

EDIZIONI  
LSWR



# antibiotici

SPIEGATI  
BENE

A cura di

**Silvio Garattini**

in collaborazione con Antonio Clavenna

- ✓ Come usarli in modo sicuro e consapevole
- ✓ Raccomandazioni per bambini, anziani e donne in gravidanza
- ✓ L'antibiotico-resistenza e i rischi per la salute



A cura di

**Silvio Garattini**

in collaborazione con Antonio Clavenna



**antibiotici**

**SPIEGATI  
BENE**

EDIZIONI  
**LSWR**

Gli antibiotici spiegati bene

**A cura di:** Silvio Garattini

**In collaborazione con:** Antonio Clavenna

**Publisher:** Marco Aleotti

**Collana:** Salute & benessere

**Foto di copertina:** Armando Rotoletti

© 2020 Edizioni LSWR\* – Tutti i diritti riservati

ISBN 978-88-6895-812-1

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.*

**AVVERTENZA IMPORTANTE**

*Tutti i consigli e le indicazioni riportati nel presente libro sono stati verificati accuratamente e secondo scienza e coscienza dall'autore. Ogni lettrice e ogni lettore è responsabile delle proprie azioni, ovvero di decidere se applicare i metodi, i consigli e le disposizioni descritti nel libro. L'autore e la casa editrice non si ritengono responsabili per danni e problemi derivanti dall'esecuzione dei consigli pratici contenuti nella presente opera.*

EDIZIONI  
**LSWR**

Via G. Spadolini 7,  
20141 Milano (MI)  
Tel. 02 881841  
www.edizioniilswr.it

Finito di stampare nel mese di febbraio 2020 presso "Rotomail Italia" S.p.A., Vignate (MI)

\* Edizioni LSWR è un marchio di La Tribuna Srl. La Tribuna Srl fa parte di LSWR GROUP.

# Indice

<b>Prefazione .....</b>	<b>1</b>
<b>Capitolo 1 – La storia degli antibiotici .....</b>	<b>3</b>
1.1 Introduzione .....	3
1.2 I sulfamidici .....	4
1.3 Gli antibiotici.....	5
1.4 Uso degli antibiotici in Italia .....	15
Bibliografia .....	16
<b>Capitolo 2 – Le classi degli antibiotici: meccanismi, spettro d'azione, tossicità .....</b>	<b>19</b>
2.1 Caratteristiche generali .....	19
2.2 Utilizzi e vie di somministrazione .....	24
2.3 Effetti collaterali .....	25
2.4 Classificazione .....	26
2.5 Meccanismi d'azione, tossicità e indicazioni d'uso per le categorie di antibiotici suddivisi per sito d'azione .....	29
Bibliografia essenziale .....	38
<b>Capitolo 3 – Interazioni con altri farmaci e alimenti .....</b>	<b>39</b>
3.1 Che cos'è l'interazione tra farmaci .....	39
3.2 Soggetti a maggior rischio di interazioni ed effetti indesiderati.....	40
3.3 Meccanismi alla base delle interazioni .....	41
3.4 Interazioni delle principali classi di antibiotici .....	44
3.5 Conclusioni.....	50
Bibliografia essenziale .....	50

**Capitolo 4 – La resistenza agli antibiotici: meccanismi, determinanti, epidemiologia..... 51**

4.1 Meccanismi di antibiotico-resistenza .....	52
4.2 Determinanti di resistenza.....	57
4.3 Epidemiologia della resistenza agli antibiotici .....	58
4.4 Come superare l'antibiotico-resistenza .....	65
Bibliografia essenziale .....	67

**Capitolo 5 – Antibiotici in età pediatrica..... 69**

5.1 La prescrizione degli antibiotici in età pediatrica in Italia.....	69
5.2 Quali sono i rischi di un uso inappropriato degli antibiotici nei bambini? .....	71
5.3 Per quali malattie si prescrivono antibiotici ai bambini.....	72
5.4 Somministrare gli antibiotici ai bambini: alcuni consigli .....	77
Bibliografia .....	78

**Capitolo 6 – Gli antibiotici nell'anziano ..... 81**

6.1 Siamo una popolazione che invecchia e consuma molti farmaci.....	81
6.2 Perché gli anziani sono più a rischio di infezioni .....	82
6.3 La presentazione spesso anomala delle infezioni nell'anziano.....	83
6.4 Quando prescrivere un antibiotico e per quale via di somministrazione.....	84
6.5 L'uso (abuso) degli antibiotici .....	86
6.6 Gli effetti dell'invecchiamento sui meccanismi farmacologici degli antibiotici .....	89
6.7 Il rischio di reazioni avverse e di interazioni con altri farmaci .....	91
6.8 Raccomandazioni e conclusioni .....	94
Bibliografia essenziale .....	97

**Capitolo 7 – Antibiotici in gravidanza e allattamento..... 99**

7.1 Penicilline e inibitori della beta-lattamasi.....	101
7.2 Cefalosporine.....	102
7.3 Carbapenemi e monobattami .....	102
7.4 Macrolidi.....	103
7.5 Lincosamidi .....	104
7.6 Tetracicline .....	104
7.7 Aminoglicosidi .....	105

7.8 Amfenicoli .....	106
7.9 Sulfamidici e trimetoprim .....	107
7.10 Chinolonici.....	108
7.11 Nitrofurani .....	109
Bibliografia essenziale .....	110
<b>Capitolo 8 – L'uso degli antibiotici in terapia intensiva .....</b>	<b>111</b>
8.1 Antibiotico: un farmaco (quasi) perfetto, ma.....	112
8.2 La multiresistenza in terapia intensiva .....	114
8.3 Molto si può fare! .....	115
Bibliografia .....	119
<b>Capitolo 9 – La profilassi antibiotica: quando è indicata? .....</b>	<b>121</b>
9.1 Profilassi in seguito al contatto con una persona ammalata .....	121
9.2 Profilassi della malattia reumatica .....	122
9.3 Profilassi dell'endocardite.....	123
9.4 Infezioni ricorrenti nei bambini .....	124
9.5 Diarrea del viaggiatore.....	126
9.6 Ferite e morsi d'animale .....	126
Bibliografia essenziale .....	127
<b>Capitolo 10 – Gli antibiotici nell'ambiente .....</b>	<b>129</b>
10.1 Introduzione .....	129
10.2 Strategie di monitoraggio.....	131
10.3 Presenza di antibiotici in acque reflue urbane .....	132
10.4 Diffusione di antibiotici in fiumi e acque di falda .....	133
10.5 Rischi per la salute .....	134
10.6 Conclusioni .....	135
Bibliografia .....	136



# Prefazione

---

**Silvio Garattini**

*Presidente Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

La scoperta della penicillina e la disponibilità di tanti altri antibiotici hanno rappresentato uno spartiacque storico tra il periodo millenario in cui le infezioni erano sinonimo di mortalità e il nostro tempo in cui le infezioni non fanno più paura. Tuttavia, come spesso accade, gli antibiotici sono divenuti vittime del loro stesso successo, trasformandosi da strumenti di salute a beni di consumo.

Il marketing aggressivo delle industrie farmaceutiche ha forzato l'impiego di questi preziosi farmaci, inducendo il medico a prescrizioni spesso premature e inadeguate, per esempio quando l'infezione è determinata da virus. Il “fai da te” degli ammalati e dei loro familiari rappresenta un'altra componente irrazionale. Infine, forse il dato più rilevante è rappresentato dal massiccio impiego di antibiotici negli allevamenti, che ha determinato la presenza di significative concentrazioni nell'ambiente e nelle acque reflue nonché, per riflesso, nei prodotti che compongono la nostra alimentazione.

I batteri, in presenza di dosi di antibiotici — il più delle volte non tossiche — sviluppano, come tutti gli organismi viventi, sistemi di difesa che li rendono resistenti. L'antibiotico-resistenza è divenuta un serio problema, soprattutto nelle comunità, perché ritornano infezioni per cui è difficile trovare adeguate terapie. Il fenomeno è diffuso e, se non si svilupperanno adeguati interventi, si rischia di ritornare all'epoca pre-antibiotica. L'allarme è stato lanciato



dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e da numerose società scientifiche ed enti di ricerca.

Questo volume vuole essere anzitutto un contributo culturale, perché la base per trovare e realizzare soluzioni parte sempre dalla conoscenza e dalla consapevolezza dell'importanza del problema. Conoscere i singoli antibiotici nella diversità del loro meccanismo d'azione e comprendere le problematiche relative alla loro efficacia e tossicità è una base indispensabile. Vari capitoli sono dedicati alle peculiarità dell'impiego degli antibiotici in diverse condizioni: dalla gravidanza all'allattamento, dalla terapia intensiva alla profilassi. In particolare, la discussione sulla profilassi indica che spesso l'uso preventivo degli antibiotici risponde più al desiderio emotivo di giovare al paziente che a una decisione razionale basata sull'evidenza scientifica. Il volume è arricchito anche da altre informazioni, per esempio sulla necessità di monitorare la presenza e la concentrazione dei vari antibiotici nelle acque, nel terreno, nei cibi, per capire quali sono le fonti della loro diffusione nell'organismo umano. Ancora, in un'era di polipatologie che determinano politerapie è importante conoscere le interazioni tra antibiotici e altri farmaci, oppure con prodotti erboristici o cibi. Queste interazioni possono rendere inefficace l'antibiotico o possono potenziarne l'efficacia o la tossicità. Infine, un intero capitolo è dedicato a una serie di interventi utili a limitare l'antibiotico-resistenza. Oltre a uno stretto controllo dell'impiego veterinario e umano, è importante evitare l'auto-prescrizione attraverso, per esempio, prescrizioni modiche che non riguardino necessariamente intere confezioni, ma il numero di unità posologiche (comprese, pillole, capsule o fiale) per evitare che rimangano in circolazione antibiotici non utilizzati.

È questo un libro che ritengo sia utile diffondere a vari livelli, dagli operatori sanitari agli insegnanti di tutte le scuole primarie e secondarie. Sono convinto che rappresenti uno stimolo a migliorare l'utilizzo degli antibiotici.

# La storia degli antibiotici

Armanda Jori

*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

## 1.1 Introduzione

Il primo antibiotico, la penicillina, fu scoperto per caso nel 1929 da Alexander Fleming e somministrato al primo paziente nel 1941. Fino ad allora, la medicina non possedeva farmaci specifici in grado di combattere i germi patogeni e vincere le malattie infettive determinate dai batteri.

Le migliori condizioni di vita, l'igiene, l'alimentazione, i vaccini, la pastorizzazione del latte, la potabilizzazione dell'acqua avevano in parte debellato le grandi epidemie dei secoli precedenti, ma le malattie infettive rappresentavano ancora la maggior causa di morte. Nei primi decenni del 1900 si moriva di tifo, di tubercolosi polmonare, di sifilide, di setticemia — che era mortale per più del 30% dei colpiti. Le malattie rappresentavano un'importante causa di morte anche nelle guerre. Si calcola che nella Prima guerra mondiale, tra il 1915 e il 1918, siano morti di tifo circa tre milioni di soldati.

In quegli anni la ricerca medica era impegnata quasi esclusivamente nella scoperta di agenti antinfettivi. Alla fine dell'Ottocento, uno dei filoni che sembrava potesse dare risultati soddisfacenti era rappresentato dai derivati arsenicali. Uno di questi, con il nome di Atoxyl, venne utilizzato per le infezioni della pelle e per la tripanosomiasi (la malattia del sonno) ma, contrariamente a quanto il nome poteva sug-

gerire, doveva essere somministrato a dosi molto alte e praticamente tossiche, per cui venne ritirato.

Nel 1909 Paul Ehrlich, biologo e immunologo tedesco al quale nel 1908 era stato assegnato il Premio Nobel per la medicina, riprese gli studi sui derivati dell'Atoxyl e ne individuò uno attivo contro la spirocheta *Treponema pallidum*, agente eziologico della sifilide. Il prodotto, noto come arsfenamina, venne testato con esito positivo sugli animali e nei trial clinici su pazienti ammalati confermò la sua attività sulla spirocheta, inducendo effetti collaterali relativamente scarsi [1]. Fu commercializzato nel 1910 [2] e due anni dopo fu rimpiazzato da una variante meno tossica ma anche meno attiva. Per molti anni furono gli unici farmaci disponibili ai medici per questa malattia.

Erano comunque composti troppo poco maneggevoli per raggiungere l'obiettivo di colpire i batteri responsabili delle malattie infettive senza danneggiare sensibilmente il paziente, obiettivo che Ehrlich aveva ottimisticamente ipotizzato coniato per il loro utilizzo il termine "chemioterapia".

Per disporre dei primi chemioterapici bisogna arrivare agli anni Quaranta con l'avvento dei sulfamidici e agli anni Cinquanta con gli antibiotici.

## 1.2 I sulfamidici

Nel 1932 un farmacologo, Gerhard Domagk, che lavorava con due chimici, Fritz Mietzsch e Joseph Klarer, nell'azienda tedesca Farbenindustrie, la futura Bayer, osservò che la molecola di un colorante, la sulfamidocrisoidina, che si fissava sulle cellule batteriche dello streptococco emolitico senza però evidenziare alcuna attività *in vitro* (in colture cellulari o provetta), era invece attiva in esperimenti *in vivo* (su animali) nel combattere nel topo l'infezione da streptococco. Domagk approfondì gli studi che pubblicò nel 1935 [3] e la molecola fu commercializzata con il nome di Prontosil rosso. Per la prima volta un composto di sintesi rivelava un'attività antibatterica a dosi compatibili con una terapia. La meningite, la polmonite, le infezioni urinarie potevano così essere curate.

Qualche anno più tardi Daniel Bovet, Jacques Tréfouël e Federico Nititi, ricercatori che lavoravano in Francia all'Istituto Pasteur nel laboratorio di Ernest Forneau, riuscirono a spiegare la mancata attività *in vitro* del Prontosil rosso [4]. L'urina dei topi trattati con il farmaco era attiva

sulle colture di streptococco: l'azione antibatterica non era quindi dovuta alla molecola integra, ma a un prodotto del suo metabolismo.

Il metabolita, la sulfanilammide, isolato, purificato e sintetizzato, fu messo in commercio con il nome di Prontosil album e fu il primo di una lunga serie di composti di sintesi basati sulla sua struttura e chiamati, dal suo nome, sulfamidici. Furono fino alla Seconda guerra mondiale i farmaci di elezione per le malattie batteriche. Alcuni sulfamidici sono usati ancora oggi.

Nel 1939, come riconoscimento della sua scoperta, Domagk fu insignito del Premio Nobel per la medicina, premio che il governo nazista gli impedì di accettare: lo ricevette dopo la guerra nel 1947.

Con la scoperta dei sulfamidici si apre non solo la strada della chemioterapia ma anche del concetto che sarà alla base delle ricerche farmacologiche dei decenni successivi: l'attività di un farmaco è fortemente determinata dalla sua distribuzione e dal suo metabolismo.

## 1.3 Gli antibiotici

### 1.3.1 La penicillina

Per la scoperta degli antibiotici bisogna arrivare agli anni Trenta, anche se già nel 1895 un italiano, Vincenzo Tiberio, aveva individuato con molta sicurezza il potere battericida delle muffe di cui aveva documentato l'attività *in vivo* con esperimenti su animali. La sua ricerca, rimasta sconosciuta per sessant'anni e scoperta quarant'anni dopo la sua morte, merita qualche momento di riflessione perché dimostra che in medicina l'attenta valutazione di fenomeni apparentemente senza una relazione causa-effetto può portare a scoperte importanti, se effettuate da persone di grande intuito e intelligenza ma dotate anche di capacità di convincimento e di comunicazione. Queste ultime, purtroppo, non furono sufficienti al ricercatore italiano.

Tiberio, ancora studente di medicina all'Università di Napoli, aveva notato che l'acqua di un pozzo usata dalla sua famiglia per l'alimentazione provocava infezioni intestinali quando le sue pareti venivano ripulite dalle muffe. Raccolse le muffe estirpate dalle pareti e, nei laboratori dell'Istituto di Igiene dell'università, le catalogò, analizzò e ne fece degli estratti che iniettò in topi da laboratorio precedentemente infettati. I topolini guarirono. Questi suoi risultati, che comunicò in facoltà, non suscitarono l'interesse e l'apprezzamento dei colleghi e

dei professori della sua università. Dopo qualche anno, conseguita la laurea, Tiberio li pubblicò sugli *Annali di Igiene Sperimentale* [5], una rivista scientifica quotata in Italia, ma scritta esclusivamente in italiano e poco conosciuta dalla comunità scientifica internazionale (a basso impact-factor si direbbe oggi). La strada che questo lavoro apriva per la medicina non fu capita e il fascicolo fu archiviato in uno scaffale dell'Istituto di Igiene.

Per la grande delusione, Tiberio abbandonò la ricerca, lasciò l'università e divenne ufficiale medico della Regia Marina. Morì a 36 anni stroncato da un infarto.

Ma Tiberio aveva scritto: «Ho voluto osservare quale azione hanno sugli schizomiceti i prodotti cellulari, solubili in acqua, di alcuni ifomiceti comunissimi: il *Penicillium glaucum*, il *Mucor mucedo* e l'*Aspergillus flavescens*. Per le loro proprietà le muffe sarebbero di forte ostacolo alla vita e alla propagazione dei batteri patogeni». Aveva scoperto la penicillina!

Vincenzo Tiberio non ebbe un riconoscimento, non ebbe un premio, non ebbe gli onori; solo una targa posta sulla casa di Sepino dove nacque, che gli dedicarono i suoi concittadini.

Nel settembre del 1929 Alexander Fleming (Figura 1.1), batteriologo alla London University, ritornando da alcuni giorni di vacanza, si accorse che in una scatola di Petri (una piastra di vetro trasparente, circolare e appiattita usata per le colture batteriche e cellulari), dove erano state lasciate delle colture di stafilococco, si erano instaurate delle muffe che avevano distrutto una parte della coltura. A Fleming non sfuggì la possibile importanza di questa osservazione. Ripeté l'esperimento in condizioni controllate e constatò che la muffa, che più tardi si dimostrò contenere il *Penicillium notatum*, era responsabile dell'uccisione dei batteri. Pubblicò le sue osservazioni sul *British Journal of Experimental Pathology* [6], ma non suscitò molto interesse.

Bisognò aspettare una decina di anni, quando due scienziati, il biochimico Ernst Chain e il patologo Howard Florey, della Sir William Dunn School di Oxford, ripresero a lavorare sulle colture di *Penicillium notatum* su cui aveva lavorato Fleming, migliorarono i sistemi di estrazione e riuscirono a ottenere campioni di penicillina relativamente pura e notevolmente attiva. Anche se il metodo di estrazione aveva una resa estremamente bassa (circa 0,001 g/L), riuscirono ad accumularne una quantità sufficiente per trattare parte degli otto topolini infettati con lo



Figura 1.1 Alexander Fleming.

streptococco: i quattro che erano stati trattati con l'estratto di penicillina si salvarono, gli altri quattro morirono. Altri esperimenti *in vivo* confermarono l'efficacia del preparato e la sua tollerabilità.

Era il maggio del 1940 e il lavoro fu pubblicato su *Lancet* nell'agosto dello stesso anno [7]: bisognava verificare la sua efficacia nell'uomo. Il primo paziente fu un poliziotto di Oxford che si era infettato le labbra con le spine di un roseto ed era ormai colpito da un'irreversibile setticemia. Già dopo la somministrazione della prima dose il paziente migliorò e continuò a migliorare nei giorni successivi fino a quando poté essere trattato. La penicillina disponibile si rivelò, tuttavia, insufficiente e il paziente morì [8]. Altri tentativi furono fatti su pazienti dichiarati inguaribili: essi migliorarono durante il trattamento, che si poté prostrarre fino alla guarigione completa utilizzando la penicillina non metabolizzata estratta dalle loro urine. Era quindi dimostrato che la penicillina aveva i requisiti per divenire un farmaco, ma doveva passare dal laboratorio all'industria che si facesse carico della produzione. Nei primi anni Quaranta l'Inghilterra era però in guerra e le industrie

farmaceutiche non erano in grado di investire in nuove attrezzature per produrre su scala industriale la penicillina. Florey e Chain si recarono negli Stati Uniti e presero contatti con diversi gruppi industriali farmaceutici, la Merck, la Squibb, la Pfizer, tutte disponibili a impiantare nuove tecnologie per processare grandi quantità di prodotto di fermentazione. Il governo assunse il controllo della produzione e distribuzione della penicillina e, in pochi anni, la produzione riuscì a soddisfare le esigenze delle forze armate che, con l'entrata in guerra del Paese, avevano bisogno di grandi quantità del farmaco per il trattamento dei soldati feriti. Ormai i metodi di produzione di massa erano stati perfezionati e anche le industrie inglesi, quali la British Drug Houses, la May & Baker, la Burroughs & Wellcome, la Glaxo Laboratories, iniziarono a produrre la penicillina su scala commerciale. Intanto, i risultati delle ricerche erano diventati pubblici e a Fleming, Florey e Chain furono attribuiti molti onori: vennero eletti membri della Royal Society e nel 1945 ricevettero *ex aequo* il Premio Nobel per la medicina.

Gli impianti industriali della produzione per fermentazione erano di grandi dimensioni e costosissimi: il passo successivo fu quindi quello di mettere a punto dei metodi per la sintesi chimica. Ancora non si conosceva la struttura della penicillina che risultò poi essere costituita da una famiglia di più molecole. La struttura della penicillina fu per la prima volta determinata da Dorothy Hodgkin-Crowfoot dell'Università di Oxford con la tecnica di cristallografia a raggi X. Questi risultati permisero successivamente di progettare e sintetizzare altri nuovi antibiotici [9].

Nel 1944, in America la produzione era sufficiente per ricoprire il fabbisogno dell'esercito e per i ricoverati negli ospedali civili; un anno dopo, nel 1945, la penicillina poteva essere acquistata anche in farmacia. In Europa, persino in Inghilterra dove era stata scoperta, la produzione di penicillina non era ancora sufficiente e le malattie infettive mietevano vittime. La sifilide in particolare, pur parzialmente controllata dalla terapia sulfamidica, senza la penicillina minacciava di dilagare anche per il cambio nello stile di vita che la fine della guerra aveva determinato.

In Italia, all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), i ricercatori avevano competenze specifiche anche perché, con l'arrivo delle truppe alleate, avevano potuto avere fiale di penicillina e colture di *Penicillium notatum*, e altri tecnici erano stati a specializzarsi in America. C'era

quindi molta attesa per poter iniziare la produzione della penicillina, non solo per un'esigenza sanitaria ed economica ma per valorizzare la nostra ricerca nazionale. La notizia di questo farmaco miracoloso era infatti ormai divenuta di dominio pubblico, tanto che Gorni Kramer, il noto direttore dell'orchestra della RAI, aveva addirittura inciso un brano dal titolo *Amo la penicillina!*

Le condizioni economiche del Paese uscito da una guerra disastrosa non potevano però sostenere i costi degli impianti. Domenico Marotta, direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, nell'ottobre del 1944 chiese e ottenne un finanziamento per la costruzione di impianti di produzione dalla UNRRA (United Nations Relief and Rehabilitation Administration), l'organizzazione fondata dalle potenze alleate a sostegno dei Paesi liberati. La donazione venne ratificata nel 1946. Errori nella spedizione di parti delle attrezzature, difficoltà nella localizzazione della sede che doveva avere dimensioni importanti, lentezza nelle pratiche burocratiche rallentarono di parecchi anni la realizzazione dell'impianto [10]. La produzione della penicillina nell'impianto dell'ISS iniziò solo nel 1952. La prima produzione fu avviata tuttavia da un'azienda privata, la LEO, inaugurata il 21 settembre 1950 alla presenza di Sir Alexander Fleming. La LEO fu per anni l'unica azienda produttrice di penicillina.

La scoperta della penicillina non solo ha segnato una tappa fondamentale nella storia della medicina e ha dato inizio alla chemioterapia, uno dei più importanti fattori responsabili dell'allungamento dell'aspettativa di vita, ma ha posto le basi della moderna ricerca biomedica. Non più il ricercatore solitario chiuso nel suo laboratorio, ma una partecipazione di esperti multidisciplinari, collaborazione tra scienziati di diversi Paesi per il raggiungimento di un comune obiettivo, sintonia tra i professori delle università e i ricercatori dell'industria per la pianificazione di successive tappe progettuali e, per l'industria, l'ammodernamento e l'innovazione delle attrezzature per la produzione di grandi quantità.

Dopo la penicillina, nell'entusiasmo seguito alla scoperta del farmaco "miracoloso", si arrivò alla scoperta di:

- streptomina (1944);
- cloramfenicolo (1947);
- clorotetraciclina (1948);
- cefalosporina (1948);



- neomicina (1949);
- nistatina (1950);
- eritromicina (1952).

Ciascuno di questi antibiotici naturali divenne un composto di riferimento per preparazioni di antibiotici semisintetici.

Molti di questi antibiotici sono ancora in uso e molti altri sono stati successivamente scoperti e messi in commercio.

### 1.3.2 La streptomicina

Il secondo antibiotico scoperto dopo la penicillina fu la streptomicina. Nell'ambito di ricerche effettuate per isolare nuove molecole attive su batteri non sensibili alla penicillina, un giovane ricercatore poco più che ventenne, Albert Schatz, che lavorava nei laboratori di Selman Abraham Waksman, isolò da colture di *Streptomyces griseus* un nuovo antibiotico capace di esercitare attività batteriostatica (di inibizione della riproduzione del batterio) e ad alte concentrazioni anche batteriolitica (di distruzione del batterio) su diversi batteri, tra cui il bacillo di Koch [11], l'agente della tubercolosi [12].

La tubercolosi era in quegli anni, e ancora più avanti fino alla fine della Seconda guerra mondiale, la causa di morte più importante per la popolazione dei giovani adulti. Non vi erano farmaci efficaci; la terapia standard consisteva nel riposo a letto possibilmente in zone climatiche ricche di ossigeno, i famosi tubercolosari, gli ospedali costruiti ai margini delle città o in zone montane dove un'alta concentrazione di ossigeno si auspicava potesse essere di supporto ai pazienti sofferenti di tubercolosi polmonare.

Il professor Selman Abraham Waksman, un microbiologo di origine russa che dopo gli studi superiori si era trasferito negli Stati Uniti dove si era poi naturalizzato, da anni studiava con i suoi collaboratori nei suoi laboratori dell'Università di Rutgers la fisiologia e la biochimica dei batteri actinomiceti. Waksman, che già aveva isolato un certo numero di antibiotici quali l'actinomicina, la clavacina e la griseina, realizzò l'importanza del risultato ottenuto dallo *Streptomyces griseus*, approfondì la ricerca con il nuovo antibiotico, che si dimostrò attivo anche *in vivo* su cavie infettate, e in breve tempo, fu sperimentato in clinica con risultati positivi per gli ammalati [13]. Tre anni dopo, la streptomicina era ufficialmente un farmaco coperto da brevetto.

Recentemente è stato classificato «one of the ten patents that shaped the world», uno dei dieci brevetti che hanno cambiato il mondo.

Il mondo medico, che aveva vissuto con stupore e grande entusiasmo scientifico l'avvento della penicillina, riponeva molte speranze nella scoperta di questo nuovo antibiotico e nell'ulteriore conferma della sua attività.

Con questo fine, in Inghilterra alla fine degli anni Quaranta il Medical Research Council affidò a Sir Goeffrey Marshall, illustre pneumologo direttore del Brompton Hospital di Londra, medico personale del re Giorgio VI e di Winston Churchill, la conduzione di un trial clinico per accertare la reale efficacia del trattamento con streptomina per il decorso clinico degli ammalati di tubercolosi polmonare. Questo studio merita particolare attenzione perché è il primo esempio di uno studio clinico randomizzato (in cui cioè i vari trattamenti sono assegnati in modo casuale ai pazienti), basato su criteri validi ancora oggi. Furono condotti trial multicentrici in ospedali di varie città dell'Inghilterra, dove gli ammalati furono selezionati per caratteristiche comuni, divisi in due gruppi di cui uno fungeva da controllo con le sole terapie tradizionali e l'altro riceveva il trattamento con streptomina oltre alle medesime cure tradizionali. Né i pazienti né i medici sapevano a quale gruppo erano stati destinati (studio in doppio cieco). Radiografia, esame del sangue ed esame batteriologico dell'escreto venivano eseguiti regolarmente ogni mese su tutti gli ammalati. Dopo sei mesi di trattamento tradizionale il 29% dei pazienti era morto; nel gruppo trattato con streptomina solo il 4%. Questa era la dimostrazione che la tubercolosi poteva essere vinta da un farmaco efficace.

L'importanza di questa scoperta, attribuita unicamente al professor Waksman, gli produsse una notorietà mondiale, tanto che la Little, Brown & Co lo riconobbe nel 1952 come «*One of the most outstanding 100 people in the world*» (una delle cento persone più importanti al mondo) e, nel dicembre dello stesso anno, venne insignito del Premio Nobel per la fisiologia e la medicina per la scoperta e l'utilizzo della streptomina per il controllo e la cura della tubercolosi che, come disse Waksman nell'apertura della sua Nobel Lecture, era la “Great White Plague” (grande piaga bianca) dell'uomo.

Purtroppo, pare che nessun riconoscimento ufficiale fosse stato attribuito al giovane Shatz, ricercatore dell'Università di Rutgers, che pure aveva avuto un ruolo importante e personale nella scoperta,

tanto che in un suo diario aveva riportato «sono le due del pomeriggio del 19 ottobre del 1943 e mi rendo conto di avere tra le mani un nuovo antibiotico». Era inoltre uno degli autori dei due primi lavori pubblicati nel 1944. Schatz citò in giudizio Waksman e la Fondazione dell'Università, vinse la causa, venne riconosciuto co-inventore e gli fu attribuita parte delle royalty.

### 1.3.3 Il cloramfenicolo

Il cloramfenicolo fu scoperto nel 1947 da John Ehrlich [14] che lo ricavò dal liquido di coltura di un actinomicete, lo *Streptomyces venezuelae*, isolato in un campione di terriccio proveniente da Caracas, in Venezuela. Il microrganismo fu coltivato in condizioni sperimentali controllate e dal suo estratto si poté isolare la sostanza attiva con un buon grado di purezza; i chimici furono così in grado di determinarne la struttura. Il cloramfenicolo fu il primo antibiotico che poté essere sintetizzato e prodotto chimicamente su scala industriale. Il cloramfenicolo è un potente inibitore della sintesi proteica e il primo antibiotico a largo spettro che agisce non solo sui batteri ma anche sulle rickettsie, che comprendono diversi microrganismi patogeni per l'uomo, e sui grossi virus. È molto efficace sui microrganismi del tifo e della febbre tifoidea. Purtroppo, è però dotato di un'elevata tossicità: il trattamento prolungato può provocare mielosoppressione (riduzione dell'attività del midollo osseo) e gravi forme di anemia. Viene perciò consigliato di non prolungare il trattamento oltre le due settimane.

Nel 2002 la FAO, l'Agenzia delle Nazioni Unite che si occupa di cibo e alimentazione, rese pubblica la notizia che alcuni residui di cloramfenicolo erano stati rinvenuti nel cibo somministrato ad animali da allevamento. Una commissione scientifica internazionale, dopo aver valutato più volte l'antibiotico, ha emanato un verdetto di genotossicità: secondo gli esperti, il cloramfenicolo potrebbe quindi causare danni al DNA e, forse, provocare il cancro. Sulla base di queste indicazioni, la Commissione dei codici alimentari, l'istituzione internazionale responsabile degli standard alimentari, ha lanciato un appello per bandirne l'uso nella produzione alimentare.

### 1.3.4 Le tetracicline

Nel 1948 il botanico Benjamin Duggar, che lavorava per la Wyeth Lederle e studiava i microrganismi presenti nel suolo e dotati di atti-