

Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις στην νεογνική ηλικία

Ν. Κράλλης, Σ. Ανδρονίκου

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας Υγείας του Παιδιού, Ταχ. Θυρίδα 1186
Ιωάννινα 451 10
Τηλ.: 26510-99322-328
E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Συστηματικές λοιμώξεις από μύκητες παρατηρούνται με αυξανόμενη συχνότητα τις δύο τελευταίες δεκαετίες στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Στην συντριπτική τους πλειοψηφία οφείλονται στο γένος *Candida*. Παρατηρούνται με συχνότητα 2,6 % ως 16,7% στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης. Είναι λοιμώξεις όψιμης έναρξης (>3 ημέρες) και η θνητότητα που παρατηρείται φθάνει στο 30%, παρότι έχουν χρησιμοποιηθεί αντιμυκητιασικά φάρμακα νέας γενιάς. Τα νεογνά που επιβιώνουν έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Στην προσπάθεια περιορισμού των συνεπειών αυτών των λοιμώξεων, έχει χρησιμοποιηθεί η χορήγηση φλουκοναζόλης προληπτικά. Βρέθηκε ότι μειώνει τον αποικισμό και την συχνότητα αυτών των λοιμώξεων αλλά δεν βελτιώνει την συνολική θνητότητα αυτών των νεογνών. Στην παρούσα ανασκόπηση συζητείται η επιδημιολογία, η διάγνωση η αντιμετώπιση και η πρόληψη αυτών των λοιμώξεων.

Λέξεις κλειδιά: λοιμώξεις από *Candida*, πρόωγο νεογνό

Εισαγωγή

Συστηματικές λοιμώξεις (σήψεις και μηνιγγίτιδες) που οφείλονται στην οικογένεια των μυκήτων παρατηρούνται με αυξανόμενη συχνότητα στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της αύξησης της επιβίωσης νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης. Στην συντριπτική τους πλειοψηφία οφείλονται στο γένος *Candida* και είναι λοιμώξεις όψιμης έναρξης (>3 ημέρες). Ο κίνδυνος να αναπτύξει συστηματική μυκητιασική λοίμωξη ένα νεογνό πολύ χαμηλού

βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ, <1500g) κυμαίνεται στην βιβλιογραφία από 2,6% ως 16,7% ενώ σε νεογνά εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ΕΧΒΓ, <1000g) ο κίνδυνος ποικίλει από 5,5% ως 20%. Η θνητότητα που παρατηρείται φθάνει περίπου στο 30%¹⁻¹². Σημαντικές εστιακές βλάβες όπως νεφρικά αποστήματα, μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και σπανιότερα ενδοοφθαλμίτιδα παρατηρούνται συχνά κατά την οξεία φάση της νόσου¹³⁻¹⁵. Τα νεογνά που επιβιώνουν μετά από λοίμωξη από *Candida*,

έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης νευροαναπτυξιακών διαταραχών που φθάνει το 73% σε νεογνά EXBG¹⁶⁻¹⁸. Η παρούσα ανασκόπηση θα ασχοληθεί με την επιδημιολογία, την διάγνωση, την αντιμετώπιση και την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων.

Ορισμοί

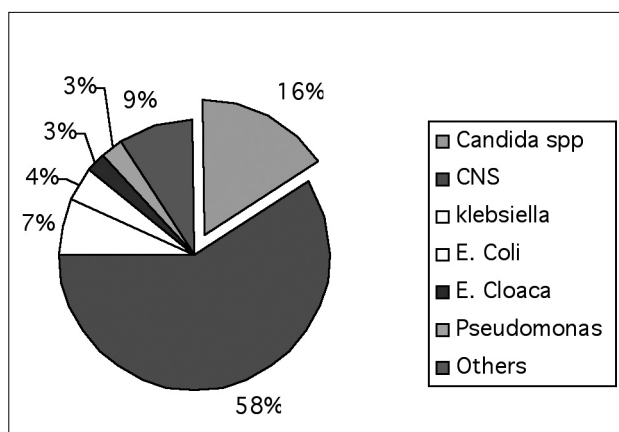
Με τον όρο συστηματική καντιντίαση εννοείται η ανάπτυξη κάντιντας σε φυσιολογικά στείρο υγρό του σώματος. Στο αίμα απομονώνεται στο 70% των περιπτώσεων, στα ούρα στο 15%, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) στο 10% και στο περιτοναϊκό υγρό στο 5%. Η περίπτωση κατά την οποία έχουμε την συνύπαρξη καντινταιμίας και κεντρικών φλεβικών καθετήρων και η καντινταιμία υποχωρεί με την αφαίρεση των καθετήρων ονομάζεται καθετηρα-σχετιζόμενη καντινταιμία. Η ανάπτυξη κάντιντας στο δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα και στο ανώτερο αναπνευστικό θεωρείται αποικισμός¹⁹.

Επιδημιολογία

Από την οικογένεια των μυκήτων, το γένος κάντιντα είναι σχεδόν αποκλειστικά υπεύθυνο για την λοιμώξεις στα νεογνά. Τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας των μυκήτων όπως ασπέργιλλος, κρυπτοκόκκος, φακομύκητες, βλαστομύκητες κλπ σπανιότατα έχουν περιγραφεί ως αιτία νόσου. Οι λοιμώξεις από κάντιντα αποτελούν την τρίτη σε συχνότητα αιτία όψιμης έναρξης λοίμωξη στα νεογνά με αυξητικές τάσεις τα τελευταία χρόνια λόγω της συνεχούς αύξησης της επιβίωσης όλο και μικρότερων πρόωρων νεογνών¹⁻¹². Στην MENN του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠαΓΝΙ) αποτελούν ήδη την δεύτερη συχνότερη αιτία μετά τους κοαγκουλάση αρνητικούς σταφυλοκόκκους (CNS) (Διάγραμμα 1).

Για την πλειονότητα των λοιμώξεων (90%) ευθύνονται τα είδη *C. albicans* και *C. parapsilosis*, αν και όλα σχεδόν τα είδη κάντιντας έχουν απομονωθεί σε νεογνικές λοιμώξεις. Τα τελευταία χρόνια τα είδη *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. lusitaniae* και *C. tropicalis* εντοπίζονται με μικρή μεν αλλά αυξανόμενη συχνότητα και αυτό έχει μεγάλη σημασία καθώς είναι περισσότερο ανθεκτικά στην αμοφotericίνη B^{9,20,21}. Υψηλή συχνότητα απομόνωσης της *C. tropicalis* (35%) παρατηρείται στην Ινδία, για άγνωστο λόγο²².

Οι Bayley και συν. πρώτοι επεσήμαναν την συσχέτιση μεταξύ του αποικισμού νεογνών ΠΧΒΓ με μύ-



Διάγραμμα 1. Συχνότητα αιτιών όψιμης έναρξης λοιμώξεων στη MENN του ΠαΓΝΙ τα έτη 1992 ως 2007.

κητες και της εμφάνισης συστηματικής νόσου, με την πλειοψηφία των νεογνών να νοσούν με το ίδιο στέλεχος με το οποίο προηγούμενα ήταν αποικισμένα²³. Προσφάτως, οι Kaufman και συν. απέδειξαν ότι το 62% από 50 EXBG νεογνά αποικίσθηκαν κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες νοσηλείας με τα περισσότερα νεογνά να έχουν αποικισθεί τις πρώτες δύο εβδομάδες της ζωής αρχικά στο δέρμα και κατόπιν στο γαστρεντερικό σύστημα²⁴. Σε μελέτη των Manzoni και συν. όπου μελετήθηκαν νεογνά με ΠΧΒΓ, βρέθηκαν αποικισμένα το 42,9% και από αυτά το 9,9% να νοσούν²⁵.

Αδρά, ο παθογενετικός μηχανισμός των λοιμώξεων από κάντιντα στα νεογνά περιλαμβάνει 3 στάδια. Αρχικά οι μύκητες προσκολλώνται σε δέρμα, βλενογόνοους, αγγειακούς καθετήρες με τις πρωτεΐνες επιφανείας INT 1p. Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό τοπικά των μυκήτων (αποικισμός). Κατά το τελευταίο στάδιο, λόγω της ανοσοποιητικής δυσλειτουργίας που υπάρχει στα πρόωρα νεογνά, έχουμε εισβολή μυκήτων στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα την διασπορά και την γενίκευση της νόσου, όπου παρατηρούνται και εστιακές βλάβες διαφόρων οργάνων²². Η ανοσοποιητική δυσλειτουργία στα ΠΧΒΓ νεογνά είναι αποτέλεσμα της μειωμένης λειτουργικότητας των λευκών αιμοσφαιρίων, στην μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων, στο μειωμένο συμπλήρωμα και στον ελαττωμένο δερματικό και εντερικό φραγμό²⁶.

Η κάντιντα σπανιότατα προκαλεί νόσο της πρώτες 3 ημέρες της ζωής. Συχνότερα αυτό το χρονικό διάστημα προκαλεί την συγγενή δερματική καντιντία-



Εικόνα 1. Συγγενής δερματική καντιντίαση.

ση που εκδηλώνεται κύρια με βλατιδοφουσαλιδώδες εξάνθημα (Εικόνα 1) και ακολουθούν γενικευμένα συμπτώματα λοίμωξης. Είναι απαραίτητη η υψηλή υποψία της νόσου ώστε να την διαγνώσουμε και να την θεραπεύσουμε.

Ακόμη πιο σπάνια παρατηρείται η συγγενής γενικευμένη καντιντίαση που εκδηλώνεται με κλινική και ακτινολογική εικόνα συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) που εξελίσσεται κεραυνοβόλα και έχει υψηλοτάτη θνητότητα²⁷.

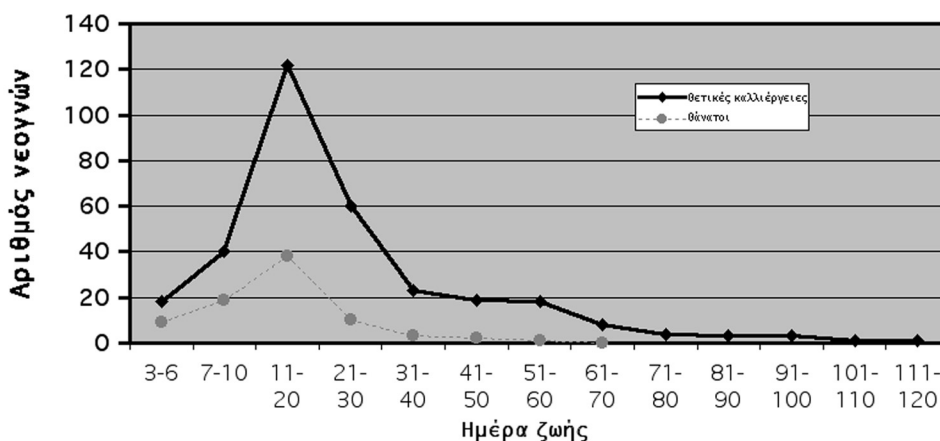
Η παθογόνος δραστηριότητα της κάντιντας στα νεογνά παρατηρείται μετά την 3η ημέρα ζωής. Σε μελέτη με 320 νεογνά με καντιντίαση, συχνότερα παρατηρήθηκε μεταξύ 10ης και 20ης ημέρας. Η νόσος έχει εμφανισθεί και μετά 120 ημέρες ζωής¹⁷ (Διάγραμμα 2).

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου εξαρτάται από το βάρος γέννησης (ΒΓ) του νεογνού. Τα νεογνά με ΒΓ > 1500 g έχουν συχνότητα εμφάνισης μικρότερη του 1%, τα μεταξύ 1000 και 1500 g 1%, τα μεταξύ 750 και 1000 g 4% και στα μικρότερα των 750 g κυμαίνεται μεταξύ 12% ως και 20%¹⁷.

Παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη καντιντίασης έχουν αναγνωρισθεί με προδρομικές και αναδρομικές μελέτες. Πρώτη προδρομική πολυκεντρική μελέτη είχαμε από τους Saiman και συν⁴ (2647 νεογνά από 6 κέντρα στις ΗΠΑ) με σκοπό να προσδιορίσει τους παράγοντες κινδύνου για καντινταμία και διερευνώντας τον ρόλο του αποικισμού του γαστρεντερικού σωλήνα στην εκδήλωση της νόσου⁴. Η συχνότητα καντινταμίας που παρατηρήθηκε στο σύνολο ήταν 1.2% και 5.5% στα νεογνά με

ΒΓ ≤ 1000 g. Σημαντικοί προδιαθετικοί παράγοντες αποδείχθηκαν η ηλικία κύησης (ΗΚ) < 32 εβδομάδων, Apgar score στο 5 λεπτό ≤ 5, το shock, η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), η προηγούμενη χρήση παρεντερικής διατροφής για > 5 ημέρες, η ενδοφλέβια έγχυση λιπιδίων, η λήψη Η₂ αναστολέων, η διασωλήνωση, η μακροχρόνια παραμονή στη ΜΕΝΝ και η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ). Αν και ο προηγηθείς αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα παρατηρήθηκε στο 43% των νεογνών με καντινταμία, δεν αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγων κινδύνου.

Σε μελέτη των Feja KN και συν.²⁶ που περιέλαβε 2829 νεογνά που νοσηλεύθηκαν σε 2 ΜΕΝΝ στις ΗΠΑ, η συχνότητα συστηματικής λοίμωξης από κάντιντα ήταν 15%. Η *C. Albicans* ήταν υπεύθυνη για το 62% των συστηματικών καντιντιάσεων και η *C. parapsilosis* για το 31%. Η διάμεση και η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν 21 και 24 ημέρες αντίστοιχα. Η πολυπαραγοντιακή ανάλυση αποκάλυψε ότι η χρήση καθετήρων (odds ratio [OR] = 1.06 για κάθε ημέρα χρήσης; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] = 1.02 ως 1.10), η προηγηθείσα βακτηριακή λοίμωξη (OR = 8.02; 95% CI = 2.76 ως 23.30) και η προηγούμενη νόσος του γαστρεντερικού σωλήνα (OR = 4.57; 95% CI = 1.62 to 12.92) σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση καντινταμίας. Το 58% των νεογνών με καντινταμία ελάμβαναν προφύλαξη με φλουκοναζόλη σύμφωνα με τα κριτήρια του Kaufman^{8,26}. Η προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Συγκεκριμένα συχνό-



Διάγραμμα 2. Ημέρα 1ης θετικής καλλιέργειας αίματος και θάνατοι σε 320 νεογνά (Από Benjamin DK et al, Pediatrics 2006)

τερα σχετίστηκε με την λήψη καρβαπενεμών (OR = 5.31), βανκομυκίνης (OR=4.75), 3ης γενιάς κεφαλοσπορινών (OR = 4.06) και αμινογλυκοσιδών (OR=2.79)²⁷. Ο αποικισμός νεογνού σε περισσότερα από τρία (3) μέρη αυξάνει την πιθανότητα νόσου (27,5% έναντι 7,2% $p < 0,001$ - OR 4,81)²⁸. Τέλος σε μελέτη 585 νεογνών με ΒΓ<1500g, η ύπαρξη πρώιμης έναρξης (<5 ημ) ουδετεροπενίας προδιαθέτει στην ανάπτυξη καντιντίασης (61.8% έναντι 35.3%, $p = 0.002$)²⁹. Οι Shetty SS και συν. επιβεβαίωσαν με προδρομική μελέτη ότι ανεξάρτητα με το ΒΓ, η ΗΚ<26 εβδομάδων και ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στην κοιλιά είναι ανεξάρτητοι δείκτες κινδύνου για ανάπτυξη συστηματικής καντιντίασης³⁰.

Η συστηματική καντιντίαση εκδηλώνεται κλινικά με εικόνα βακτηριακής όψιμης έναρξης λοίμωξης. Συχνότατα, μια συστηματική λοίμωξη από κάντιντα επιφέρει εστιακές βλάβες και κυρίως προσβάλλει νεφρούς, εγκέφαλο, πνεύμονες, οφθαλμούς, ήπαρ, σπλήνα, οστά και αρθρώσεις. Διασπορά της νόσου με αρνητικές καλλιέργειες αίματος παρατηρούνται συχνά. Η προσβολή των πνευμόνων γίνεται αιματογενώς ή με την είσοδο μολυσμένων εκκρισμάτων στο τραχειοβρογχικό δένδρο σε νεογνά με παρατεταμένη διασωλήνωση. Οι εκδηλώσεις από τα νεφρά μπορεί να είναι με την μορφή οξείας ή χρόνιας νεφρικής βλάβης, υπέρταση και ανάπτυξη μυκητωμάτων^{2,3,6,15}. Η προσβολή των οφθαλμών (ενδοοφθαλμίτιδα) είναι ένδειξη διασποράς της νόσου και απαιτεί άμεση θεραπευτική παρέμβαση^{13,15}.

Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου απαιτεί υψηλή υποψία και

επιβεβαιώνεται με την ανάπτυξη κάντιντας στο αίμα, ΕΝΥ, ούρα και σπάνια στο περιτοναϊκό υγρό. Η διαγνωστική ευαισθησία των καλλιέργειών αίματος παραμένει χαμηλή, της τάξης του 50% ως 80%³¹. Αρνητικές καλλιέργειες αίματος και ΕΝΥ δεν αποκλείουν την λοίμωξη καθότι μπορεί να έχουμε περιοδική μυκηταιμία²². Η χρησιμοποίηση άλλων διαγνωστικών μεθόδων όπως ο προσδιορισμός βιοχημικών δεικτών, μέθοδοι προσδιορισμού αντιγόνων και η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης είναι ακόμη υπό έρευνα και η χρήση τους είναι περιορισμένη³¹. Την διάγνωση μπορεί να βοηθήσουν η οφθαλμολογική εξέταση για την ανίχνευση ενδοοφθαλμίτιδας, ο υπερηχογραφικός έλεγχος κύρια των νεφρών και του εγκεφάλου για την ανίχνευση μυκητωμάτων και ο καρδιολογικός έλεγχος για την ύπαρξη τυχόν ενδοκαρδίτιδας²².

Θεραπεία

Στην αντιμετώπιση της νεογνικής καντιντίασης χρησιμοποιούνται τέσσερις ομάδες αντιμυκητιασικών παραγόντων: Τα πολυένια, οι φθοριομένες πυριμιδίνες, οι αζόλες και οι εχινοκανδίνες.

Τα πολυένια είναι τα συχνότερα χορηγούμενα με κύριους εκπροσώπους την δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β (κλασική μορφή) και τις λιπδιακές μορφές αμφοτερικίνης Β (νεότερες αμφοτερικίνες). Δρουν στην κυτταροπλασματική μεμβράνη αναστέλλοντας την σύνθεση της εργοστερόλης, των φωσφολιπιδίων και των σφιγγολιπιδίων.

Η δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β αποτελεί και σήμερα το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των μυκητιάσεων. Έχει πρωτοχορησιμοποιηθεί το 1953. Περιορισμένες είναι οι φαρμακοκινητικές μελέτες

σε νεογνά οι οποίες απέδειξαν ότι δόσεις 0.5-1 mg/KBΣ/ημέρα ενδοφλέβια επιτυγχάνουν θεραπευτικά επίπεδα στα νεογνά^{32,33}. Δεν συνιστάται στα νεογνά βαθμιαία αύξηση της δόσης ή έλεγχος ευαισθησίας. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς και προκαλεί κύρια υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία. Οι ηπατικές και νεφρικές βλάβες είναι ελαφρότερες από ότι στους ενήλικες³⁴. Αντένδειξη στη χορήγηση της αποτελούν τα επίπεδα κρεατινίνης > 1,2 mg/dl. Οι κάντινες *lusitaniae*, *glabrata* και *krusei* εμφανίζουν μερική αντοχή^{35,36}.

Οι λιπιδιακές μορφές της αμφοτερικίνης Β που κυκλοφορούν είναι τρεις (*ambisome*, *abelect* και *amphotec*). Είναι καλά ανεκτές και εξ ίσου αποτελεσματικές. Έχουν το πλεονέκτημα να είναι λιγότερο νεφροτοξικές και να μπορούν να χορηγηθούν σε υψηλότερες δόσεις. Είναι πολύ ακριβότερες και πρακτικά χρησιμοποιούνται όταν δεν είναι αποτελεσματική η δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β ή αν η κρεατινίνη ορού είναι μεγαλύτερη από 1,2 mg/dl³⁷⁻⁴⁰.

Η φλουοκυτοσίνη, που ανήκει στην ομάδα των φθοριομένων πυριμιδινών, έχει δράση στον ενδιάμεσο μεταβολισμό παρεμβαίνοντας στην σύνθεση νουκλεϊνικών οξέων, αμινοξέων και πολυαμινών. Έχει περιορισμένη χρησιμότητα στην αντιμετώπιση της νεογνικής καντιντίασης καθότι αναπτύσσει γρήγορα αντίσταση όταν χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία. Πρακτικά, συνχορηγείται με αμφοτερικίνη Β σε περιπτώσεις μυκητιασικής μηνιγγίτιδας λόγω της καλής διείσδυσης στο ΕΝΥ⁴¹, αν και αποτελεσματικότητά της δεν έχει αποδειχθεί. Προκαλεί καταστολή του μυελού όταν τα επίπεδα αίματος είναι > 100μg/ml και παροδική αύξηση των τρανσαμινασών.

Η φλουκοναζόλη και η ιτρακοναζόλη ανήκουν στην πρώτη γενιά των αζολών (τριαζόλες). Δρουν στη κυτταρική μεμβράνη αναστέλλοντας την σύνθεση της εργοστερόλης μέσω του ενζύμου 14- α -sterol demethylase. Είναι μυκητοστατικά φάρμακα. Στα νεογνά αποκλειστικά χορηγείται η φλουκοναζόλη και αποτελεί την κύρια εναλλακτική θεραπεία σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να χορηγηθεί αμφοτερικίνη Β. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως και από το στόμα. Είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Κατανέμεται σ' όλους τους ιστούς και θεωρείται ιδανική για την θεραπεία ουρολοιμώξεων. Απαιτεί παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας λόγω της παροδικής αύξησης των τρανσαμινασών που προκαλεί. Έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την αμφοτερικίνη Β και πλεονεκτεί στο ότι μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα. Χρησιμοποιείται σε δόσεις 5-6 mg/KBΣ/ημέρα ενδοφλέβια ή από το στό-

μα⁴². Οι κάντινες *krusei* και *glabrata* είναι συχνά ανθεκτικές στη φλουκοναζόλη και πρόσφατα έχει αναφερθεί και ανθεκτικότητα της *parapsilosis*. Ως εκ τούτου, η φλουκοναζόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως πρώτο φάρμακο μέχρι να έχουμε το test ευαισθησίας⁴³.

Οι δεύτερης γενιάς τριαζόλες αναπτύχθηκαν με σκοπό να διευρυνθεί το φάσμα της δράσης των. Κύριος εκπρόσωπος αυτής της υποομάδας είναι η βορικοναζόλη. Αυτή εμφανίζεται να είναι αποτελεσματική έναντι των *krusei* και *glabrata*⁴⁴. Η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης έχει μελετηθεί σε παιδιά 2-11 ετών αλλά όχι σε νεογνά⁴⁵. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντιμυκητιασικό φάρμακο σε περιπτώσεις πολυανθεκτικών στη αμφοτερικίνη Β και φλουκοναζόλη μυκήτων. Είναι δραστική έναντι του ασπέργιλλου¹⁴.

Τέλος οι εχινοκανδίνες αποτελούν την νεότερη ομάδα αντιμυκητιασικών παραγόντων. Δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα αναστέλλοντας την σύνθεση της γλουκάνης μπλοκάροντας το ένζυμο (1,3)-D-glucan synthase. Δεδομένου ότι τα ανθρώπινα κύτταρα στερούνται κυτταρικού τοιχώματος, ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παρενεργιών. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται είναι: υποκαλιαιμία, αναιμία και παροδική αύξηση τρανσαμινασών. Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της ομάδας που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ είναι η κασποφουγκίνη το 2001, η μикаφουγκίνη το 2005 και η ανιντουλαφουγκίνη το 2006. Η φαρμακοκινητική τους έχει μελετηθεί επαρκώς στους ενήλικες, στα νεογνά όμως είναι υπό μελέτη. Περισσότερο έχει μελετηθεί στα νεογνά η κασποφουγκίνη.⁴⁶⁻⁴⁹ Σε μια μελέτη με εμμένουσα καντινταϊμία⁴⁶, η κασποφουγκίνη αρνητικοποίησε όλες τις καλλιέργειες αίματος και τις περιφερικές εστίες εντός της πρώτης εβδομάδας αγωγής, ενώ τα νεογνά ελάμβαναν αμφοτερικίνη Β για 13 ως 49 ημέρες χωρίς αποτέλεσμα. Επιπλέον σε άλλες μελέτες φάνηκε αποτελεσματική σε όλες τις περιπτώσεις ανθεκτικών στην αμφοτερικίνη Β μυκήτων⁴⁷⁻⁴⁹. Τα ίδια καλά αποτελέσματα έδειξε και η μикаφουγκίνη. Δεν υπάρχει δημοσιευμένη μελέτη για την ανιντουλαφουγκίνη σε νεογνά. Αυτή η ομάδα φαρμάκων μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκητιασικά και στην θεραπεία ανθεκτικών στην αμφοτερικίνη Β μυκήτων. Χρειάζονται όμως πολυκεντρικές μελέτες προκειμένου να μελετηθεί η φαρμακοκινητική τους στα νεογνά.

Με σκοπό να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα των αντιμυκητιασικών φαρμάκων και να ελαττωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών, έχουν



Εικόνα 2. Το πλύσιμο των χεριών εμποδίζει την διασπορά των λοιμώξεων και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη των λοιμώξεων.

χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες διάφοροι συνδυασμοί δύο αντιμυκητιασικών με διαφορετικό μηχανισμό δράσης με καλά αποτελέσματα^{51,52}. Δεν υπάρχουν δεδομένα από την χρησιμοποίηση της συνδυασμένης αντιμυκητιασικής αγωγής σε νεογνά.

Αμέσως μετά την αρχική διάγνωση συστηματικής καντιντίασης αρχίζουμε αγωγή με δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β, προβαίνουμε στην αφαίρεση του ΚΦΚ και των περιφερικών και διενεργούμε εκτίμηση της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας.

Η αφαίρεση εντός 24ώρου από την θετικοποίηση της καλλιέργειας αίματος του ΚΦΚ σχετίζεται με: χαμηλότερη θνητότητα, λιγότερες βλάβες οργάνων και καλύτερη νευροαναπτυξιακή έκβαση¹³.

Πρόληψη

Οι δυσκολίες που υπάρχουν στη διάγνωση των μυκητιάσεων, η παρατηρούμενη αύξηση της συχνότητας της νόσου και η παραμένουσα υψηλή θνητότητα παρά την παρουσία αρκετών αντιμυκητιασικών παραγόντων, έχει οδηγήσει τις ΜΕΝΝ στην ανάπτυξη στρατηγικών για τον περιορισμό των συστηματικών μυκητιασικών λοιμώξεων. Τα διαφορετικά δεδομένα που υπάρχουν από ΜΕΝΝ σε ΜΕΝΝ όσον αφορά την συχνότητα των μυκητιάσεων οδηγεί στο συμπέρασμα ότι κάθε ΜΕΝΝ πρέπει να εφαρμόζει μέτρα ανάλογα με την έκταση του προβλήματος που αντιμετωπίζει. Τα προληπτικά αυτά μέτρα μπορούμε να τα κατατάξουμε σε δύο ομάδες. Στα γενικά που πρέπει να τα εφαρμόζουν όλες οι ΜΕΝΝ και στα ειδικά που σε κάθε ΜΕΝΝ μπορεί να είναι διαφορετικά.

Στα γενικά μέτρα περιλαμβάνονται η ύπαρξη αρκετού αριθμού νοσηλευτικού προσωπικού, ο περιο-

ρισμός της χρήσης των αντιβιοτικών και κυρίως των κεφαλοσπορινών 3ης γενιάς και της βανκομυκίνης, ο περιορισμός της παραμονής κεντρικών καθετήρων και τραχειοσωλήνων στο απολύτως απαραίτητο χρονικό διάστημα. Απαιτείται επίσης προσπάθεια μείωσης της χορηγούμενης ολικής παρεντερικής διατροφής. Όλα τα παραπάνω μέτρα θα αποτύχουν εάν δεν εφαρμόζεται το καλό πλύσιμο των χεριών (εικόνα 2) νοσηλευτών και γιατρών ώστε να περιορίζεται η μετάδοση της νόσου από νεογνό σε νεογνό⁵³.

Τα ειδικά μέτρα περιλαμβάνουν την προληπτική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ώστε να περιορισθεί ο αριθμός των πασχόντων νεογνών. Υπάρχει μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων σχετικά με το θέμα. Η πρώτη, το 1988, αφορά στη χορήγηση από το στόμα νυστατίνης και η οποία έδειξε ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο αποικισμού των νεογνών και τον κίνδυνο συστηματικής νόσου. Σε αυτή την μελέτη όμως ο συντριπτικός αριθμός των γενικευμένων μυκητιάσεων αφορούσε συρολοιμώξεις. Δεν υπήρξε όμως συνέχεια παρότι η χρήση από το στόμα νυστατίνης θα μπορούσε να μειώνει τον αριθμό συρολοιμώξεων⁵⁴. Το 1992, Wainer και συν. χορηγώντας στοματική ζέλη μικοναζόλη παρατήρησαν σημαντική μείωση του αποικισμού του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, χωρίς όμως μείωση του αριθμού των συστηματικών λοιμώξεων⁵⁵. Από το 2001 ως σήμερα έχει εστιαστεί το ενδιαφέρον στην χρήση της φλουκοναζόλης στην προφύλαξη των μυκητιάσεων. Περιορισμένα είναι τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της χρήσης φλουκοναζόλης. Αναφέρεται ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής υπερβαίνει της 88 ώρες την πρώτη ημέρα ζωής και μειώνεται σταδιακά στις 67 ώρες την 7η ημέρα, στις 55 ώρες την

14η ημέρα και φθάνει στις 27 ώρες τον 2ο μήνα⁵⁶. Πρώτη δημοσίευση το 2001 από τους Kicklighter και συν. που μελέτησαν 103 νεογνά με ΒΓ<1500 γραμμάρια από τα οποία τα 53 έλαβαν φλουκοναζόλη από το στόμα σε δόση 6 mg/KBΣ κάθε 3 ημέρες τις πρώτες 7 ημέρες και κατόπιν καθημερινά ως την 28η ημέρα ζωής και τα 50 αποτέλεσαν τους μάρτυρες. Διαπιστώθηκε συχνότητα αποικισμού του ορθού στην ομάδα της φλουκοναζόλης 15,1% έναντι 46% στους μαρτύρων ($p<0.002$) και έδειξαν ότι η χορήγηση φλουκοναζόλης είναι αποτελεσματική στην πρόληψη αποικισμού του ορθού στα ΠΧΒΓ νεογνά⁵⁷. Μετά μερικούς μήνες δημοσιεύτηκε από τους Kaufman και συν. μελέτη που χορηγήθηκε φλουκοναζόλη σε 50 νεογνά ΕΧΒΓ σε δόσεις 3mg/KBΣ κάθε 3 ημέρες τις πρώτες 2 εβδομάδες, ακολούθως κάθε 2 ημέρες την 3η και 4η εβδομάδα και καθημερινά την 5η ως και την 6η εβδομάδα και συγκρίθηκαν με άλλα 50 νεογνά. Διαπιστώθηκε ότι η φλουκοναζόλη ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη αποικισμού και της καντιντίασης στα ΕΧΒΓ νεογνά. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε συχνότητα αποικισμού στην ομάδα της φλουκοναζόλης 22% έναντι 60% στους μάρτυρες ($p<0.002$) και συχνότητα γενικευμένης καντιντίασης στην ομάδα της φλουκοναζόλης 0% έναντι 20% των μαρτύρων ($p<0.008$)⁸.

Ο ίδιος ερευνητής το 2005 χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές δόσεις φλουκοναζόλης για προφύλαξη έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στις δύο ομάδες και ότι δεν παρατηρήθηκε καμία ανθεκτική στην φλουκοναζόλη κάντιντα⁵⁸. Μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν την μείωση του αποικισμού και της νοσηρότητας από κάντιντα σε νεογνά τα οποία λαμβάνουν προληπτικά φλουκοναζόλη. Προ μηνών δημοσιεύτηκε πολυκεντρική μελέτη σε 322 νεογνά (8 κέντρα στην Ιταλία) ΠΧΒΓ στα οποία χορηγήθηκε φλουκοναζόλη σε δύο δόσεις (3 και 6 mg/KBΣ). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αποικισμού και της νοσηρότητας ανεξάρτητα από την χρησιμοποιούμενη δόση αλλά η συνολική θνητότητα δεν μειώθηκε⁵⁹. Τα ίδια αποτελέσματα έδωσε και μετανάλυση δεδομένων 7 μελετών σε 638 νεογνά ΠΧΒΓ όπου απεδείχθη ότι «η προφυλακτική αντιμυκητιασική αγωγή ελαττώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση καντιντίασης αλλά δεν μειώνει την συνολική θνητότητα των νεογνών»⁶⁰.

Από την μέχρι σήμερα εμπειρία της χορήγησης προφυλακτικής αγωγής σε ΠΧΒΓ και ΕΧΒΓ νεογνά προκύπτει ότι: α) είναι ασφαλής η χορήγησή της στα ΕΧΒΓ νεογνά, β) μειώνει τον αποικισμό, γ) μειώνει την νοσηρότητα από συστηματική καντιντίαση δ) ότι δεν έχουν παρατηρηθεί ως σήμερα

φαινόμενα εμφάνισης ανθεκτικών μυκήτων οφειλόμενη στην προληπτική χρήση φλουκοναζόλης στις ΜΕΝΝ (γεγονός που έχει παρατηρηθεί από έτη στις μονάδες ενηλίκων) αλλά ε) ένα νεογνό που έχει λάβει προληπτικά φλουκοναζόλη δεν έχει περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης⁶¹. Στο εύλογο ερώτημα αν θα πρέπει να γίνεται ή όχι πρόληψη με φλουκοναζόλη, αφού τα οφέλη είναι ανύπαρκτα, η απόφαση της χορήγησης ή μη πρόληψης εξαρτάται από τα δεδομένα κάθε ΜΕΝΝ. Πιθανόν η εκλεκτική χορήγηση φλουκοναζόλης σε νεογνά να έχει αποτέλεσμα σε νεογνά που γεννήθηκαν με ΗΚ <26 εβδομάδων και που βρέθηκαν αποικισμένα σε πολλαπλά μέρη, τα οποία λαμβάνουν ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και είναι διασωληνωμένα, φέρουν φλεβικούς καθετήρες και λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή. Πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες ώστε να αποδειχτεί η ωφέλεια ή όχι της προληπτικής χορήγησης φλουκοναζόλης.

Generalized fungal infections during the neonatal period

N. Krallis, S. Andronikou

University of Ioannina

Correspondence: S. Andronikou

University of Ioannina
P.O. Box 1186, Ioannina 45110
E-mail: sandroni@cc.uoi.g

Summary

Generalized fungal infections are increasingly observed in Neonatal Intensive Care Units during the last two decades. The majority of them are caused by *Candida*, in 2.6%-16.7% of the very low birth weight neonates. *Candida* infections are late onset (>3 days of life) and mortality reaches 30% despite new generation antibiotics. Surviving infants are at increased risk for neurodevelopmental abnormalities. Fluconazole has been used for prevention of the disease and its adverse consequences. It decreases the colonization and the incidence of infection, but it does not reduce the mortality. In the present review the epidemiology, diagnosis, treatment and prevention of fungal infections are discussed.

Key words: candida infection, preterm infant

Βιβλιογραφία

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-291.
2. Kosoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG: Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:504-508.
3. Makhoul IR, Kassis I, Smolin T, et al: Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics* 2001; 107:61-66.
4. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al: Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-324.
5. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, et al: Mucocutaneous and invasive series: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 83:101-107.
6. Bayley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA: Disseminated fungal infections in very low birth weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;73:144-152.
7. Huang Y-C, Lin T-Y, Leu H-S, et al: Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis. *Infection* 1999; 27:97-102.
8. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-1666.
9. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, 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-e32.
10. Bertini G, Perugi S, Dani C, et al: Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147:162-165.
11. Uko S, Soghier LM, Vega M, et al: Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:1243-1252.
12. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria BS: Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 147:166-171.
13. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, et al: Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:1018-1023.
14. Chapman RL. Prevention and treatment of *Candida* infection in neonate. *Semin Perinatol* 2007; 31:39-46.
15. Benjamin DK Jr, Poole CW, Steinbach WJ, et al: Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using metaanalytic techniques. *Pediatrics* 2003. 112:634-640.
16. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, et al: Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:499- 505.
17. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al: Neonatal candidiasis among infants <1000g birthweight: risk factors, mortality, and neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84-92.
18. Bayley JE, Rivers A, Clapp DW, et al: Two year outcome of systemic candidiasis in VLBW infants. *Pediatr Res* 1988; 23:441A.
19. Smith BP, et al. Neonatal candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 2005.
20. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006;117(5):1680-7
21. Fairchild KD, Smita T, Sharp E, et al: Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:39-43.
22. Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee U. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of north India: 5-year study. *Infection* 2007; 35(4):256-259.
23. Bayley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, et al: Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-232.
24. Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, et al: Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:733-737.
25. Manzoni P, Mostert M, Agriesti G, Priolo C, Galletto P, Farina D. Neonatal fungal infections: the state of the art. *J Chemother* 2007;19 Suppl 2:42-45.
26. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, Della-Latta P, Haas J, Cimiotti J, Saiman L. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr* 2005; 147(2):156-161.
27. Krallis N, Tzioras S, Giapros V, Leveidiotou S, Paschopoulos M, Stefanou D, Andronikou S. Congenital candidiasis caused by different *Candida* species in a dizygotic pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (10): 958-959.
28. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, Miniello R, Gomirato G. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006; 118(6):2359-2364.
29. Manzoni P, Farina D, Monetti C, Priolo C, Leonessa M,

- Giovanazzi C, Gomirato G. Early-onset neutropenia is a risk factor for *Candida* colonization in very low-birth-weight neonates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57(1):77-83.
30. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, et al: Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:601-604.
 31. Ellepola AN, Morrison CJ: Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005; 43:65-84.
 32. Bayley JE, Meyers C, Kliegman RM, et al: Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990; 116:791-797.
 33. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, et al: Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis* 1995; 155:766-774.
 34. Kingo AR, Smyth JA, Waisman D: Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1002-1003.
 35. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, et al: Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3149-3154.
 36. Linder N, Klinger G, Shalit I, et al: Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:513-521.
 37. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman JM: Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:F131-F133.
 38. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, et al: Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:702-708, 1999.
 39. Weitkamp JH, Poets CF, Sievers R, et al: *Candida* infection in very low birth-weight infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Infection* 1998; 26:11-15.
 40. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, et al: Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000; 28:223-226.
 41. Francis P, Walsh TJ: Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1992; 15:1003-1018.
 42. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, et al: Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1107-1112.
 43. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, et al: Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2729-2735.
 44. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al: Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. Isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40:852-856.
 45. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al: Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agent Chemother* 2004; 48:2166-2172.
 46. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al: Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1093-1097.
 47. Belet N, Ciftci E, Ince E, et al: Caspofungin treatment in two infants with persistent fungaemia due to *Candida lipolytica*. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:559-562.
 48. Yalaz M, Akisu M, Hilmioğlu S: Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses* 2006; 49:242-245.
 49. Manzar S, Kamat M, Pyati S: Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:282-283.
 50. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, et al: International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:654-661.
 51. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, et al: Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:693-715.
 52. Patterson TF: Combination antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 553-556.
 53. William McGuire, Linda Clerihew, Peter W Fowlie. Infection in the preterm infant. *BMJ* 2004; 329:1277-1280.
 54. Sims ME, Yun Y, You H, et al: Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. *Am J Perinatol* 1988; 5:33-36.
 55. Wainer S, Cooper PA, Funk E, et al: Prophylactic micafungin oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:713-716.
 56. Saxén H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54(3):269-277.
 57. 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(2):293-298.
 58. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida*

- did infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005; 147:172-179.
59. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2483-2495.
60. 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.
61. Manzoni P, Leonessa M, Galletto P, Latino MA, Arisio R, Maule M, Agriesti G, Gastaldo L, Gallo E, Mostert M, Farina D. 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(8):731-737.