- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:05:53

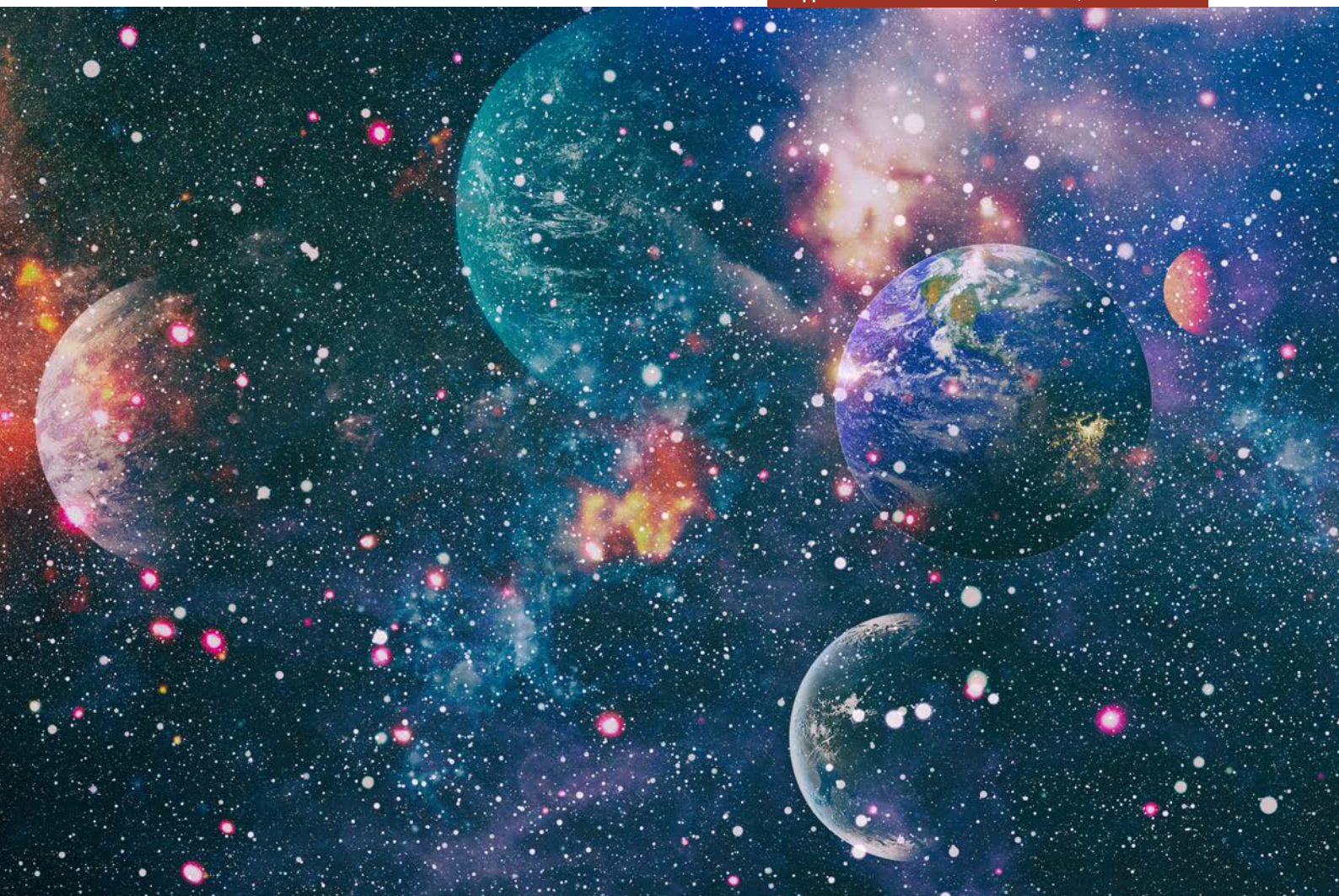
RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Recenti aggiornamenti sull'antibatterico clofoctolo

OLIVIERO SACCO, PIETRO SALVATI, GIOVANNI A. ROSSI

Il Pensiero Scientifico Editore

Supplemento al Volume 114, Numero 1, Gennaio 2023



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91, Sat, 12 Jul 2025, 05:05:53

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Il Pensiero Scientifico Editore

® I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo sono riservati per tutti i Paesi.
La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge.
Iscrizione al Registro della Stampa n. 16029 con ordinanza del Tribunale di Roma 5/9/1975.

Ufficio pubblicità e reprint:
Livia Costa
l.costa@pensiero.it
tel. 06.86282342

Maria Nardoianni
m.nardoianni@pensiero.it
tel. 06.86282337

Ufficio stampa:
Erica Sorelli
e.sorelli@pensiero.it
tel. 06.86282347

Abbonamenti:
Andrea De Fiore
andrea.defiore@pensiero.it
tel. 06.86282324

Amministrazione:
Luisa Cerquatti
l.cerquatti@pensiero.it
tel. 06.86282322

Impaginazione:
Giovanni C. Monaco
gc.monaco@gmail.com

Stampa:
Ti Printing
via delle Case Rosse 23
00131 Roma
dicembre 2022

In copertina:
La Terra e la Galassia di Maximusnd
iStock

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:05:53

Recenti Prog Med 2023; 114: S1-S5

Recenti aggiornamenti sull'antibatterico clofoctolo

OLIVIERO SACCO[1], PIETRO SALVATI[1], GIOVANNI A. ROSSI[1]

[1]Dipartimento di Pediatria, UOC di Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova.

Pervenuto il 15 novembre 2022.

Riassunto. Per il preoccupante crescente aumento della resistenza batterica agli antibiotici e della scarsa disponibilità di nuove molecole, appare quanto mai indicato utilizzare farmaci di non recente sintesi, ma ancora attivi. Il clofoctolo è un chemioterapico di sintesi con un meccanismo d'azione differente, rispetto agli altri antibatterici attualmente disponibili. Riducendo l'ATP intracellulare, il clofoctolo inibisce la sintesi dei peptidoglicani della membrana citoplasmatica batterica, inducendo l'arresto della sintesi della parete cellulare, caratterizzando quindi la molecola come un "membrane-acting agent". Più recentemente è stato però dimostrato che il clofoctolo è anche in grado di indurre l'apoptosi, inibendo la traslazione di proteine endocellulari. Una importante proprietà del clofoctolo è la rapidità dell'effetto antimicrobico, che permette la completa eradicazione del patogeno e rende poco probabile lo sviluppo di resistenze. Somministrato per via rettale, il farmaco si accumula rapidamente nei tessuti. La maggioranza degli studi clinici condotti sul clofoctolo riguarda il trattamento di affezioni respiratorie nel bambino. Il farmaco sembra essere più attivo nelle infezioni delle alte vie respiratorie. La tollerabilità si è dimostrata essere buona, con una bassa incidenza di effetti collaterali.

Parole chiave. Antibiotico-resistenza, antibiotici, infezioni respiratorie, membrana batterica, somministrazione rettale.

Recent updates on the antibacterial clofoctol.

Summary. Due to the worry growing increase in bacterial antibiotic resistance and the scanty availability of new antibiotics, it is highly recommended to use not recently synthesized, but still active molecules. Clofoctol is a synthetic chemotherapeutic agent with a different mechanism of action, as compared with the other antibacterial molecules currently available. By reducing intracellular ATP, clofoctol inhibits the synthesis of bacterial cytoplasmic membrane peptidoglycans, inducing the arrest of cell wall synthesis, thus characterizing the molecule as a "membrane-acting agent". More recently, however, it has been shown that clofoctol is also able to induce apoptosis by inhibiting the translation of intracellular proteins. An important property of clofoctol is the rapidity of the antimicrobial effect, which allows the complete eradication of the pathogen and makes the development of resistance unlikely. Administered rectally, the drug rapidly accumulates in the tissues. Most of the clinical studies conducted on clofoctol concern the treatment of respiratory diseases in children. The drug appears to be more active in upper rather than in lower respiratory tract infections. Tolerability was reported to be good, with a low incidence of side effects.

Key words. Antibiotic resistance, antibiotics, bacterial wall, rectal administration, respiratory infections.

Introduzione

Il clofoctolo [2-(2, 4-dichlorobenzil)-4-(tetrametil-1, 1, 3, 3-butil) benzene] è un chemioterapico di sintesi derivato dal fenolo, con un nucleo fortemente idrofobico. La sua struttura e il suo meccanismo d'azione sono diversi rispetto agli altri antibatterici attualmente disponibili per uso clinico e, a differenza di quanto riscontrato per altri derivati fenolici, la sua tossicità è trascurabile[1]. Il farmaco è stato sviluppato negli anni '70 in Francia e introdotto nei primi anni '80 in Italia dove è prescritto, soprattutto in pediatria, come farmaco di primo impiego nelle infezioni lievi delle vie aeree superiori. Somministrato per via rettale, viene assorbito rapidamente dalla mucosa e, attraverso la circolazione sanguigna, si accumula nei tessuti, raggiungendo concentrazioni maggiori di quelle plasmatiche[2]. Come vedremo, una caratteristica del clofoctolo è la rapidità dell'effetto antimicrobico che permette la completa eradicazione del patogeno e rende poco probabile lo sviluppo di resistenze[1,2]. Il continuo aumento dell'antibiotico-resistenza batterica e la scarsa disponibilità di nuovi antibiotici rende particolarmente utile la rivalutazione di molecole di non recente sintesi ma che, come il clofoctolo, risultano essere ancora estremamente attive contro i più comuni patogeni respiratori e che, per la loro tollerabilità e sicurezza, possono essere prescritte per trattamenti domiciliari.

Meccanismo d'azione

I primi studi sul meccanismo d'azione del clofoctolo hanno dimostrato che il farmaco riesce ad alterare il

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:05:53

metabolismo energetico dei batteri riducendo l'adenosin trifosfato (ATP) intracellulare e aumentando l'adenosin difosfato (ADP) (figura 1A)[3]. Attraverso questo meccanismo, il clofoctolo inibisce la sintesi dei peptidoglicani nella membrana citoplasmatica dei batteri, inducendo l'arresto della replicazione della parete cellulare. Inoltre, grazie alla natura idrofobica della molecola, il farmaco incrementa la permeabilità della membrana batterica, alterandone la funzione di barriera e quindi l'integrità della composizione citoplasmatica (figura 1B)[4]. Il clofoctolo è stato pertanto considerato un "membrane-acting agent"[3,4]. Studi più recenti *in vitro* su cellule neoplastiche hanno però dimostrato che il clofloctolo è anche in grado di inibire la traslazione di proteine endocellulari quando l'omeostasi proteica è alterata, inducendo la morte cellulare programmata (apoptosi) (figura 1C)[5-7]. L'effetto sulla anomala traslazione proteica è legato alla capacità del farmaco di indurre un potente stress del reticolo endoplasmatico, la struttura preposta a indurre il ripiegamento molecolare delle proteine, per far loro acquisire la struttura tridimensionale prima di essere secrete. L'accumulo di proteine mal ripiegate comporta l'interruzione della sintesi proteica e la morte cellulare programmata[6]. L'osservazione che il clofoctolo riesca a inibire la anomala traslazione di proteine endocellulari ha indotto i ricercatori dell'Istituto Pasteur di Lille (Francia) a valutare se, attraverso questo meccanismo, la molecola potesse anche interferire con la replicazione del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nella sindrome respiratoria acuta grave indotta da questo agente patogeno[8]. In colture di cellule epiteliali Vero-81 e Calu-3, esposte a clofoctolo e successivamente infettate con SARS-CoV-2, si è osservata un'inibizione della propagazione del virus indotta dal blocco della replicazione virale tramite attivazione della "unfolded protein response pathway"[8].

Attività antibatterica

Il clofoctolo è un farmaco che, nella pratica clinica, viene somministrato esclusivamente per via rettale sotto forma di supposte. La via rettale può essere considerata una buona alternativa alla somministrazione orale per la popolazione pediatrica in quanto queste forme farmaceutiche, non dovendo essere ingerite, non hanno il problema di dover mascherare un gusto non gradito[9]. Le supposte presentano il vantaggio di poter essere somministrate anche in emergenza, specie nei bambini poco collaboranti e/o che presentano nausea e vomito. Il clofoctolo dimostra di possedere un'azione prevalentemente battericida su diversi germi Gram-positivi, in particolare sullo *Streptococcus pyogenes* e sullo *Streptococcus pneumoniae*, ma anche sul *Corynebacterium* spp e sullo *Propionibacterium acnes* (figura 2A). L'efficacia dell'attività antibatterica è dovuta alla forte affinità di legame che questi germi possiedono nei confronti della molecola[10-12]. L'azione sui Gram-negativi si esplica su poche specie batteriche, come lo *Haemophilus influenzae*, la *Bordetella* spp. e la *Neisseria meningitidis,* che rappresentano comunque i più importanti e frequenti patogeni respiratori in questo gruppo (figura 2B)[10-15]. Infine, il clofoctolo dimostra di essere attivo su alcuni ceppi batterici resistenti, come lo *Staphylococcus aureus* (ceppi ATCC 11632, ATCC 23 13 301, ATCC 27 660, CIP 64 54) e lo *Streptococcus faecalis* (ceppo ATCC 14 508) (figura 2C)[1], e più recentemente è stata

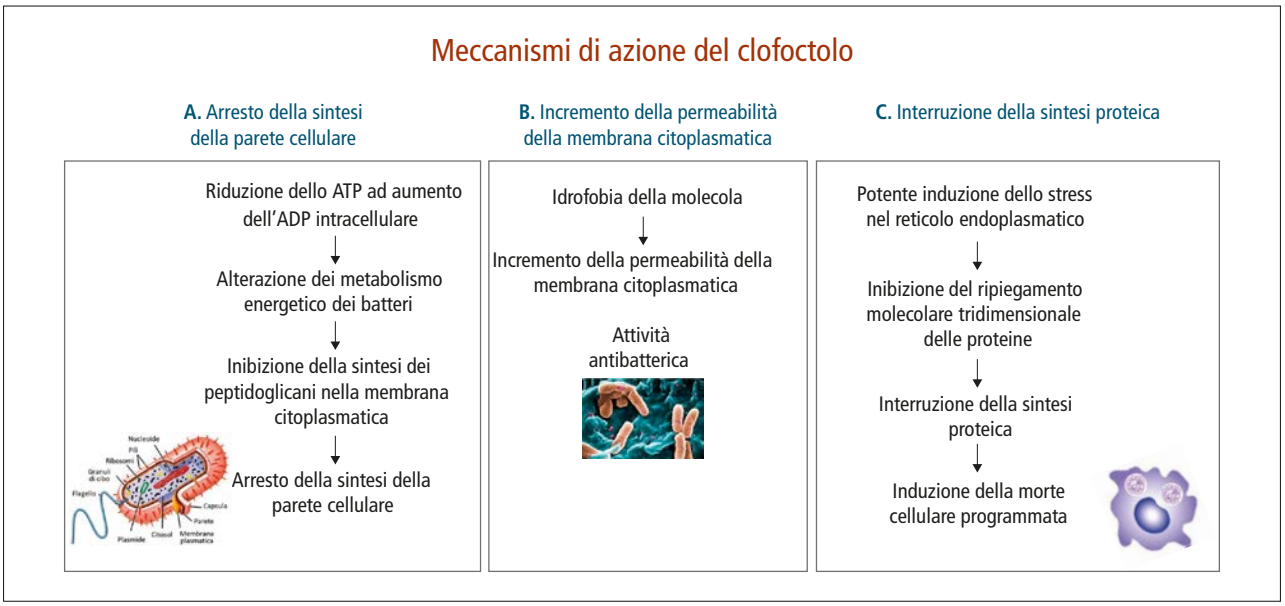
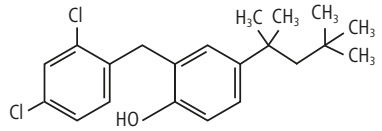


Figura 1. I meccanismi di azione del clofoctolo che ne caratterizzano l'effetto antimicrobico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:05:53



A. Attività antibatterica *in vitro* del clofoctolo nei confronti dei germi Gram-positivi

Ceppo	MIC	MCB
Staphylococcus aureus ceppo London	0,3	2
Staphylococcus aureus ATCC 6538P	3	7
Streptococcus pyogenes CIP 56-41	1	3
Streptococcus pyogenes CIP A241	1	2
Streptococcus fecalis CIP 53-142	5	8
Streptococcus pneumoniae la209	2	3
Corynebacterium difteriae CIP A102	3	5
Listeria monocitogenes (Biolab)	1,5	6,2

B. Attività antibatterica *in vitro* del clofoctolo nei confronti dei germi Gram-negativi

Ceppo	MIC	MCB
Haemophilus influenzae (Biolab)	6,2	12,5
Neisseria gonorrhoeae CIP A52	1	6,2
Neisseria catharralis la987	1	5
Neisseria meningitidis ATCCC 13 077	0,7	1,5
Neisseria meningitidis ATCCC 13 090	0,7	3
Neisseria meningitidis Brazil	0,7	3
Neisseria meningitidis ATCCC 13 113	3	12,5

C. Attività antibatterica *in vitro* del clofoctolo su alcuni ceppi resistenti ad altri antibiotici

Ceppo	Resistenza	MIC clofoctolo
Staphylococcus aureus		
ATCC 11632 CIP 64 54	penicillina	3 2
ATCC 27 13 301	penicillina tetracicline streptomicina eritromicina	4
ATCC 27 660	penicillina streptomicina	2
Streptococcus fecalis ATCC 14 508	tetracicline eritromicina	5

Figura 2. Attività antibatterica del clofoctolo.
Legenda: MIC= minima concentrazione inibente; MCB= minima concentrazione batteriostatica.
Modificato da: De Martini et al.[1].

documentata anche un'elevata attività nei confronti dell'*Escherichia coli* uropatogenico[16]. Il clofoctolo non presenta attività su *Enterobacteriaceae* e su batteri Gram-negativi non fermentanti, in quanto non possiede la capacità di penetrare la membrana esterna di questi germi[1]. La dimostrazione che il farmaco sia attivo nei confronti di ceppi di *Streptococcus pneumoniae* suscettibili, ma anche a quelli resistenti alla penicillina, e nei confronti di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillina-suscettibili, ma anche resistenti[17], lo rende potenzialmente utile nel trattamento delle infezioni batteriche delle alte vie respiratorie[7,18,19]. L'efficacia del clofoctolo nel trattamento delle infezioni respiratorie è anche dovuta alla sua capacità di essere ben assorbito a livello rettale e di concentrarsi nelle vie aeree. Questa caratteristica è stata dimostrata da uno studio che ha coinvolto 34 pazienti sottoposti a resezione polmonare per cancro del polmone. In questi pazienti i campioni di plasma e il tessuto polmonare erano stati prelevati dopo la somministrazione di clofoctolo come supposta rettale[20]. Si è così potuto osservare che l'emivita e le concentrazioni del farmaco erano molto superiori nel polmone, rispetto al plasma. Quando misurati 30, 90 e 180 minuti dopo la somministrazione rettale, i rapporti tessuto/plasma erano rispettivamente uguali a 0,85±0,06, 3,82±0,21 e 6,19±0,63[20]. Un'altra proprietà peculiare del clofoctolo è la velocità dell'effetto antimicrobico, che è simile a quella dei preparati antisettici. Questa cartteristica permette la rapida e completa eradicazione del patogeno, rendendo così poco probabile lo sviluppo di antibiotico-resistenza[21]. Il problema della resistenza microbica ai farmaci da parte di germi patogeni, anche comuni, è una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica, per la globalità della dimensione e la allarmante entità[22]. L'uso inappropriato di antibiotici per il trattamento ambulatoriale delle infezioni acute delle vie respiratorie, che negli Stati Uniti rappresenta quasi la metà delle prescrizioni totali di questi farmaci, contribuisce pesantemente a favorire la resistenza microbica[23,24]. Questo problema, associato alla scarsa disponibilità di nuovi antibiotici, rende attuale la rivalutazione di molecole di non recente sintesi che, come il clofoctolo, associano efficacia a sicurezza di impiego. L'ipotesi che, anche per il peculiare meccanismo d'azione, il clofoctolo possa contrastare l'insorgenza di resistenza microbica è stata confermata da uno studio che ha dimostrato come la sua attività nei confronti di comuni patogeni respiratori non si modifica nel tempo[21]. Confrontando infatti la concentrazione minima inibente (minimum inhibitory concentration - MIC) e la concentrazione minima batteriostatica (minimum inhibitory bacteriostatic concentration - MCB), si è osservato come l'attività del clofoctolo fosse simile nei confronti di patogeni respiratori isolati da pazienti, rispettivamente negli anni 1990-1995 e 2017-2018[21]. In questo studio, risultati analoghi sono stati ottenuti valutando l'attività antimicrobica dell'amoxicillina, mentre un aumento della MIC è stato osservato nelle colture più recenti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:05:53

esposte a eritromicina. La netta perdita di antibiotico-sensibilità nei confronti di eritromicina, dimostrata in questo studio, conferma l'incremento della resistenza a tutti i macrolidi, evidenziata da studi epidemiologici, che è dovuto al marcato impiego inappropriato dei macrolidi[25-27]. Infine, confrontando *in vitro* e *in vivo* le attività farmacocinetiche/farmacodinamiche (PK/PD) del clofoctolo, è stato possibile dimostrare che il rapporto area sotto la curva (AUC)/MIC è un parametro che ben correla con la efficacia clinica del farmaco[17,21].

Studi clinici

La maggioranza degli studi clinici condotti sul clofoctolo riguarda il trattamento di affezioni respiratorie nel bambino. Il farmaco sembra essere più attivo nelle infezioni delle alte vie respiratorie e risulta essere ben tollerato[18,19]. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati la diarrea e le eruzioni eritematose cutanee locali pruriginose, ma sono stati segnalati anche rash maculopapulari[18,19]. In una rassegna pubblicata nel 1999 sono stati considerati vari studi, fra i quali uno effettuato su una popolazione di 400 bambini e di 556 adulti[1]. Nei bambini, di età compresa tra pochi mesi e 10-12 anni, il clofoctolo veniva sempre somministrato per via rettale con supposte il cui dosaggio era, nella quasi totalità dei casi, di 40 mg/kg. Il clofoctolo ha dimostrato una migliore attività nelle affezioni delle prime vie aeree, rispetto a quelle delle basse vie. In un altro studio, effettuato in Francia[28], sono stati valutati i dati clinici relativi a 48 bambini: 32 con affezioni delle alte vie e 16 con affezioni delle basse vie respiratorie. I risultati hanno dimostrato che il farmaco possiede un'efficacia del 100% nel primo gruppo e dell'80% nel secondo. Risultati simili vengono riferiti nello studio di Pierson[29]: nelle affezioni del tratto respiratorio superiore si è avuta risposta positiva nel 100% dei casi, mentre nelle affezioni del tratto respiratorio inferiore, la risposta è stata del 58%. In tutti i pazienti osservati, la tollerabilità locale e generale del farmaco è stata eccellente. In rari casi sono stati riportati segni di anite o proctite, regrediti con la sospensione del farmaco. Anche negli adulti il clofoctolo si dimostra di essere maggiormente attivo nelle infezioni delle vie aeree superiori, rispetto a quelle inferiori. In ogni studio riportato nella rassegna pubblicata nel 1999[1], il clofoctolo era stato somministrato per via rettale, a una dose costante di 1.500 mg al dì, in due somministrazioni. L'età dei pazienti variava da 18 a 70 anni, con un'età media di 50-56 anni. La tollerabilità si è dimostrata buona, con una bassa incidenza di effetti collaterali di lieve o media intensità, rappresentati da diarrea, gastralgie, bruciore ano-rettale. Un ulteriore vasto studio effettuato in Francia[30] ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del clofoctolo nelle infezioni respiratorie in 4.022 pazienti: 2/3 con una età compresa tra 1 e 12 anni e 1/3 rappresentato da adolescenti e adulti. Sono stati esclusi pazienti con otite purulenta, faringotonsillite streptococcica, bronchiti purulente e polmoniti. Il farmaco veniva somministrato in supposte, alla dose di 100 o 200 mg mattino e sera nei bambini e di 750 mg mattino e sera negli adulti e la durata del trattamento variava da 4 a 10 giorni. Le infezioni erano localizzate a livello delle alte vie respiratorie e a livello tracheo-bronchiale, rispettivamente nel 78,8% e nel 21,2% dei casi. I risultati hanno mostrato una risposta soddisfacente al trattamento nel 81,8% dei casi. La tollerabilità è stata giudicata buona nel 90% dei pazienti e i rari effetti collaterali riportati sono stati irritazione rettale e aumento del transito intestinale. In un solo caso compariva diarrea. Le principali caratteristiche del clofoctolo, riassunte nella tabella 1, giustificano ampiamente una rivalutazione di questa molecola.

Conclusioni

Le infezioni delle vie respiratorie riconoscono nella maggior parte dei casi un'eziologia virale, ma forme con eziologia mista o nelle quali si riscontra una sovra-infezione batterica sono relativamente frequenti[31]. In questi casi, la flora patogena coinvolta è quasi sempre di tipo Gram-positivo mentre, tra i Gram-negativi, di una certa importanza sono le infezioni indotte dall'*Haemphilus influenzae*. L'impiego empirico degli antibiotici in questi casi è sempre controverso, per il rischio di inappropiatezza terapeutica

Tabella 1. Le principali caratteristiche del clofoctolo.

Peculiarità e sicurezza	Efficacia	Farmacocinetica
■ Meccanismo d'azione diverso dagli altri antibatterici	■ Efficacia nel trattamento delle affezioni delle alte vie respiratorie	■ Rapido assorbimento dalla mucosa rettale
■ Rapidità dell'effetto antimicrobico	■ Ampio spettro d'azione, specialmente sui Gram-positivi	■ Accumulo nei tessuti con concentrazioni maggiori di quelle plasmatiche
■ Alta tollerabilità e sicurezza	■ Scarsa probabilità di indurre resistenza microbica	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:05:53

e, non meno importante, per la selezione di batteri resistenti. Per il suo ampio spettro antibatterico, per la rapidità di azione, per la riduzione del rischio di insorgenza di resistenza e per la buona tollerabilità, il clofoloctolo può rappresentare una valida opzione alternativa alla terapia antibiotica "tradizionale". Dai dati della letteratura si evince che il farmaco dovrebbe essere soprattutto utilizzato nelle affezioni delle prime vie respiratorie, dove concordemente si ottengono buoni risultati.

Conflitto di interessi: G.A.R. ha avuti fonti di finanziamento e rapporti con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario (intesi come supporti per ricerche o consulenze scientifiche): OM Pharma, Ethos, AbbVie, Noos. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. De Martini G, Dugnani S, Scaglione F. Clofoctolo: caratteristiche microbiologiche, farmacologiche e cliniche della molecola. Farmaci 1999; 23: 202-8.
2. Alessandrì MG, Ducci M, Scalori V, et al. The pharmacokinetic profile of clofoctol in rat plasma and tissues after oral and rectal administration. Drugs Exp Clin Res 1986; 12: 343-7.
3. Yablonsky F, Simonnet G. Action of clofoctol on bacterial cell wall synthesis. J Pharmacol 1982; 13: 515-24.
4. Yablonsky F. Alteration of membrane permeability in Bacillus subtilis by clofoctol. J Gen Microbiol 1983; 129: 1089-95.
5. Wang M, Shim JS, Li RJ, et al. Identification of an old antibiotic clofoctol as a novel activator of unfolded protein response pathways and an inhibitor of prostate cancer. Br J Pharmacol 2014; 171: 4478-89.
6. Hu Y, Zhang M, Tian N, et al. The antibiotic clofoctol suppresses glioma stem cell proliferation by activating KLF13. J Clin Invest 2019; 129: 3072-85.
7. Bailly C, Vergoten G. A new horizon for the old antibacterial drug clofoctol. Drug Discovery Today 2021; 26: 1302-10.
8. Belouzard S, Machelart A, Sencio V, et al. Clofoctol inhibits SARS-CoV-2 replication and reduces lung pathology in mice. PLoS Pathog 2022; 18: e1010498.
9. Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. Adv Drug Deliv Rev 2014; 73: 34-49.
10. Simonnet F, Simonnet G, Combe J. Action of clofoctol on gram positive bacteria. J Pharmacol (Paris) 1979; 10: 303-14.
11. Combe J, Simonnet F, Yablonsky F, Simonnet G. Fixation du clofoctol par les bactéries [Clofoctol binding by the bacteria]. J Pharmacol 1980; 11: 411-25.
12. del Tacca M, Ducci M, Soldani G, Boldrini A, Fantoni M, Bertelli A. The pharmacokinetics of clofoctol in healthy neonates and adults studied by an original HPLC technique. Biol Res Pregnancy Perinatol 1983; 4: 166-8.
13. Amgar A, Lemoine J. Activity of clofoctol on bacteria resistant to various antibiotics: study on clofoctol resistance. Drugs Exp Clin Res 1983; 9: 441-5.
14. Buogo A. New information on the antibacterial activity of clofoctol. Drugs Exp Clin Res 1984; 10: 321-4.
15. Alessandri MG, Ducci M, Scalori V, et al. The pharmacokinetic profile of clofoctol in rat plasma and tissues after oral and rectal administration. Drugs Exp Clin Res 1986; 12: 343-7.
16. Niu H, Yee R, Cui P, et al. Identification and ranking of clinical compounds with activity against log-phase growing uropathogenic Escherichia coli. Curr Drug Discov Technol 2020; 17: 191-6.
17. Scaglione F, Dugnani S, Lucini V, Pannacci M, Paraboni L. In vitro and in vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic activity of clofoctol. J Chemother 2012; 24: 201-6.
18. Ghilardi PL, Casani A. Treatment of ear, nose and throat infections with clofoctol. Drugs Exp Clin Res 1985; 11: 815-8.
19. Danesi R Del Tacca M. Clinical study on the efficacy of clofoctol in the treatment of infectious respiratory diseases. Int J Clin Pharmacol Res 1985; 5: 175-9.
20. Del Tacca M, Danesi R, Senesi S, Gasperini M, Mussi A, Angeletti CA. Penetration of clofoctol into human lung. J Antimicrob Chemother 1987; 19: 679-83.
21. Scaglione F, Lucinia V, Dugnania S, Pani A. Comparative emergence of resistance to clofoctol, erythromycin, and amoxicillin against community-acquired bacterial respiratory tract pathogens in Italy. Chemotherapy 2018; 63: 330-7.
22. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl 6): 2-8.
23. Milani RV, Wilt JK, Entwisle J, Hand J, Cazabon P, Bohan JG. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports. BMJ Open Qual 2019; 8: e000351.
24. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. JAMA 2009; 302: 758-66.
25. Doern GV. Optimizing the management of community-acquired respiratory tract infections in the age of antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 821-35.
26. Cao B, Qu JX, Yin YD, Eldere JV. Overview of antimicrobial options for Mycoplasma pneumoniae pneumonia: focus on macrolide resistance. Clin Respir J 2017; 11: 419-29.
27. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol 2016; 6: 98.
28. Lafargues G. Le clocoftol dans le traitmement des infections respiratoires et ORL du jeune enfant. Sciences Médicales 1977; 42: 391-5.
29. Pierson M. Etude de efficacité du clocoftol (Octofène suppositoires) dans la pathologie infectieuse des voie aériennes chez l'enfant. Est Médecine 1982; 23: 269.
30. Archivio Laboratoire DEBAT. Ref, Oct 9621 CL 9801.1998.
31. Brealey JC, Sly PD, Young PR, Chappell KJ. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. FEMS Microbiol Lett 2015; 362: fnv062.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Giovanni A. Rossi
Dipartimento di Pediatria
IRCCS Istituto Giannina Gaslini
Via Gerolamo Gaslini 5
16147 Genova
E-mail: giovannirossi@gaslini.org