

OCCHIO ALL'EVIDENZA... TANTI ANNI FA

Evidentemente...tanti anni fa: la streptomicina e il primo studio randomizzato*UO di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)***Indirizzo per corrispondenza:** dradzik@tiscali.it

Daniele Radzik

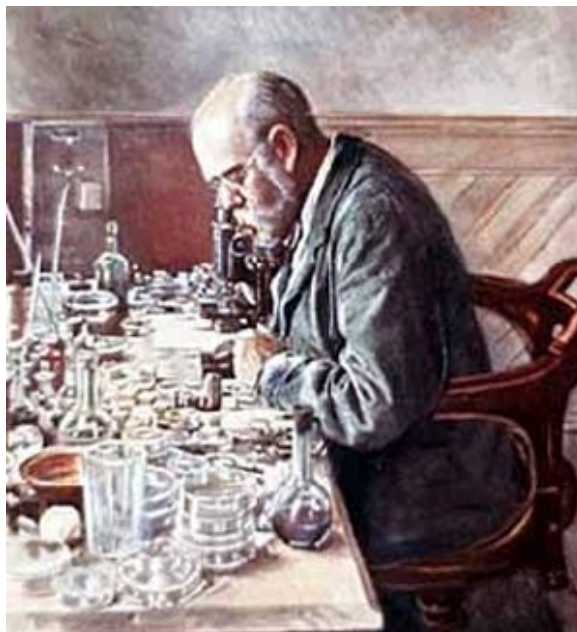


Figura 1. Robert Koch. La tubercolosi al termine della II Guerra Mondiale rappresentava ancora la causa principale di morte in Europa fra i giovani adulti e, fino ad allora, nessuna terapia si era dimostrata veramente efficace. Solo pochi anni prima il mondo aveva assistito allo straordinario successo della penicillina... Si lavorava febbrilmente alla ricerca di altri antibiotici prodotti dai funghi. Uno di questi, la **streptomicina**, sembrava promettente contro il bacillo scoperto da Robert Koch (Figura 1), ma era stato testato soltanto sulle cavie. Il governo inglese non aveva molti fondi a disposizione per sovvenzionare gli studi sui farmaci, ma la speranza di arginare in qualche modo una simile piaga era così grande, che alla fine degli anni '40 venne chiesto a Sir Geoffrey

Marshall, ex responsabile medico del prestigioso *Brompton Hospital* di Londra (Figura 2), di organizzare uno studio che valutasse i possibili benefici di questo nuovo antibiotico sulla tubercolosi.

Il Comitato, presieduto dall'illustre clinico (era stato uno dei medici di Churchill), decise allora di avviare una serie di trial multicentrici da condursi nelle Unità di Cura contro la tubercolosi in alcune città del Regno Unito. Stava per essere realizzato il primo Studio Clinico Randomizzato. L'idea era quella di arruolare pazienti di età compresa fra 15 e 30 anni con "*tubercolosi polmonare bilaterale progressiva, di recente insorgenza, dimostrata con l'esame batteriologico e per la quale non si riteneva opportuna la collasso terapia*".

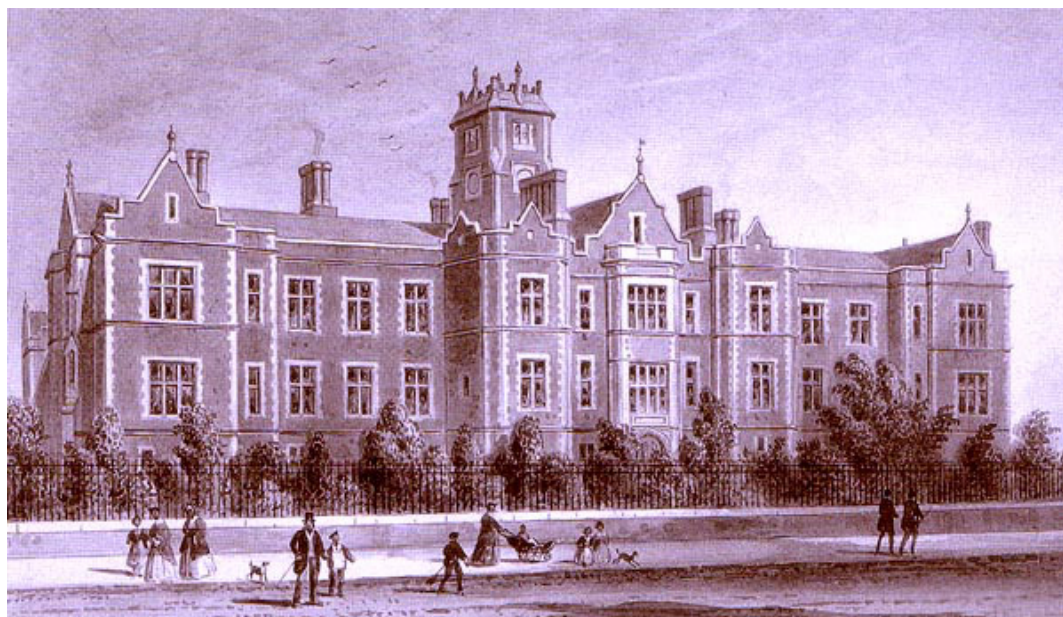


Figura 2. Il prestigioso Brompton Hospital. Erano previsti due gruppi di trattamento: il primo avrebbe ricevuto la streptomicina (Figura 3) e la terapia standard; il secondo, solo la terapia standard, rappresentata dal riposo a letto. Dopo aver inviato al Centro Nazionale di Coordinamento le caratteristiche di ogni paziente considerato potenzialmente eleggibile dal medico curante, gli investigatori decidevano se i criteri di inclusione previsti dallo studio erano stati soddisfatti. In

caso affermativo si ricoverava il soggetto in una delle vicine Unità di Cura, partecipanti a questo trial e si somministrava la terapia in base a delle buste numerate, secondo un ordine “casuale”, sulle quali era stampato solo il nome dell’ospedale; al loro interno un semplice foglio di carta riportava la scritta S (streptomicina) o C (controllo), indicando il tipo di trattamento attribuito.

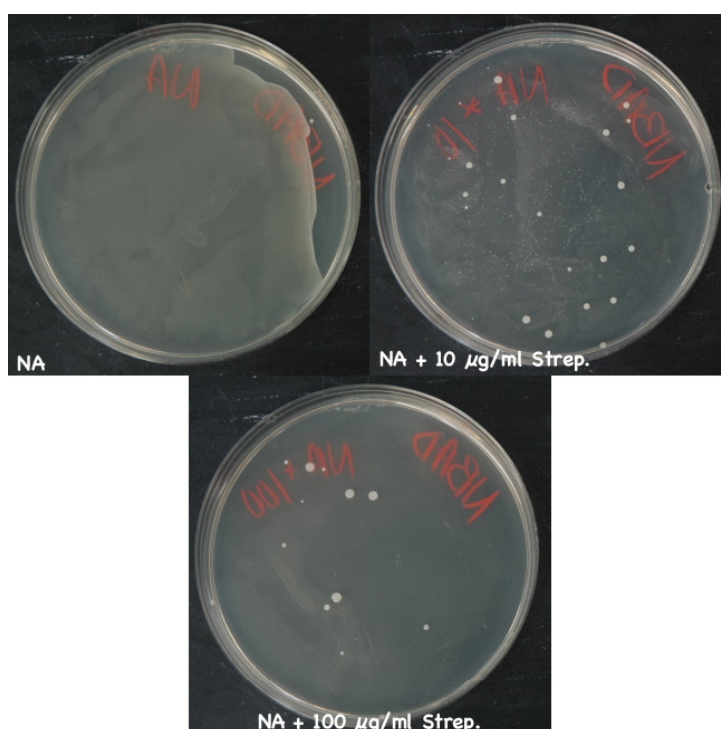


Figura 3.

Gli investigatori non erano a conoscenza (“ciechi”) del gruppo di trattamento assegnato ai partecipanti, così come i pazienti non sapevano di essere stati inseriti in uno studio: essi venivano seguiti regolarmente con controlli clinici ed effet-

tuavano mensilmente un Rx torace, un esame batteriologico dell’escreato e gli esami del sangue.

La streptomicina dimostrò di essere efficace: durante i primi 6 mesi di terapia 4 pazienti su 55 in trattamento attivo mori-

rono, contro 15 su 52 tra quelli che erano stati sottoposti al solo riposo a letto (Tabella). Una nuova era nella lotta contro la tbc stava per nascere, anche se nei successivi 6 mesi la

differenza fra i due gruppi era quasi scomparsa (ci furono 8 morti nel gruppo streptomina e 9 in quello di controllo). I bacilli erano diventati resistenti al nuovo farmaco.

Esito	Streptomina	Controllo	RRR (IC 95%)	NNT
Mortalità	7%	29%	75% (da 29 a 91)	5 (da 3 a 14)
Mortalità	7%	29%	75%	

5 (da 3 a 14)

Tabella 1. Efficacia della streptomina vs. riposo a letto dopo 6 mesi di trattamento

Abbreviazioni: RRR = Riduzione Relativa del Rischio con IC 95% (Intervalli di Confidenza al 95%), NNT = Number Needed To Treat calcolati dai dati dell'articolo con il Programma Confidence Interval Analysis vers 2.1.1.

Grazie a questo primo trial¹ si ottennero numerose informazioni su quale doveva essere il miglior trattamento contro la tbc: una nuova formidabile arma era disponibile, ma doveva venir somministrata insieme ad un altro medicinale, che sarebbe stato usato da lì a poco, l'acido para-aminosalicilico (PAS), allo scopo di ridurre l'insorgere dell'antibiotico resistenza. Vennero anche segnalati alcuni effetti tossici legati all'uso della streptomina, di cui quello sull'orecchio interno risultò essere il più importante.

Grande fu la soddisfazione di tutto il mondo scientifico nell'apprendere simili risultati. Da allora il disegno di questo trial, eseguito in maniera così brillante, divenne punto di riferimento per gli studi futuri.

Per chi desidera continuare il viaggio...nella storia della medicina si consiglia la navigazione nel sito web: www.jameslindlibrary.org

- Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of the combined results of three Medical Research Council Trials. BMJ 1952;1:1162-68.