

82
Dott. MARIO STEFANINI

MancB73/ 55
G1.



LA STREPTOMICINA

Estratto da «CLINICA NUOVA»
Settembre 1946 A. II - N. 9

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE
DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE
ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458



La scoperta di Waksman che la cultura di alcuni ceppi di *Streptomyces griseus* permetteva di ottenere un antibiotico attivo contro molti germi gramnegativi destò all'inizio molte speranze di applicazioni cliniche a condizioni morbose la cui prognosi e terapia non era stata affatto modificata dall'introduzione della penicillina. I successivi studi che hanno precisato la estensione e l'intensità dell'azione antibatterica della S. e le osservazioni cliniche sulla sua tossicità e le sue possibilità terapeutiche che hanno notevolmente attutito l'iniziale ottimismo. Tuttavia lo studio sperimentale e clinico della S. ha permesso di cogliere molti lati interessanti del problema degli antibiotici presentando problemi nuovi che non erano stati sollevati dalle applicazioni della penicillina.

Della S. che è attualmente preparata per uso commerciale da molte case americane si conosce la struttura e la formula chimica (per idrolisi acida si ottengono streptidina, n-metilglucosamina e 1-3 di guanito 24-56 tetraidrossicicloesano) (1). I suoi sali comunemente impiegati in terapia (cloridrato e solfato) vengono preparati allo stato cristallino e sono assai stabili a temperature inferiori ai 15°C., mentre le loro soluzioni devono essere impiegate entro le 24 h, e vanno preservate in ghiacciaia. L'isolamento del prodotto in cultura pura ha permesso di sostituire al primitivo dosaggio in unità stabilito da Waksman, il dosaggio in peso essendo 1 gm. di sale corrispondente ad 1.000.000 di unità.

Come si vede dalla tavola (2) l'attività dell'antibiotico si esplica in vitro contro alcuni germi grampositivi con attività nettamente inferiore a quella della penicillina e contro moltissimi germi gramnegativi elettivamente.

Ma l'efficacia della S. in vitro è estremamente variabile. Non soltanto tra specie e specie, ma anche tra individui della stessa specie esistono fortissime differenze nella sensibilità (3). La conseguenza pratica immediata è che mentre quando si impiega la terapia penicillinica anche in assenza di dati di laboratorio concernenti la sensibilità del germe si può, con una certa sicurezza attenersi alla dose massima nota come inibitrice del germe isolato, nel caso della S. la misura della sensibilità in vitro del germe patogeno è assolutamente indispensabile anche perchè se si adoperano anche per brevissimo periodo di tempo dosi insufficienti ad esercitare pienamente

TAVOLA I.

Schema di terapia con S. in diverse condizioni morbose (1).

Malattia	Dose giornaliera gm.	N. giorni di cura	Dose totale gm.
Infezioni delle vie urinarie da germi gramneg.	1,0-3,0	5-10	5-30
Tularemia	0,5-1,0	5-7	3-7
Batteriemia da germi gn.	2,0-4,0	5-10	10-40
Meningite da hemophilus influenzae	0,5-1,0 intramusc. 2,025-0,5 intrarac.	5-7 7-8	3-7 0,35
Tifo addominale	3,0-5,0	10-14	30-70
Brucellosi	4,0-5,0	10-14	40-70
Peritoniti da germi gn.	2,0-4,0	5-10	10-40
Salmonellosi	3,0-5,0	10-14	30-70
Colangiti da germi gn.	2,0-4,0	5-10	10-40

l'azione antibatterica, il germe sviluppa con estrema rapidità un potere di resistenza che annulla praticamente il risultato di una ulteriore sufficiente terapia. Ed anche la determinazione della sensibilità del germe in vitro alla S. non assicura l'esito favorevole della terapia giacchè è noto che in vivo sono necessarie dosi da 4 ad 8 volte superiori a quelle che si determinano come inibitrici negli studi in vitro.

Lo studio dell'assorbimento (6) ha rivelato alcune particolarità che, mentre permettono di adoperare con successo la sostanza in alcuni casi, ne escludono utili applicazioni. Dal circolo la S. passa in forte concentrazione nell'urina ed in buona concentrazione nella bile. Somministrata per via orale non viene nè distrutta nè inattivata, ma neppure assorbita. Questa proprietà che ne preclude assolutamente l'uso per via orale, è stata da alcuni AA. utilizzata, senza alcun successo, per tentarne l'applicazione nella terapia di casi di colite ulcerosa criptogenetica e di dissenteria bacillare cronica.

Iniettata nel rachide vi permane a lungo in alte concentrazioni.

Quello che rappresenta forse il maggiore ostacolo all'uso terapeutico della S. è la sua evidente tossicità (4-5). L'iniezione può essere seguita da inconvenienti immediati non gravi quali rossore e dolore nel sito. I primi preparati di S. non sufficientemente purificati causavano, specialmente in dosi singole molto elevate od iniettate rapidamente per via endovenosa incidenti gravi (aritmia respiratoria, dispnea, paresi temporanee, collasso cir-

(1) Keefer C. S., J.A.M.A., 132, 70, 1946.

TAVOLA II.

Sensibilità di svariati germi e miceti alla streptomicina in vitro (la concentrazione è in γ per cmc.) (2).

Gramnegativi.

<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,5 (sino a 64 per alcuni ceppi)
<i>Bacillus anthracis</i>	0,375
<i>Brucella abortus</i>	0,5 (sino a 3,75)
<i>Brucella melitensis</i>	0,5
<i>Brucella abortus suis</i>	0,5
<i>Eberthella typhi</i>	1,0 (37,5)
<i>Erysipelothrix muriseptica</i>	2,5
<i>Escherichia coli</i>	0,3 (sino a 3,75, per alcuni sino a 500-50.000 per alcuni ceppi)
<i>Escherichia communior</i>	1,0-4,0
<i>Hemophilus influenzae</i>	1,56 (5,0)
<i>Hemophilus pertussis</i>	1,25 (3,0)
<i>Klebsiella ozogenes</i>	0,375 (1,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,625 (256)
<i>Malleomyces mallei</i>	10 (valori assai variabili)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5,0
<i>Neisseria intracellularis</i>	5,0
<i>Pasteurella leptoseptica</i>	0,5 (2,5)
<i>Pasteurella pestis</i>	0,75 (1,5)
<i>Pasteurella tularensis</i>	0,15-0,3
<i>Proteus vulgaris</i>	0,4-(3,2)
<i>Salmonella aertrycke</i>	4,0 (10,0)
<i>Salmonella enteritidis</i>	0,5
<i>Salmonella schottmulleri</i>	2,0
<i>Shigella paradysenteriae</i>	0,25 (3,75)
<i>Vibrio cholerae</i>	6,0 (37,5)

Grampositivi.

<i>Actinomyces bovis</i>	3,75
<i>Clostridium tetani</i>	104
<i>Clostridium welchi</i>	104
<i>Coriu. diptheriae</i>	0,375 (3,75)
<i>M. tubercol. hominis</i>	0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5 (256)
<i>Streptoc. haemolyticus</i>	2,0 (16)
<i>Strept. viridans</i>	16 (120)

colatorio), assai meno evidenti (leggero malessere) con i più recenti preparati. Dolenzie muscolari e febbre dopo 24-48 h. di terapia sono di comune osservazione, così eruzioni eritematose transitorie che non controindicano la continuazione del trattamento. La ripresa della terapia dopo un arresto di qualche tempo può essere complicata da fenomeni anafilattici (eritemi, eosinofilia, nausea, vomito, leucopenia ecc.).

(2) Waksman S. A., Schatz A., *J. Am. Pharm. Assoc. (Scient. Ed.)*, 34, 273, 1945.

Il trattamento prolungato con dosi poco elevate di S. non è d'altra parte del tutto privo di effetti tossici. La comparsa di albuminuria ed una lieve ritenzione di bromosulfaleina sono di comune osservazione (non ha invece valore patologico la comparsa di potere riducente nell'urina che è dovuta alla presenza della stessa S. in concentrazioni superiori ai 700 γ /cmc.).

Ronzii, tinnito, gravi vertigini sono estremamente comuni durante il trattamento ed in circa il 30 % dei casi sottoposti ad energico trattamento è stata osservata la comparsa di una grave neurite dell'VIII° che porta ad irreversibili lesioni labirintiche.

La rapida caduta della concentrazione della S. nel circolo dopo unica iniezione intramuscolare (la via endovenosa deve essere sconsigliata per le ragioni ricordate), ma anche per via intrarachidea, per lavaggi di cavità, localmente. Il successo dipende naturalmente dalla possibilità di raggiungere concentrazioni sufficienti in presenza di un germe sensibile. La estrema variabilità di questa sensibilità e la facilità da parte del germe di sviluppare forte resistenza se attaccato con dosi insufficienti rendono impossibile consigliare dosi ottimali, per ogni singola condizione morbosa, come è dimostrato dalla estrema variabilità di dosaggio consigliata attualmente in America (Tavola II) (3).

Nella tularemia (7), data la estrema sensibilità della pasteurella alla S., sono stati ottenuti successi veramente notevoli. La tularemia è forse la unica condizione morbosa in cui la S. si è affermata come il rimedio di scelta. Alcune altre condizioni morbose (meningite da *hemophilus* influenzale (8), peritoniti da anaerobi (9), infezioni delle vie urinarie da coli e da altri germi del gruppo (10), coeistiti ed angiocoliti da gramnegativi), data la notevole eliminazione della sostanza per le vie biliari risentono anche beneficamente della S. in proporzione diretta alla sensibilità del germe responsabile. Nella febbre tifoide (11) e nelle salmonellosi la S. è stata impiegata con variabile risultato, ma la conclusione più accettata è quella della sua scarsa attività in queste infezioni.

Si è molto discusso sulla efficacia terapeutica della S. in casi di tbc. polmonare e laringe (3). Di fronte alla scarsezza dei dati statistici raccolti è necessario il più ampio riserbo. Il micobatterio tubercolare mostra in vitro una sensibilità abbastanza notevole e discretamente costante alla S. L'esperienza clinica conferma la utilità in alcuni casi di infezione tubercolare e precisa che questo benefico risultato può essere dovuto all'azione della S. contro alcune infezioni associate da Friedländer ed altri gramnegativi. Nei pochi pazienti di meningite tubercolare trattati con dosi assai elevate (3-4 gm. al giorno) si sono ottenuti notevoli risultati favorevoli anche se non definitivi.

Malgrado pazienti con S. non siano divenuti abacilliferi, nella totalità il loro bacillo avendo anzi acquistato una Streptomycin-resistenza, in alcuni

casi, si è assistito a miglioramenti non soltanto clinici ma anche radiologici. Apparentemente la S. non è che un trattamento palliativo della tbc. Non ha alcuna azione nell'empiema tbc. per la forte acidità dei liquidi che inattiva la sostanza, mentre in forme cutanee ed ossee si hanno buoni risultati. In casi di tubercolosi polmonare avanzata, non sensibili ad ogni altra forma di terapia, è stato osservato arresto clinico e radiologico del processo, che riprese al cessare della terapia con Streptomycin. I risultati osservati nella tubercolosi ematogena miliare, nella tubercolosi essudativa renale, ossea, cutanea e laringea fanno pensare realmente che la S. esercita una azione batteriostatica in vivo contro il bacillo tubercolare.

In conclusione la S. si è dimostrata un debole agente batteriostatico. La difficoltà di prevedere la risposta alla terapia nel singolo caso, la possibilità che si stabilisca una resistenza da parte del germe o che questo, come talvolta avviene, venga addirittura stimolato, ne rendono per ora incerto l'impiego terapeutico. Rimane di grande interesse la possibilità che la S. mostri in definitiva di essere un utile agente terapeutico della tubercolosi ed in questo senso si indirizza la ricerca clinica degli Ospedali americani nella speranza di raggiungere risultati definitivi e non soltanto palliativi nel trattamento delle forme mediche della malattia.

Dr. MARIO SIEFANINI

Research Fellow Institute of International Education

BIBLIOGRAFIA

- (1) Brink N. G., Kuehl F. A., Folkers K., *Science*, 102, 506, 1945.
- (2) Waksman S. A., Schatz A., *J. Am. Pharm. Ass. (scient. Ed.)*, 34, 273, 1945).
- (3) Keefer C. S., Blake F. G., Lockwood J. S., Long P. H., Marshall E. K., Wood W. B., *J.A.M.A.*, 132, 70, 1946.
- (4) Hinshaw H. C., *to be published*
- (5) Mc Dermott W., *to be published*
- (6) Elias F. W., Durso J., *Science*, 101, 589, 1945.
- (7) Foschay L., Paternack A. B., *J.A.M.A.*, 130, 393, 1946.
- (8) Weinstein L., *New Engl. J. Med.*, 235, 101, 1946.
- (9) Murphy J. J., Ravdin R. G. *to be published*.
- (10) Jacobi H., *New York State M. J.*, 46, 883, 1946.
- (11) Reimann H. A., Elias W. F., Price A. H., *J.A.M.A.*, 128, 175, 1946

353737

