제산제, 스테로이드의 투여, 수술, 복부 수술, 피사 장염, 수유 장애 등으로 알려져 있다^{10, 17, 18)}. 또한 재태연령이나 출생체중이 작을수록 감염의 위험은 증가하는데, 최근 감염관리의 강화에도 불구하고 NICU에서 침습 칸디다증이 줄지 않는 이유는 ELBWI의 생존율 향상에 따른 고위험군의 증가가 중요한 이유가 된다^{2, 3)}. 칸디다 감염과 관련된 대부분의 위험인자는 노출기간에 비례해서 위험도가 상승하며, 특히 3일 이상 투여하는 3세대 cephalosporins나 항균제 병합요법은 정상균총을 파괴하거나 내성균 또는 칸디다의 증식을 조장할 수 있고¹⁹⁾, 중심정맥도관 관련 혈류감염의 가장 흔한 원인이 되는 카테터 연결부위의 오염은 10일 이상 도관이 유치된 경우에 잘 발생한다고 알려져 있다²⁰⁾.

칸디다 감염의 예방을 위한 일반적 관리사항

1. 출생 전 관리

임신 중 산모의 칸디다 질염이나 요로감염의 치료는 분만 중 산도를 통한 수직 전파를 막는데 도움이 된다²¹⁾.

2. 손씻기 및 무균적 처치

칸디다는 NICU의 다양한 환경에서 검출된다. 다기관 연구에 따르면 의료 종사자의 손에서 채취한 검체의 29%에서 칸디다 집락형성이 관찰된다고 한다²²⁾. 균주에 따른 빈도는 손 검체의 19%에서 *C. parapsilosis*가 검출되었고, 5%에서 *C. albicans*, 2%에서 *C. lusitaniae*, 1%에서 *C. guilliermondii*, 1% 미만에서 *C. glabrata*와 *C. tropicalis*가 검출되는 양상이었다. 칸디다는 근무자의 손을 통해서 소량의 포자만으로 NICU 내 수평 전파가 가능하므로 의료 종사자는 환자 접촉 전후에 철저한

손씻기와 적절한 무균 장갑의 착용을 실행해야 한다²³⁾.

인다고 한다²⁹⁾.

3. 약물 투여 및 수유 방법의 개선

약물요법 중 3세대 또는 4세대 cephalosporins나 carbapenem 계열의 광범위 항생제, H₂-차단제와 proton pump 억제제 등의 제산제, dexamethasone 등의 스테로이드 사용이 진균 감염과 밀접한 관련이 있다²⁴⁾. 이러한 약물은 각각 그람음성균 감염이나 위염, 기관지 폐이형성의 치료 목적으로 사용되는데, 특히 중심정맥도관이나 정맥영양, 기관 내 삽관 등의 칸디다 감염을 위험인자를 가진 미숙아에서는 제한적으로 사용되어야 한다.

미숙아에서 바셀린 연고의 국소 도포는 각질층에 작용하여 피부를 보전하고 수분소실을 억제하는 효과는 있으나 칸디다 감염의 위험을 증가시킬 수 있다²⁵⁾.

미숙아 수유에 대한 지침을 확립하여 생후 3일 내 조기에 수유를 시작하는 최소 장관영양(trophic feeding)의 도입이 감염예방에 도움이 되며, 모유 수유의 강화로 침습 칸디다 감염의 위험인자인 피사 장염을 줄일 수 있다²⁴⁾.

4. 중심정맥도관의 관리

중심정맥도관의 삽입, 연결부위의 관리, 도관을 통한 약물 투여 등에 대한 총괄적 관리가 혈관 내 카테터 관련 감염이나 진균 감염을 줄이는데 도움이 된다²⁶⁾. 카테터 유치기간이 길수록 균혈증의 발생 빈도가 증가하므로 대부분 VLBWI가 완전 경구영양이 가능해지는 생후 21일 경이나 장관 수유량이 100 mL/kg/day에 도달하면 정맥도관을 제거하는 것이 권장된다²⁷⁾.

5. Probiotics 및 Lactoferrin

미숙아에서 출생 초기부터 6주간 *Lactobacillus (L.) reuteri* 또는 *L. rhamnosus* GG (LGG) 등이 함유된 probiotics의 투여는 위장관의 칸디다 집락형성 감소에 도움이 된다²⁸⁾. VLBWI에서 출생 당일부터 생후 30-45일간 lactoferrin과 LGG의 병용 투여 또는 lactoferrin의 단독 투여는 칸디다 집락형성이나 침습감염의 빈도를 줄

Fluconazole 예방요법

최근 고위험 미숙아를 대상으로 한 fluconazole 예방요법이 일부 NICU에서 시행되고 있다(Table 2). Kaufman 등⁸⁾은 ELBWI를 대상으로 체중(kg) 당 3 mg 용량을 첫 2주간은 3일에 1번, 그 다음 2주간은 격일, 마지막 2주간은 매일 정맥주사 하였을 때 대조군에 비해서 칸디다 집락형성과 침습감염이 감소하였고 가장 흔히 동정된 균주인 *C. albicans*와 *C. parapsilosis*에 대해서 예방요법에 따른 fluconazole 최소억제농도에 영향이 없었다고 보고하였다. 또한 동일 용량을 일주일에 2회, 6주간 투여하는 간헐적 사용이 기존의 방법과 비교할 때 칸디다 집락형성 및 침습감염의 발생률에는 차이가 없었고 약물의 투여 횟수를 줄임으로서 항진균제 내성 출현의 예방에 도움이 될 수 있다고 하였다³⁰⁾. Manzoni 등³¹⁾은 VLBWI를 대상으로 체중(kg) 당 3-6 mg 용량을 첫 2주간은 3일에 1번, 그 다음 2-4주간은 격일로 투여하였을 때, 투여군의 침습 칸디다 감염률은 3.2%로 대조군(13.2%) 보다 유의하게 감소하였다고 보고하였다. Kim 등³²⁾은 4-6주간 fluconazole 투여를 받은 미숙아에서 예방요법 종료 직후에 시행한 혈액검사서 간 기능장애나 담즙 정체증의 동반율은 대조군과 차이가 없었다고 하였다.

Manzoni 등⁹⁾은 단일기관 10년간 조사에서 예방요법 도입 후 *C. glabrata*나 *C. krusei* 등의 내성균주에 의한 집락형성이나 침습감염의 증가는 없었다고 하였다. 그러나 일부에서 fluconazole 예방적 사용에 따른 내성 균주의 출현과 관련된 보고도 있다. Sarvikivi 등³⁹⁾은 과거 10년간 6-12 mg/kg의 고용량을 예방적으로 사용한 후 fluconazole 내성 *C. parapsilosis*에 의한 혈류감염이 발생한 예가 있었으며, Parikh 등⁴⁰⁾은 fluconazole을 예방요법과 경험적 치료제로 혼용할 경우 *C. albicans*에 의한 집락형성은 감소하였으나 *C. glabrata*에 의한 집락형성이나 감염은 줄지 않는다고 하였다. 따라서 예방요

Table 2. Fluconazole Prophylaxis Studies in Preterm Infants

Study	n	ICI incidence: fluconazole	ICI incidence: control	P	Comments
Randomized controlled trials					
Kaufman et al. ⁸⁾	100	0 of 50 (0%)	10 of 50 (20%) 4 <i>Candida</i> -related deaths	0.008	<1,000 g
Kicklighter et al. ¹²⁾	103	1 of 53 (1.9%) 1 <i>Candida</i> -related death	0 of 50 (0%)	0.52	<1,500 g
Kaufman et al. ³⁰⁾	81	More frequent dosing: 2 of 41 (5%) vs Less frequent dosing: 1 of 40 (2.5%) No <i>Candida</i> -related deaths	Dose comparison study	0.68	<1,000 g Comparison of 2 dosing schedules Less frequent dosing (3 mg/kg twice a week) is equal effective.
Manzoni et al. ³¹⁾	322	7 of 216 (3.2%) No <i>Candida</i> -related deaths	14 of 106 (13.2%) 2 <i>Candida</i> -related deaths	<0.001	<1,500 g
Kim et al. ³²⁾	55	2 of 28 (7.1%) No <i>Candida</i> -related deaths	5 of 27 (18.5%) No <i>Candida</i> -related deaths	0.252	<1,500 g
Retrospective or epidemiologic studies					
Bertini et al. ³³⁾	255	0 of 136 (1.9%)	9 of 119 (7.6%) 3 <i>Candida</i> -related deaths	0.003	<1,500 g
Healy et al. ³⁴⁾	446	3 of 240 (1.3%) No <i>Candida</i> -related deaths	15 of 206 (7%) 4 <i>Candida</i> -related deaths	0.01	<1,000 g
Aghai et al. ³⁵⁾	277	0 of 140 (0%)	9 of 137 (6.6%) 6 <i>Candida</i> -related deaths	0.006	<1,000 g
Manzoni et al. ³⁶⁾	465	10 of 225 (4.4%) No <i>Candida</i> -related deaths	22 of 240 (9.2%) 4 <i>Candida</i> -related deaths	0.001	<1,500 g
Uko et al. ³⁷⁾	384	2 of 178 (1.1%) No <i>Candida</i> -related deaths	13 of 206 (6.3%) 2 <i>Candida</i> -related deaths	0.007	<1,500 g or 32 weeks of gestational age
Kim et al. ³⁸⁾	57	0 of 29 (0%)	5 of 28 (17.0%) 3 <i>Candida</i> -related deaths	<0.05	<1,500 g

Abbreviation : ICI, invasive *Candida* infections

법의 효과를 높이기 위해서는 지침을 도입하기 6-12개월 전부터 경험요법을 포함한 1차 항진균 치료제는 amphotericin B 제제로 사용할 필요가 있다⁴¹⁾. 이러한 조치는 개별 NICU에서 azoles 내성 균주의 집락형성을 억제하고 fluconazole에 대한 칸디다의 노출기간을 제한함으로써 내성 균주의 출현을 억제하는데 도움이 된다⁴²⁾.

Cochrane 자료에 따르면 VLBWI에서 fluconazole 예방요법은 침습 칸디다 감염을 줄이는 것으로 나타났으나 (비교 위험도: 0.23; 95% 신뢰 구간: 0.11-0.46)⁴³⁾, 예방요법 후 아기의 신경 발달에 대한 영향이나 내성균 출현 등에 관한 대규모의 추가 연구가 필요한 실정이다.

Nystatin 예방요법

Nystatin은 경구 투여시 흡수가 안되고 주사제로 사용할 수 없는 항진균제로 칸디다의 위장관 집락형성을 예방하기 위해 사용된다. 미숙아에 대한 임상 자료는 Table 3과 같다. Sims 등⁴⁴⁾은 기도 삽관된 1,250 g 미만의 미숙아에서 예방요법이 침습감염을 줄인다고 하였다. Ozturk 등⁴⁵⁾은 VLBWI에서 예방요법을 생후 72시간 내에 조기에 시행하는 지침이 집락형성 확인 후 적용하는 것보다 감염 예방에 효과적이라고 보고 하였다. Ganesan 등⁴⁶⁾은 재태기간 33주 미만의 미숙아에서 위

Table 3. Nystatin Prophylaxis Studies in Preterm Infants

Study	n	ICI incidence: nystatin	ICI incidence: control	P	Comments
Sims et al. ⁴⁴⁾	67	2 of 33 (6%)	11 of 34 (32%)	0.01	Intubated infants <1,250 g 1 mL (100,000 IU) q 8 h until 1 week after extubation
Ozturk et al. ⁴⁵⁾	3,991	A2: 27 of 479 (5.6%) B: 36 of 1,996 (1.8%)	A1: 215 of 1,516 (14.2%)	<0.005	NICU patients 3 groups: (A1) no NP given, (A2) NP started when colonization detected, (B) NP started by 72 h of life.
Ganesan et al. ⁴⁶⁾	1,055	13 of 525 (2.5%) 6 <i>Candida</i> -related deaths	29 of 530 (5.5%) 14 <i>Candida</i> -related deaths	<0.05	<33 weeks of gestational age
Howell et al. ⁴⁷⁾	14,778	1.2%	2.7%	<0.001	<1,500 g: decrease of 56% <1,000 g: decrease of 54%

Abbreviations : ICI, invasive *Candida* infections; NICU, neonatal intensive care unit; NP, nystatin prophylaxis

관을 통한 예방요법이 칸디다 집락형성과 침습감염을 막는데 효과적이며, Howell 등⁴⁷⁾은 진균 감염의 빈도가 낮은 NICU에서도 예방요법 적용시 감염예방의 부가적인 효과가 있다고 하였다.

Fluconazole 대 nystatin 예방요법

Fluconazole은 위장관이나 피부, 중심정맥도관 등의 여러 부위의 칸디다 집락형성을 억제하나 nystatin은 오직 위장관의 집락형성 예방에 도움이 된다. Fluconazole은 정맥주사로 사용하나 nystatin은 위장관 경로이므로 피사 장염, 장 천공, 장 폐색 등의 경우에는 사용할 수 없다. Violaris 등⁴⁸⁾은 VLBWI에서 출생 초기에 시행한 예방요법에서 nystatin 군이 fluconazole 군에 비해서 침습 진균 감염의 빈도(14.3% 대 5.3%)와 사망률(7.5% 대 0%)이 더 높은 경향을 보였고, nystatin 군의 사망자 6명 중 4명은 피사 장염 및 장 천공과 관련이 있었으며 2명의 패혈증 사망자 중 1명은 칸디다 감염에 의한 것으로 판명된 결과로 보아 nystatin은 fluconazole에 비해서 예방요법에 따른 안전성 및 효과에 문제가 있다고 주장하였다.

메타 분석에 따르면 ELBWI에서 fluconazole 예방요법이 침습 칸디다 감염을 약 88% 감소시키는데 비해 nystatin 요법은 약 55% 줄이는 효과가 있는 것으로 추

정된다²⁶⁾.

예방요법의 실제

현재 미국과 영국에 소재하는 NICU의 약 30%에서 항진균 예방요법이 시행되고 있으며^{49, 50)} 고위험 미숙아에서 fluconazole 예방요법의 개략적인 운용 지침은 Table 4와 같다⁴⁾. 재태기간 27주 이하 또는 ELBWI에서는 생후 첫날부터 6주까지 또는 정맥영양이나 약물 투여 등을 위해서 정맥도관을 가지고 있는 기간까지 시행한다. 출생체중 1,000–1,500 g의 아기는 중심정맥도관이나 3일 이상의 항생제 치료 등 위험인자가 있는 환자 중 제한적으로 적용한다.

결론

침습 칸디다 감염은 NICU에서 세 번째로 흔한 병원감염으로 고위험 미숙아의 생존율 향상과 더불어 줄지 않고 있다. 손씻기나 무균적 처치 등에 대한 감염관리를 강화하고 광범위 항생제나 제산제, 스테로이드 사용의 제한, 중심정맥도관의 총괄적 관리, 조기 장관영양과 모유 수유 등의 조치가 감염을 줄이는데 도움이 된다. 칸디다 감염의 빈도가 높은 개별 NICU에서 fluconazole 예방요법은 집락형성과 침습감염을 줄이는데 효과적이며 3

Table 4. Fluconazole Prophylaxis Algorithm for Preterm Infants

High risk groups	<1,000 g birth weight or ≤ 27 weeks gestation	1,000–1,500 g birth weight
Criteria	<5 days of life Endotracheal intubation or central venous catheter	Antibiotic therapy for >3 days With central venous catheter
Dosing	3 mg/kg IV fluconazole, twice a week	
Length of prophylaxis	Up to day of life 42 Prophylaxis will be stopped prior to 6 weeks if: (1) No need of IV (peripheral or central); (2) Initiation of treatment of documented invasive fungal infection	During antibiotic treatment While central venous catheter is in place
Monitoring	(1) Weekly or every other week liver function testing* (2) Susceptibility testing of all clinical isolates [†]	

Treatment of documented or suspected invasive fungal infections with non-azoles: amphotericin B (1 mg/kg daily) or amphotericin B lipid formulation (5 mg/kg daily).

Liver function testing: direct bilirubin, γ -glutamyltransferase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and alkaline phosphatase

[†]Surveillance cultures at initiation and upon completion optional: (1) ≤ 7 days of life: skin, rectal or stool, umbilicus; (2) >7 days of life: skin, rectal or stool, endotracheal tube if intubated, nasopharynx if not intubated.

Data from Kaufman et al.⁴⁾

mg/kg/dose, 주 2회, 생후 4–6주 또는 정맥도관이 필요한 시점까지 투여하는 방법이 추천된다⁴⁾. 부가적으로 항진균 예방요법의 일상 적용에 앞서 객관적 자료를 얻기 위한 대규모의 추가적 연구가 필요하며, 내성균주의 출현이나 약물 투여를 받은 아기의 신경발달에 대한 장기적 영향 등에 대한 조사가 포함되어야 한다.

References

- 1) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63–71.
- 2) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285–91.
- 3) Kaufman D. Fungal infection in the very low birth weight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:253–9.
- 4) Kaufman DA. Epidemiology and prevention of neonatal candidiasis: fluconazole for all neonates? *Adv Exp Med Biol* 2010;659:99–119.
- 5) Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1187–93.
- 6) Kaufman DA. Prevention of invasive *Candida* infections in preterm infants: the time is now. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:393–9.
- 7) Stoll BJ, Hansen NI, Adams–Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low–birth–weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357–65.
- 8) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660–6.
- 9) Manzoni P, Leonessa M, Galletto P, Latino MA, Arisio R, Maule M, et al. Routine use of fluconazole prophylaxis in a neonatal intensive care unit does not select natively fluconazole-resistant *Candida* subspecies. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:731–7.
- 10) Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638–80.
- 11) Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, Boyle R, Robinson M, Grossman LB. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:733–7.
- 12) Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against *Candidal* rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107:293–8.
- 13) Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA.

- Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-32.
- 14) Huang YC, Lin TY, Leu HS, Peng HL, Wu JH, Chang HY. Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis. *Infection* 1999;27:97-102.
- 15) Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468-72.
- 16) Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, Sousa AP, Sienra RA, Gobara S, et al. *Candida* colonization as a source for candidaemia. *J Hosp Infect* 2009;72:9-16.
- 17) Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006;118:2359-64.
- 18) Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
- 19) Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2008;68:293-300.
- 20) Garland JS, Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2009;36:1-13.
- 21) Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
- 22) Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-24.
- 23) Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003;27:414-24.
- 24) Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1769-78.
- 25) Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics* 2000;105:1041-5.
- 26) Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2010;37:611-28.
- 27) Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD, Sheehan MB, Charsha DS, LaCorte M, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics* 2003;111:e504-18.
- 28) Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol* 2011;31:63-9.
- 29) Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:1421-8.
- 30) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005;147:172-9.
- 31) Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-95.
- 32) Kim CS, Hong SA, Lee SL, Kim HS. Effect of fluconazole prophylaxis to control *Candida* infection in high-risk preterm infants. *Korean J Perinatol* 2010;21:378-87.
- 33) Bertini G, Perugi S, Dani C, Filippi L, Pratesi S, Rubaltelli FF. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147:162-5.
- 34) Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005;147:166-71.
- 35) Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA, Amendolia B, Longo D, Kemble N, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis. *J Perinatol* 2006;26:550-5.
- 36) Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa M, Farina D, Latino MA, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006;117:e22-32.
- 37) Uko S, Soghier LM, Vega M, Marsh J, Reinersman GT, Herring L, et al. Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:1243-52.
- 38) Kim SY, Lee SJ, Kim MJ, Song ES, Choi YY. Fluconazole prophylaxis in high-risk very low birth weight infants. *Korean J Pediatr* 2007;50:636-42.

- 39) Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, Pujol C, Pfaller MA, Richardson M, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol 2005; 43:2729–35.
- 40) Parikh TB, Nanavati RN, Patankar CV, Rao S, Bisure K, Udani RH, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and invasive fungal infection in very low birth weight infants. Indian Pediatr 2007;44:830–7.
- 41) Hof H. Is there a serious risk of resistance development to azoles among fungi due to the widespread use and long-term application of azole antifungals in medicine? Drug Resist Updat 2008;11:25–31.
- 42) Clancy CJ, Staley B, Nguyen MH. In vitro susceptibility of breakthrough *Candida* bloodstream isolates correlates with daily and cumulative doses of fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3496–8.
- 43) Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD003850.
- 44) Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. Am J Perinatol 1988;5:33–6.
- 45) Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. Mycoses 2006;49:484–92.
- 46) Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F275–8.
- 47) Howell A, Isaacs D, Halliday R. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F429–33.
- 48) Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. Am J Perinatol 2010;27:73–8.
- 49) Burwell LA, Kaufman D, Blakely J, Stoll BJ, Fridkin SK. Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices. Pediatrics 2006; 118:e1019–26.
- 50) Clerihew L, McGuire W. Antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: UK national survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F238–9.