

소아에서 fluoroquinolone 사용

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

허 재 균

= Abstract =

The use of fluoroquinolone in children

Jae Kyun Hur, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The fluoroquinolones are an important group of antibiotics widely used in the treatment of various infectious diseases in adults, as a result of an excellent spectrum of activity, good tissue penetration and convenient ways of administration. In recent decades, there has been extensive development, clinical investigation, licensure and use of fluoroquinolone antibiotics. However, the use of fluoroquinolones in children has been limited because of their potential to induce arthropathy in juvenile animals. Despite class label warnings against use in children, prescriptions for quinolone antibiotics to treat infections in children have become increasingly prevalent. The main use of fluoroquinolones in pediatrics should be, understandably, in serious life-threatening infections for which other antibiotics therapies are not effective or available. While most of the published studies failed to detect an increased rate of articular adverse effects in children treated with fluoroquinolones, an increase in the use of these compounds, particularly in community-acquired lower respiratory infections, could accelerate the emergence of multidrug-resistant (including fluoroquinolone) pneumococcal strains. This review will discuss the main issues related to the use of fluoroquinolones in children, the major problems of resistance developing among these compounds, with special emphasis on the potential side effects and skilled use of these alternative potent drugs in pediatric infection. (Korean J Pediatr 2008 51:1042-1046)

Key Words : Fluoroquinolone, Children

서 론

Fluoroquinolone은 광범위한 항균효과, 조직내로 우수한 침투성, 투여의 편의성으로 널리 사용되고 있다. 최근들어 여러 종류의 fluoroquinolone (Table 1)이 개발되어 임상에서 사용이 입증되었다. 그러나 소아에서 fluoroquinolone은 어린 동물 juvenile animals 연구에서 관절병증을 유발하므로 사용이 제한적이다¹⁻³⁾. 소아에서 fluoroquinolone 사용시 주의하라는 설명이 있는데도 불구하고 사용이 증가 추세에 있다. 소아에서 fluoroquinolone은 생명에 위협을 줄 수 있는 심각한 경우에 다른 항생제 사용을 하여도 효과가 없을 경우에만 이용 할 수 있다. 반면 대부분의 연구보고서에 의하면 소아에서 fluoroquinolone 사용에 따른 연골 및 관절의 손상은 뚜렷한 연관성을 보이지 않고 있으나, 특히 지

역 획득 하부 호흡기 감염 치료시 fluoroquinolone 사용이 증가 되면 폐렴사슬알균에 다약제 내성을 보이는 균주의 증가의 우려된다고 하였다.

현재 외국에서와 마찬가지로 우리나라에서도 흔히 사용하는 각종 항생제의 내성이 증가하고 있는 상태로 소아에서도 항생제 내성의 증가로 감염성 질환의 치료에 어려움이 있다. 그러므로 소아 감염성 질환의 효과적 치료를 위해 널리 사용되고 있는 fluoroquinolone 제제에 대해 알아보고 소아에서의 사용 가능성에 대해 알아보하고자 한다.

대상 및 방법

1. Quinolone의 구조

Quinolone계 항생제 4-quinolone nucleus라는 이중고리구조를 기본으로 1번 위치에 nitrogen, 3번 위치에 carboxyl group, 4번 위치에 carbonyl group이 결합되어 있다(Fig. 1). 이러한 기본 구조를 바탕으로 6번 위치에 fluoride를, 7번 위치에 piperazine 기를 결합시켜 항생제의 적용 범위를 넓힌 것이 fluoroqui-

Received : 28 August 2008, Accepted : 5 September 2008

Address for correspondence : Jae Kyun Hur, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 620-56 Chunnongs-dong, Dongdaemun-gu 130-709, Korea

Tel : +82-2-958-2410, Fax : +82-2-964-8817

Email : jkhour@catholic.ac.kr

Table 1. Classification of Quinolones

Class	Characteristics	Examples
I	Older compounds with a spectrum of useful activity largely confined to E.coli and other enterobacteria	Nalidixic acid, Oxolinic acid
II	Compounds developed in the 1980s with much improved activity against enterobacteria and an enhanced spectrum that included <i>P.aeruginosa</i> and many G (+) cocci. Such compounds are characterized by 6-fluoro and 7-piperazinyl groups and became known as fluoroquinolones	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin
III	Later compounds with further improvements in the spectrum, notably to include useful activity against <i>S.pneumoniae</i> and some other G (+) cocci, and, in some cases, improved pharmacological properties.	Gatifloxacin, Sparfloxacin, Tosufloxacin
IV	The most recent compounds characterized by enhanced activity against G (+) cocci, including pneumococci, and anaerobes	Gemifloxacin, Moxifloxacin, Trovafloxacin

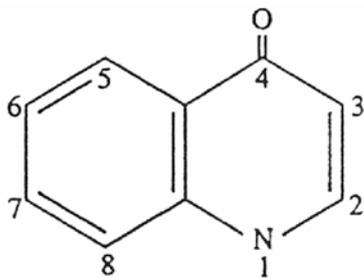


Fig. 1. Basic structure of quinolone.

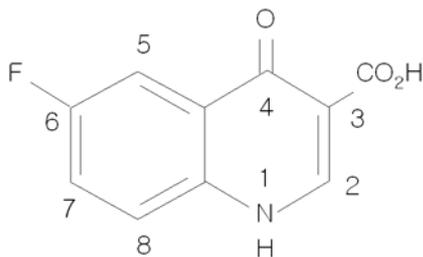


Fig. 2. Basic structure of fluoroquinolone.

quinolone 제제이다(Fig. 2). 이중고리구조를 기본으로 각각의 위치에 결합시키는 치환분에 따라 다양한 특성을 가지게 된다(Fig. 3). 3-carboxyl 군과 4-carbonyl 군은 항균력 유지를 위해 필수적으로 세균의 DNA-DNA gyrase complex에 결합하는 작용을 한다. Gyrase 억제와 세균 내로의 투과성은 6번 위치의 fluorine 기에 의해 증가된다. 7번 위치의 치환은 항균범위 증가와 관계되는데, nor-floxacin, ciprofloxacin은 7번 위치에 piperazinyl 기가 결합되어 있으며, pefloxacin, floxacin 등은 methyl-piperazinyl 기가 결합되어 그람 음성균에 대한 항균작용을 증가시킨다. ciprofloxacin의 경우 1번 위치에 cyclopropyl 기가 결합된다.

2. 작용기전, 약물동력학, 작용범위

Quinolone은 세균의 DNA gyrase (topoisomerase II)와

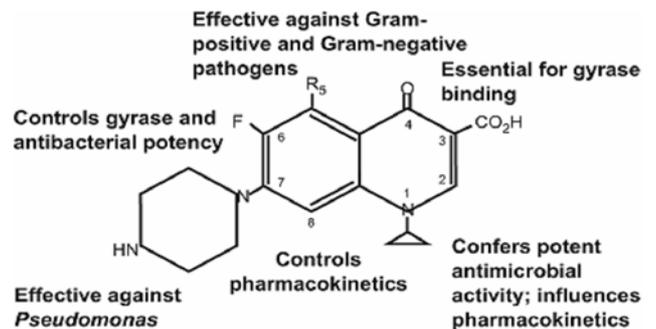


Fig. 3. Antibacterial activity of the fluoroquinolones.

topoisomerase IV와 결합하여 세균 DNA 합성을 저해함으로써 작용을 나타낸다⁴⁾.

모든 quinolone 제제는 주로 그람 음성균 특히 Enterobacteriaceae, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* spp.에 훌륭한 항균작용을 나타내고, 또한 *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*에도 좋은 항균작용을 나타내나 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci에는 만족스럽지 않다. Ciprofloxacin은 fluoroquinolone 중에서 그람 음성균에 가장 강력한 항균작용을 보인다. Levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin은 그람 양성균에 비교적 높은 항균작용을 보인다. *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma urealyticum*과 같은 비정형 균에도 대해서도 항균력을 보인다.

혐기성 세균에 대해 초기 개발된 fluoroquinolone 제제들은 제한적인 항균력을 보였으나 새로 개발된 약제들(예; moxifloxacin, gatifloxacin)은 항균력이 증대 되었다. Mycobacteria에 대해서도 항균력을 보이며 세포 내 투과성이 우수하다.

fluoroquinolone은 위장관을 통해 흡수되며, 대부분의 조직 내에서 높은 항생제 농도를 유지할 뿐 아니라 세포 내에서도 높은 항생제 농도 유지가 가능하다. 대사과정 없이 주로 신장을 통해 배설되며, 일부 약물의 경우 간 대사를 통하여 체외 배설된다. 담

즙, 폐 및 소변 내 약물 농도는 혈청보다 높지만, 침, 땀, 뇌척수액에서의 농도는 혈청내 농도보다 낮다. 그러나, 뇌척수액 내의 농도는 세균성 뇌수막염의 치료에 가능한 수준에 도달한다.

소아를 대상으로 한 약동학 연구는 매우 적은데 대부분 *Pseudomonas* spp.에 감염된 cystic fibrosis 환자를 대상으로 실시되었다. Capparelli 등⁵⁾에 의하면 gatifloxacin을 1회 투여한 결과 성인보다 영아와 소아에서 빠르게 흡수되고 체외로 보다 빠르게 배설된다고 보고 하였다. Leibovitz 등⁶⁾은 고막천공술 실시 후 튜브를 삽입하고 있는 만성 중이염 어린이와 급성 중이염 소아환자에서 levofloxacin 투여 후 중이내 levofloxacin 농도가 혈장내 농도와 빠르게 비슷하다고 보고 하였다.

다른 항생제와의 병용 투여 시 상승작용 혹은 대항작용은 매우 드물다.

3. 내성

Quinolone에 대한 돌연변이에 의한 내성은 주로 topoisomerase II와 IV에 대한 염색체 돌연변이에 의한다. 또한 세포막을 통한 항생제의 투과를 저하시킴으로써 발현된다⁴⁾. *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* 및 *Salmonella*와 같은 그람 음성균과 *Staphylococcus aureus* 및 *S. pneumoniae*와 같은 그람 양성균 모두에서 자연 돌연변이에 의한 내성이 발생한다. 지역사회 감염을 치료하기 위하여 광범위한 fluoroquinolone 사용은 내성 균주를 생존시키고 fluoroquinolone 내성 발생을 증가시킨다. Ho 등⁷⁾의 보고에 의하면 홍콩에서는 *S.pneumoniae*의 levofloxacin에 대한 내성률이 3.8%로 세계에서 가장 높다고 보고 하였다. 이 내성률은 페니실린에 내성을 가진 균을 따로 분리하였을 때, 15.2%로 증가하였다.

미국과 유럽에서 내성률은 3% 미만으로 보고 되었지만^{8,9)}, 폐렴사슬알균에 의한 폐렴으로 입원한 환자들에서 levofloxacin 치료 실패가 보고 되었다¹⁰⁾. 폐렴사슬알균이 소아에서 상기도에 정상균총으로 흔히 발견되는 주된 병원 보유균이라는 것을 전제로 하였을 때, 소아에서의 fluoroquinolone의 광범위한 사용으로 인하여 내성률을 증가시킬 것이라는 우려가 있다¹¹⁾.

4. 안전성

성인의 경우 부작용의 빈도는 4-8%로 대부분 소화기와 중추신경계 증상을 동반하는 경우가 흔하고, 광과민성이나 약물 상호작용은 드문 편이다. 심전도상의 QT 간격 증가는 fluoroquinolone계 항생제의 공통적인 문제이나 grepafloxacin의 경우에 특히 관찰되며 심각한 부정맥에 의한 급사 발생의 가능성 때문에 현재 사용 중단된 상태이다. Trovafloxacin의 경우 1999년 치료 중 발생한 간독성, 간부전 및 사망례로 인해 사용이 중단되었다.

Fluoroquinolone을 어린 동물에 투여한 결과 관절에서 연골 병변이 발견되었다. 그러나 이후 실제 소아에서 fluoroquinolone을 사용하고 나서 MRI를 이용하여 연골독성에 대해서 조사한 바에 의하면 관절병증이 관찰되지 않았다¹²⁾. 또한 ciprofloxacin, ofloxacin, nalidixic acid를 처방받은 생후 5일부터 24세 사이의 7,000명 이상의 환자의 자료를 분석한 결과에 따르면 quinolone 사용과 관절 병증과의 연관성은 없었다¹³⁾. Ciprofloxacin과 pefloxacin을 투여 받은 소아 환자군과 다른 항생제로 치료 받은 소아 환자군 간의 부작용을 관찰한 연구에 근골격계 증상이 fluoroquinolone 투여군에서 더 많이 발생하였으나(3.8%:0.4%), 심각한 병소나 지속적인 병소는 발견되지 않았다¹⁴⁾. ciprofloxacin으로 치료한 신생아 패혈증 환자 116명을 대상으로 시행한 전향적 연구에서 단기적인 혈액학적, 신장, 간 관련 부작용은 확인되지 않으며, 1년 동안 추적 관찰한 결과 약물 사용과 관련된 관절병증이나 성장부전도 관찰되지 않았다¹⁵⁾. 지금까지 fluoroquinolone 사용으로 의한 뼈와 연골 부작용을 보고한 관리화 시험(controlled study)은 없었다. 그리고 지금까지 밝혀진 증거에서도 사람에게서 fluoroquinolone 사용과 관절 손상 간의 인과 관계를 찾을 수 없었다.

5. 부작용

가장 흔한 부작용은 위장관계 증상으로 약 1-4%의 환자에서 발생한다. 중추신경계 증상은 tro-vafloxacin과 관련해 주로 보고 되었다. Sparfloxacin의 경우 광과민성 증상을 보였다. 심전도상의 QT 간격 증가는 fluoroquinolone계 항생제의 공통적

Table 2. Adverse Events associated with Fluoroquinolones

Body system	Adverse Event
Gastrointestinal	Nausea, diarrhea, dyspepsia, abdominal pain, anorexia, antibiotic-associated colitis (rare)
Central nervous system	Headache, dizziness, tiredness, sleeplessness, psychotic reactions, hallucinations, depression, grand mal convulsions
Skin	Erythema, pruritus, urticaria, rash, phototoxicity
Immunologic reaction	anaphylactoid reactions, serum sickness-like reaction, angioedema, vasculitis
Renal	anaphylactoid reactions, serum sickness-like reaction, angioedema, vasculitis
Musculoskeletal	Arthropathy, tendonitis, tendon rupture
Hematologic	Thrombocytopenia, leukopenia, anemia
Cardiovascular	Hypotension, tachycardia, QTc prolongation

인 문제이나 grepafloxacin의 경우에 특히 관찰되며 심각한 부정맥에 의한 급사 발생의 가능성 때문에 현재 사용 중단되었다. Trovafloxacin의 경우 1999년 치료 중 발생한 간독성, 간부전 및 사망례로 인해 사용 중단되었다. Quinolone 제제의 부작용은 Table 2와 같다.

6. 소아에서의 사용 적응증

소아에서 fluoroquinolone제제 사용은 일차 항생제의 실패 및 대체 가능한 항생제가 없는 경우에 한하여 조심스럽게 투여한다. 일부 소아에서 사용이 인정되는 경우로는 Table 3과 같은 경우이다.

1) Cystic fibrosis

Ciprofloxacin 경구 투여는 cystic fibrosis 환자에게 *Pseudomonas* spp.에 의한 감염이 발생했을 때 β -lactams 항생제와 aminoglycosides의 병용 투여만큼 효과적이다. 따라서 입원을 하지 않은 상태에서의 치료가 가능하다는 장점이 있어 소아 cystic fibrosis 환자에서 널리 사용되고 있다^{16, 17}.

2) 면역저하자

면역저하자, 혹은 호중구 감소증 및 발열을 보이는 중양 환자에서 일차적으로 사용되지는 않지만 치료에 반응하지 않는 균을 대상으로 투여가 가능하다. 발열을 보이는 호중구 감소증 환자에게 기존의 방법과 비교해 더 우월하지는 않지만¹⁸, 저위험군 환자의 경우 경구 투여가 가능한 점과 입원을 피할 수 있다는 장점이 있다.

3) 위장관 감염증

장티푸스 및 파라티푸스에서 일차 항생제로써 사용이 가능하나, 현재 소아에서 사용 중인 다른 일차 항생제와 비교할 때 뚜렷한 비교 우위를 보인다고 말하기에는 아직까지 연구가 부족한 상태이다¹⁹. 소아에서 초기 ceftriaxone에 반응하지 않는 장티푸스 및 *S. typhimurium* 감염의 경우 5-7일간의 경구 ciprofloxacin 투여가 세균학적 및 임상적 측면에서 효과적 이었다²⁰. 다약제 내성 *S. typhi*에 의한 장티푸스 치료시 ofloxacin을 2일 또는 3일 투여로 효과를 보였다(86.5%, 92.5%)²¹. shigellosis의 경우 5일간 ciprofloxacin을 투여할 경우 소아에서의 치료에 매우 효과적 이었다^{22, 23}.

4) 요로감염

Complicated case에 한해 사용이 되고 있다²⁴. Ci-profloxacin 이 소아 요로 감염에서 일부 사용되는 국가의 경우 그 수가 많지는 않지만 ciprofloxacin에 대한 내성을 보이는 E.coli 균주가 증가하고 있다²⁵.

5) Complicated 급성 중이염

Complicated 급성 중이염 치료로 현재 gatifloxacin과 levofloxacin이 연구되고 있다. Pichichero 등²⁶에 의하면 gatifloxacin은 소아의 재발성 급성 중이염 및 현재 사용중인 일차 및 이차 항생제 치료 실패군에서 치료율이 89%이었으며, 안전하게 사용될 수 있다고 하였다. Noel 등²⁷은 204명 소아(80%가 2세 이하)

를 대상으로 levofloxacin 1-5일 투여군에서 93.8%의 치료율을 보였다고 보고하였다.

6) 만성 화농성 중이염/외이도염

Pseudomonas spp에 의한 경우 ofloxacin otic solution이 효과적이며 12세 이상의 소아를 대상으로 현재 사용 중이다²⁸.

7) 신생아 감염증

항생제 내성 enterobacteriaceae에 의한 신생아 뇌수막염 치료에 효과적으로 사용되었다²⁹. 특히, 뇌농양 등을 유발할 수 있는 그람 음성균에 의한 신생아 뇌수막염의 치료에 효과적이다.

8) 세균성 뇌수막염

새로 개발된 fluoroquinolone은 중추신경계 세포 내로의 투과성이 우수하여 폐렴사슬알균, 특히 폐니실린에 내성을 보이는 폐렴사슬알균에 의한 뇌수막염의 치료에 효과적이다.

결론

Fluoroquinolone은 위장관에서 흡수되고, 모든 조직 내로 침투성과 조직내 확산과 같은 우수한 약동학적 장점을 지닌 약제이다. 그러나 어린 동물 연구에서 연골독성을 보고한 이후 소아에서는 1962년부터 사용되고 있는 nalidixic acid만이 사용이 인정되었다. 그러나 많은 소아 임상연구에서 fluoroquinolone 사용과 뼈 및 관절의 손상과의 연관성을 찾지 못했다. 소아에서 Cystic fibrosis와 생명을 위협하는 심한 감염증을 제외하고 그람 음성균에 의한 신생아 뇌수막염, 중증의 장티푸스, 중증의 이질, 만성 화농성 중이염과 같은 질환에 fluoroquinolone을 일차적 항생제로의 사용은 한계가 있을 것으로 생각된다.

성인의 경우 fluoroquinolone의 사용이 증가하면서 항생제 내성 역시 증가하고 있다. 소아에서 사용하게 될 경우 특히 문제가 되는 것은 fluoroquinolone에 대한 내성을 지닌 폐렴사슬알균의 확산인데, 최근 새롭게 개발되고 있는 제제들이 소아에서 널리 사용될 경우 그 위험은 더욱 증대될 것이다.

이러한 점을 종합적으로 고려할 때 fluoroquinolone의 소아에서의 사용은 일차 항생제 투여 실패 및 다른 대체 가능한 항생제가 없는 경우에 한하여 조심스럽게 이루어져야 할 것으로 생각된다.

References

- Gough A, Barsoum NJ, Mitchell L, McGuire EJ, de la Iglesia FA. Juvenile canine drug induced arthropathy: clinicopathological studies on articular lesions caused by oxolinic and pipemidic acids. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51:177-87.
- Christ W, Lehnert T, Ulbrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl 1):141-6.
- Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989;87(Suppl 5A):37-9.
- Hooper DC, Rubinstein E. *Quinolone Antimicrobial Agents*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2003

- 5) Capparelli EV, Reed MD, Bradley JS, Keams GL, Jacobs RF, Damie BD et al. Pharmacokinetics of gatifloxacin in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1106-12.
- 6) Leibovitz E, Dagan R, Blumer J. Pharmacokinetics of levofloxacin in plasma and middle ear fluid of infants and young children (page 1, abstractA-6). 43th Interscience. Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 30 October-2 November; Washington, DC. 2004.
- 7) Ho PL, Que TL, Chiu SS, Yung RW, Ng TK, Tsang DN et al. Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1250-7.
- 8) Doern GV, Richter SS, Miller A, Miller N, Rice C, Heilmann K, et al. Antimicrobial Resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Have We Begun to Turn the Corner on Resistance to Certain Antimicrobial Classes? *Clin Infect Dis* 2005;41:139-48.
- 9) Reinert RR, Reinert S, Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Strep pneumo* in eight European countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2903-13.
- 10) Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, Azavedo JCS, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
- 11) Mandell LA, Peterson LR, Wise R, Hooper D, Low DE, Schaad UB, et al. The battle against emerging antibiotic resistance: Should Fluoroquinolones Be Used to Treat Children? *Clin Infect Dis* 2002;35:721-7.
- 12) Schaad UB, Stoupis C, Wedgwood J, Tsch-aeppler H, Vock P. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:723-9.
- 13) Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997;25: 1196-204.
- 14) Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Treluyer JM, Gendrel D, Breart G, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multi-center, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):e714-9.
- 15) Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P, Agakidis C, Nikolaidis N, Sarafidis K et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:34-9.
- 16) Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127-9.
- 17) Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *The Lancet Infectious Diseases* 2003;3:537-46.
- 18) Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A. Oral ciprofloxacin vs. intra-venous ceftriaxone administered in an out-patient setting for fever and neutropenia in low-risk paediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:87-91.
- 19) Thaver D, Zaidi AK, Critchley J, Madni SA, Bhutta ZA. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004530.
- 20) Moulin F, Sauve-Martin H, Marc E, Lorrot MM, Soulier M, Ravilly S, et al. Ciprofloxacin after clinical failure of beta-lactam antibiotics in children with salmonellosis. *Arch Pediatr* 2003;10:608-14.
- 21) Vinh H, Duong NM, Phuong LT, Truong NT, Bay PV, Wain J, et al. Comparative trial of short-course ofloxacin for uncomplicated typhoid fever in Vietnamese children. *Ann Trop Paediatr* 2005;25:17-22.
- 22) Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Reinhart H, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1060-7.
- 23) Guerin PJ, Brasher C, Baron E, Mic D, Grimont F, Ryan M, et al. Case management of a multi-drug-resistant *Shigella dysenteriae* sero-type 1 outbreak in a crisis context in Sierra Leone, 1999-2000. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98:635-43.
- 24) Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis* 2003;3:537-46.
- 25) Cizman M, Orazem A, Kriza-Hergouth V, Kolman J. Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:502-3
- 26) Pichichero ME, Arguedas A, Dagan R, Sher L, Saez-Llorens X, Hamed K, et al. Safety and efficacy of gatifloxacin therapy for children with recurrent acute otitis media (AOM) and/or AOM treatment failure. *Clin Infect Dis J* 2005;41: 470-8.
- 27) Noel GJ, Leibovitz E, Dagan R. Levofloxacin therapy for infants and young children with persistent or recurrent acute otitis media (page 267, abstract G-2081). 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 30 October-2 November. 2004.
- 28) Sabella C. Management of otorrhea in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1007-8.
- 29) Krcmery V Jr, Filka J, Uher J, Kurak H, Sagat T, Tuharsky J, et al. Ciprofloxacin in treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:75-80.