



ANTIBIOTIK TOPIKAL PADA TATALAKSANA IMPETIGO

Verra Rachma Indahsari¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Verra Rachma Indahsari, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.
E-Mail: verrachma2307@gmail.com

Received Juni 29, 2021; Accepted Juli 04, 2021; Online Published Juli 14, 2021

Abstrak

Background. Impetigo is a contagious superficial bacterial skin infection that affects people of all ages but is more common in children. Staphylococcus aureus is the main causative pathogen despite Streptococcus pyogenes or both. Complications of impetigo are rare, but local and systemic spread of infection can occur. So it is an important reason for the need for antibiotic treatment that can speed up the resolution of symptoms. **Method.** This research is a literature review involving 17 literature sources with the keywords used include 'impetigo, treatment, topical antibiotics and resistance'. **Result.** Several studies have shown resistance to the use of topical antibiotics in the treatment of impetigo, for example the antibacterial agents fusidic acid and mupirocin, and may continue to increase. Ozenoxacin has been shown in several studies to have strong antibacterial activity against staphylococci and streptococci, a rapid bactericidal effect and a low potential for resistance. **Conclusion.** Antibiotic interventions for impetigo are currently relatively effective, but patterns of bacterial resistance are changing. Ozenoxacin can be a useful alternative for treating impetigo in children and adolescents

Keywords: *impetigo; resistance; topical antibiotics*

PENDAHULUAN

Impetigo adalah infeksi bakteri superfisial yang menular pada kulit yang umumnya terkait dengan Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes grup A beta-haemolytic, atau keduanya. Meskipun impetigo dapat sembuh dengan sendirinya tanpa intervensi, beberapa kasus dapat bertahan selama beberapa minggu. Pengobatan pada impetigo sering dimulai untuk mengurangi durasi dan penyebaran infeksi. Selain itu, impetigo dapat memiliki konsekuensi yang serius, karena dikaitkan dengan glomerulonefritis pasca infeksi dan selulitis, terutama pada populasi spesifik tertentu (Loadsman et al., 2019). Insiden impetigo diasumsikan tinggi dalam praktik umum, dan tingkat insiden yang

dilaporkan sebelumnya bervariasi antara lokasi geografis dan periode waktu. Beban global impetigo diperkirakan sebesar lebih dari 100 juta orang yang terkena dampak di seluruh dunia pada satu waktu (Bowen et al., 2015). Impetigo dapat menyerang di segala usia, dan hal ini lebih sering terjadi pada anak-anak berusia 1 hingga 4 tahun (Loadsman et al., 2019).

Terdapat dua gejala impetigo yaitu impetigo non bulosa (juga dikenal sebagai impetigo contagiosa) dan bulosa. Impetigo non bulosa adalah presentasi yang paling umum, sebanyak dari 70% kasus. Impetigo non bulosa dapat diklasifikasikan lebih lanjut sebagai bentuk primer atau bentuk sekunder (umum). Impetigo primer adalah invasi bakteri langsung ke kulit utuh yang sehat. Sedangkan impetigo sekunder (umum) adalah infeksi

bakteri pada kulit yang rusak yang disebabkan oleh trauma, eksim, gigitan serangga, kudis, atau wabah herpes dan penyakit lainnya. Diabetes atau kondisi sistemik lain yang mendasari juga meningkatkan risiko. Impetigo dimulai sebagai lesi makulopapular yang bertransisi menjadi vesikula berdinding tipis yang dengan cepat pecah, meninggalkan permukaan yang dangkal, terkadang gatal atau erosi menyakitkan yang ditutupi oleh kerak berwarna seperti madu. Infeksi dapat berlangsung dua sampai tiga minggu jika tidak diobati. Setelah kerak mengering, area yang tersisa sembuh tanpa jaringan parut. Kulit wajah yang terbuka (misalnya nares, daerah perioral) dan ekstremitas adalah tempat yang paling sering terkena. Limfadenitis regional dapat terjadi, tetapi gejala sistemik jarang terjadi. Impetigo non bulosa biasanya disebabkan oleh *S. aureus*, tetapi *S. pyogenes* juga dapat terlibat, terutama di iklim yang lebih hangat dan lebih lembab. (Hartman-Adams et al., 2014)



Gambar 1. Impetigo dengan krusta (non-bulosa) di wajah (Pereira, 2014)

Sementara itu, impetigo bulosa hanya disebabkan oleh *S. aureus* dan ditandai dengan bula besar, rapuh, lembek yang dapat pecah dan mengeluarkan cairan kuning. Biasanya sembuh dalam dua sampai tiga minggu tanpa jaringan parut. Sisik patognomonik di pinggirannya berkembang setelah bula pecah, meninggalkan kerak coklat tipis pada erosi yang tersisa. Bentuk bula yang lebih besar ini karena toksin eksfoliatif yang dihasilkan oleh strain *S. aureus* yang menyebabkan hilangnya adhesi sel di epidermis superfisial. Impetigo

bulosa biasanya ditemukan di batang tubuh, ketiak, dan ekstremitas, dan di area intertriginosa (popok) yang menjadi penyebab paling umum dari ruam ulseratif pada bokong bayi. Gejala sistemik jarang terjadi tetapi dapat berupa demam, diare, dan kelemahan (Hartman-Adams et al., 2014)



Gambar 2. Impetigo bulosa di area popok (Pereira, 2014)

Sebagai penyakit ringan dengan prognosis yang baik dan potensi penyembuhan diri, impetigo ditangani dalam perawatan primer, tetapi karena beban penyakit yang signifikan dan sifatnya yang sangat menular, perlu direkomendasikan pengobatan antibiotik empiris. Usap kulit untuk kultur bakteri disediakan untuk penyakit parah / berulang atau kegagalan pengobatan empiris (Gorges et al., 2020). Ada berbagai pilihan pengobatan umum untuk impetigo, termasuk antibiotik topikal (mupirocin, fusidic acid), antibiotik sistemik (penisilin, seperti flukloksasilin dan amoksisilin / asam klavulanat, cefalosporin dan makrolida) dan antiseptik topikal (klorheksidin dan povidon iodine) (Pereira, 2014).

Perawatan topikal memungkinkan pengiriman konsentrasi obat lokal yang tinggi langsung ke tempat infeksi (kulit yang terkena) yang dengan demikian memfasilitasi kemampuan antibiotik untuk mengatasi resistensi mutasi. Selain itu, terapi topikal diformulasikan untuk diserap secara minimal, mengurangi efek samping sistemik yang terkait dengan terapi oral (Rosen et al.,

2018). Mengingat masalah yang terkait dengan resistensi antimikroba, penting untuk mendapatkan wawasan tentang pilihan pengobatan apa yang digunakan dan mana yang tampaknya memuaskan sehubungan dengan keefektifan, durasi gejala dan pencegahan kekambuhan. Wawasan tersebut adalah kunci dalam penatalayanan antimikroba dan dapat membantu mengurangi pengobatan impetigo dengan antibiotik sistemik dan / atau spektrum luas. Dengan menggunakan pendekatan sistematis untuk mempromosikan peresepan antimikroba yang bijaksana, ada potensi untuk mengurangi munculnya resistensi, serta mengurangi biaya dan efek merugikan lainnya yang terkait dengan penggunaan yang tidak tepat (Loadsman et al., 2019). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengulas penggunaan antibiotik topikal pada tatalaksana impetigo. Informasi tentang masalah ini sangat penting untuk dapat secara efektif mengelola pasien impetigo di masyarakat

ISI

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan studi *literature review*, dengan peneliti yang berperan mencari dan menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari sumber ilmiah yang sesuai kriteria valid dan akurat. Studi literatur menyajikan kembali materi yang diterbitkan sebelumnya, dan melaporkan fakta atau analisis baru. Penelusuran sumber pustaka dalam artikel ini melalui database PubMed dan Google Scholar. Sumber pustaka yang digunakan dalam penyusunan melibatkan 17 pustaka dengan kata kunci yang digunakan dalam penelusuran antara lain '*impetigo, treatment, topical antibiotic* dan *resistance*'. Pemilihan artikel sumber pustaka dilakukan dengan melakukan peninjauan pada judul, abstrak dan hasil yang membahas tentang antibiotik topikal pada tatalaksana impetigo. Hasil studi literatur ini berupa publikasi yang relevan.

HASIL PENELITIAN

Sebuah meta-analisis dilakukan pada tahun 2012 untuk menilai intervensi untuk impetigo berupa 24 uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang membandingkan terapi antibiotik topikal dengan plasebo, antibiotik topikal lain, atau antiseptik topical. Secara keseluruhan, didapatkan bahwa terapi antibiotik topikal mencapai tingkat kesembuhan yang lebih tinggi secara signifikan daripada mereka yang menggunakan plasebo (rasio risiko [RR] 2,24; interval kepercayaan 95% [CI] 1,61-3,13), dan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara dua antibiotik topikal utama yang digunakan, yaitu mupirocin dan asam fusidat (Koning et al., 2012).

Sementara itu, penelitian oleh Gropper et al (2014) membandingkan kemanjuran dan keamanan ozenoxacin (krim kuinolon nonfluorinasi baru) 1% dengan plasebo dalam pengobatan impetigo. Dalam studi multisenter acak, double-blind, pasien menerima krim ozenoxacin atau krim plasebo dua kali sehari selama 5 hari (kelompok ketiga menerima salep retapamulin 1% sebagai kontrol). Didapatkan bahwa ozenoxacin lebih unggul daripada plasebo (tingkat keberhasilan 34,8 vs 19,2%; $p = 0,003$). Keberhasilan mikrobiologi adalah 70,8% untuk ozenoxacin dan 38,2% untuk plasebo setelah 3-4 hari, dan 79,2% berbanding 56,6% setelah 6-7 hari. Ozenoxacin menghasilkan pembersihan mikrobiologis yang lebih cepat daripada retapamulin. Sehingga krim Ozenoxacin 1% efektif dan aman dalam pengobatan impetigo (Gropper et al., 2014).

Dalam penelitian lain oleh Rosen et al (2018) pada 411 pasien yang menerima pengobatan, ozenoxacin menunjukkan keberhasilan klinis yang superior dibandingkan dengan plasebo, yang terbukti setelah 5 hari terapi (112 dari 206 [54,4%] vs 78 dari 206 [37,9%]; $p = 0,001$). Ozenoxacin juga menunjukkan keberhasilan mikrobiologi yang superior dibandingkan dengan plasebo setelah 2 hari terapi (109 dari 125 [87,2%] vs 76 dari 119 [63,9%]; $p = 0,002$). Ozenoxacin dapat ditoleransi dengan baik, dengan 8 dari 206 pasien mengalami efek

samping, dengan hanya 1 yang berpotensi terkait dengan penelitian; dan bukan masalah kesehatan yang serius (Rosen et al., 2018).

Sejalan dengan penelitian Rosen et al (2018), penelitian oleh Torreló et al (2020) pada populasi gabungan yang terdiri dari 529 pasien dengan impetigo non-bulosa diobati dengan ozenoxacin (n = 239), vehikulum (n = 201), dan retapamulin sebagai kontrol (n = 89). Tingkat keberhasilan klinis setelah pengobatan 5 hari (hari 6-7, akhir terapi), dan tingkat keberhasilan mikrobiologis setelah pengobatan 3-4 hari dan pada akhir terapi, secara signifikan lebih tinggi dengan ozenoxacin daripada vehikulum (p <0,0001). Analisis ini mendukung efikasi dan keamanan ozenoxacin yang diberikan dua kali sehari selama 5 hari. Krim Ozenoxacin 1% adalah pilihan baru untuk dipertimbangkan untuk pengobatan impetigo non bulosa pada anak-anak berusia 6 bulan sampai <18 tahun (Torreló et al., 2020)

PEMBAHASAN

Impetigo umumnya dianggap sebagai kondisi yang dapat sembuh dengan sendirinya, dan kemungkinan sembuh tanpa intervensi dalam jangka waktu hingga 4 minggu. Namun, lesi yang ada selama infeksi sangat menular dan berkontribusi pada kecacatan dan stigma sosial. Impetigo dapat menyebabkan infeksi sekunder dan dalam kasus yang jarang terjadi dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih serius. Saat ini, mupirocin topikal biasanya merupakan terapi lini pertama, sedangkan pasien dengan banyak lesi atau yang gagal merespon pengobatan topikal harus diobati dengan antibiotik oral, dengan pilihan termasuk dikloksasilin, amoksisilin / klavulanat dan sefalekssin (D’Cunha et al., 2018).

Mupirocin (asam pseudomonic A) adalah metabolit utama fermentasi *Pseudomonas fluorescens* yang bekerja dengan cara menghambat sintesis protein bakteri, dengan mengikat dengan enzim sintetase isoleucyl-tRNA, sehingga mencegah masuknya isoleusin ke dalam rantai protein. Ini sangat efektif melawan *S. aureus*, *S. pyogenes*

dan semua spesies streptokokus lainnya, kecuali kelompok D (Pereira, 2014). *S. pyogenes* biasanya merupakan patogen, dan terapi yang dianjurkan adalah penisilin benzathine (dosis tunggal intramuskular) atau trimetoprim plus sulfametoksazol. Dalam tinjauan Cochrane tahun 2012 tentang keefektifan intervensi untuk impetigo memeriksa hasil dari 24 uji coba kontrol acak dan didapatkan dua dari pengobatan topikal yang paling banyak digunakan untuk impetigo pada saat peninjauan adalah asam fusidat dan mupirocin, yang diidentifikasi sama efektifnya dalam mengurangi keparahan infeksi dan waktu pemulihan (D’Cunha et al., 2018; Koning et al., 2012). Namun kualitas penelitian saat itu bervariasi, dan sebagian besar penelitian dilakukan lebih dari satu dekade lalu, ketika prevalensi resistensi bakteri terhadap agen topikal mungkin berbeda (Williamson et al., 2017)

Penggunaan antibiotik oral, biasanya disediakan untuk kasus impetigo sedang atau berat, atau ketika resistensi terhadap pengobatan topikal telah ditemukan. Efektivitas antibiotik oral diidentifikasi lebih rendah jika dibandingkan dengan pengobatan topikal menggunakan asam fusidat atau mupirocin. Sedangkan retapamulin (Altabax, GlaxoSmithKline; antibiotik kelas pleuromutilin) salep 1% adalah antibiotik topikal lain yang terdaftar untuk digunakan pada anak-anak yang berusia lebih dari 9 bulan dan orang dewasa dengan impetigo yang disebabkan oleh *S. aureus* dan *S. pyogenes* yang rentan terhadap methicillins. Retapamulin memiliki kemanjuran yang mirip dengan asam fusidat. Tindakan bakteriostatiknya mirip dengan makrolida dan klindamisin. Karena cara kerjanya yang unik, resistensi obat terhadap retapamulin dianggap tidak mungkin (D’Cunha et al., 2018)

Oleh karena itu, pengobatan topikal lebih disukai untuk impetigo lokal dan tidak rumit dan lebih efektif daripada plasebo. Pengobatan topikal juga telah terbukti sama atau lebih efektif daripada terapi oral, dengan terapi oral yang disediakan untuk wabah yang menyerang beberapa

individu atau ketika penggunaan terapi topikal tidak praktis (yaitu, untuk infeksi yang lebih umum atau berat). Namun tingkat resistensi terhadap antibiotik topikal yang umum digunakan seperti mupirocin saat ini meningkat, dan tingkat mupirocinresistant, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dilaporkan berkisar dari 31% hingga 81%, yang telah menjadi perhatian utama di Amerika Serikat dan seluruh dunia. Peningkatan resistensi antibiotik terutama menjadi perhatian pasien yang datang dengan penyakit yang ditangani secara empiris seperti impetigo, karena pasien ini sering diobati tanpa kultur dan hasil sensitivitas untuk memandu perawatan atau tatalaksana yang tepat (Antonov et al., 2015; Rosen et al., 2018)

Meningkatnya jumlah patogen Gram-positif, terutama *S. aureus*, telah menjadi resisten terhadap antimikroba topikal terkemuka yang digunakan dalam praktik klinis. Misalnya, resistensi terhadap mupirocin telah dilaporkan untuk stafilokokus di sejumlah Negara. Demikian pula, tingkat resistensi yang signifikan dari *S. aureus* terhadap asam fusidat telah muncul di sejumlah negara dan ini berpotensi membatasi kemanjurannya secara keseluruhan. Selain itu, beberapa strain *S. aureus* juga resisten terhadap methicillin dan infeksi yang disebabkan oleh MRSA menjadi perhatian utama di seluruh dunia. Agen antibakteri baru dengan cara kerja yang berbeda terhadap obat saat ini dan dengan aktivitas melawan strain yang resisten jelas diinginkan. Retapamulin, pleuromutilin yang menghambat fase perpanjangan sintesis protein bakteri, adalah salah satu antibakteri topikal baru yang telah terbukti menghasilkan tingkat penyembuhan klinis dan mikrobiologis yang tinggi pada impetigo dan sangat baik melawan sejumlah kecil strain resisten (Oranje et al., 2007). Sementara itu, ozenoxacin adalah kuinolon nonfluorinasi baru yang juga telah terbukti memiliki aktivitas bakteristatik dan bakterisida yang kuat terhadap patogen Gram-positif yang paling sering terkait dengan infeksi kulit dan jaringan lunak (Groppe et al., 2014).

Ozenoxacin bersifat bakterisidal terhadap banyak organisme Gram-positif, termasuk *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA), MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE), dan *Streptococcus pyogenes* baik secara in vitro maupun dalam uji klinis yang mengevaluasi kemanjurannya dalam pengobatan impetigo. Ozenoxacin telah ditunjukkan memiliki aktivitas Gram-negatif aerobik, meskipun data konsentrasi hambat minimal (*minimal inhibitory concentration/MIC*) 90 menunjukkan inferioritas terhadap kuinolon berfluorinasi lain. MIC90 ozenoxacin untuk *Pseudomonas aeruginosa* kira-kira dua kali lipat dari levofloxacin. Kebanyakan kuinolon mengikat secara ireversibel ke topoisomerase II (DNA gyrase) atau topoisomerase IV, sehingga menghambat replikasi DNA terjadi dan biasanya mengakibatkan kematian sel bakteri yang cepat. Ozenoxacin menampilkan MIC90 yang jauh lebih rendah untuk organisme gram positif daripada kuinolon lain, sebagai hasil dari peningkatan afinitas pengikatan untuk DNA gyrase dan topoisomerase IV (Wren et al., 2018). Secara khusus, Yamakawa et al (2002) menemukan 2 hingga lebih dari 16.000 kali lipat perbedaan nilai MIC90 ozenoxacin untuk organisme Gram-positif dibandingkan dengan levofloxacin, nadifloxacin, ofloxacin, klindamisin, eritromisin, dan gentamisin (Yamakawa et al., 2002).

Resistensi bakteri terhadap ozenoxacin mengikuti mekanisme yang mirip dengan kuinolon lain, yaitu (1) mutasi di daerah penentu resistensi kuinolon yang mengakibatkan hilangnya afinitas pengikatan, (2) pompa pembuangan aktif, dan (3) saluran porin bakteri yang dimodifikasi di Organisme Gram-negatif. Terlepas dari kesamaan mekanisme tersebut, ozenoxacin menampilkan data MIC90 yang lebih rendah dibandingkan dengan kuinolon lain selama studi resistensi in vitro (Karpiuk & Tyski, 2013; Wren et al., 2018). López et al (2013) menunjukkan MIC90 yang secara konsisten lebih rendah untuk ozenoxacin versus moxifloxacin, levofloxacin, dan

ciprofloxacin dalam MSSA, MRSA yang *susceptible* dan yang resisten terhadap kuinolon. Kemudian, ozenoxacin tampaknya tidak terpengaruh oleh efek pompa eflux tertentu yang biasanya menimbulkan resistensi terhadap kuinolon lain karena MIC90 tetap sama ketika diberikan pada pretreatment bakteri dan posttreatment dengan inhibitor eflux (López et al., 2013). Ozenoxacin juga tidak menunjukkan pembentukan metabolit ketika terpapar enzim kulit normal dalam penelitian in vitro. Karena kurangnya penyerapan sistemik dan metabolisme kulit, distribusi, metabolisme sistemik, dan eliminasi adalah nonfaktor untuk ozenoxacin. Sampai saat ini, tidak didapatkan interaksi obat dengan ozenoxacin, yang kemungkinan karena kurangnya penyerapan sistemik (Wren et al., 2018)

Masih terdapat beberapa kesenjangan pengetahuan tentang pengobatan topikal yang paling tepat untuk impetigo. Salah satunya, bahwa impetigo umumnya dianggap sebagai kondisi yang sembuh sendiri. Dengan demikian, yang perlu dipertimbangkan oleh praktisi dalam meresepkan antibiotik topikal untuk impetigo antara lain menggunakan durasi terapi yang sesingkat mungkin dan selalu mengevaluasi pola resistensi lokal (Williamson et al., 2017)

SIMPULAN

Impetigo telah menyebabkan beban penyakit yang signifikan secara global. Intervensi antibiotik saat ini untuk impetigo relatif efektif, namun pola resistensi bakteri terus berubah. Asam fusidat dan mupirocin yang digunakan secara luas untuk mengobati impetigo, diamati telah terjadi resistensi terhadap agen antibakteri ini dan mungkin meningkat sehingga identifikasi terapi topikal yang efektif untuk impetigo yang tidak meningkatkan resistensi bakteri sangat penting. Ozenoxacin, yang memiliki aktivitas antibakteri yang kuat melawan stafilokokus dan streptokokus, efek bakterisidal yang cepat dan potensi rendah untuk resisten, dapat menjadi

alternatif yang berguna untuk mengobati impetigo pada anak-anak dan remaja

DAFTAR PUSTAKA

Antonov NK, Garzon MC, Morel KD, Whittier S, Planet PJ, Lauren CT. High prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a pediatric population. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Mar 30;59(6):3350-6.

Bowen AC, Mahé A, Hay RJ, Andrews RM, Steer AC, Tong SY, Carapetis JR. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. *PloS one*. 2015 Aug 28;10(8):e0136789.

D'Cunha NM, Peterson GM, Baby KE, Thomas J. Impetigo: A need for new therapies in a world of increasing antimicrobial resistance. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017 Oct 23;43(1):150-3.

Gropper S, Albareda N, Chelius K, Kruger D, Mitha I, Vahed Y, Gani M, García-Alonso F, Ozenoxacin in Impetigo Trial Investigators Group. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo-and retapamulin-controlled clinical trial. *Future microbiology*. 2014 Sep;9(9):1013-23.

Hartman-Adams, H., Banvard, C., & Juckett, G. Impetigo: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2014. 90(4), 229–235. <https://doi.org/10.36290/der.2018.042>

Karpiuk I, Tyski S. Looking for the new preparations for antibacterial therapy III. New antimicrobial agents from the quinolones group in clinical trials. *Przegląd epidemiologiczny*. 2013 Jan 1;67(3):455-60.

Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, Berger M, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(1).

Loadsmen ME, Verheij TJ, van der Velden AW. Impetigo incidence and treatment: a retrospective study of Dutch routine primary care data. *Family practice*. 2019 Aug;36(4):410-6.

López Y, Tato M, Espinal P, Garcia-Alonso F, Gargallo-Viola D, Cantón R, Vila J. In vitro activity of ozenoxacin against quinolone-susceptible and quinolone-resistant Gram-positive bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013 Dec;57(12):6389-92.

Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, Todd G, Singh K, Scangarella N, Shawar R, Twynholm M. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology*. 2007;215(4):331-40.

Pereira LB. Impetigo-review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014 Apr;89(2):293-9.

Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, Alonso FG, Roth S, Zsolt I, Hebert AA. Efficacy and safety of ozenoxacin cream for treatment of adult and pediatric patients with impetigo: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*. 2018 Jul 1;154(7):806-13.

Torrelo A, Grimalt R, Masramon X, López NA, Zsolt I. Ozenoxacin, a new effective and safe topical treatment for impetigo in children and adolescents. *Dermatology*. 2020;236(3):199-207.

Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns. *Clinical microbiology reviews*. 2017 Jul;30(3):827-60.

Wren C, Bell E, Eiland LS. Ozenoxacin: A Novel Topical Quinolone for Impetigo. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018 Dec;52(12):1233-7.

Antonov NK, Garzon MC, Morel KD, Whittier S, Planet PJ, Lauren CT. High prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a pediatric

population. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Mar 30;59(6):3350-6.