Experimentelle Untersuchungen über die Therapie der Tuberkulose durch Kombination von Streptomycin mit PAS oder Sulfon-N-azetat

S.		Moeschlin
G.		Jaccard
M.		Bosshard

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik, Zürich (Direktion: Prof. W. Löffler)

Auf Grund der von Lehmann entdeckten bakteriostatischen Wirkung der Paraaminosalizylsäure (PAS) auf die Tuberkelbazillen in vitro und der nachgewiesenen deutlichen Hemmung der experimentellen Tuberkulose (Meerschweinchen), die von Youmans (Mäuseversuche) bestätigt wurden, erschien es uns von Interesse, tierexperimentell zu untersuchen, ob sich durch eine Kombination von Streptomycin mit PAS und vielleicht auch mit neuen parenteral verabreichbaren Sulfonderivaten, da ja die perorale Promintherapie für den Menschen zufolge schwerer Nebenwirkungen nicht in Frage kommt, eine Verstärkung des therapeutischen Effektes erzielen ließe. Die chemische Synthese wurde durch die Laboratorien der „Cilag“ durchgeführt, mit denen wir seit zwei Jahren diese Probleme verfolgen.

Die Versuchsergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen x):

1. Die Resultate von Lehmann und Youmans, daß der PAS (2 % im Futter) bei der tierexperimentellen Tuberkulose (Mäuse) ein deutlicher therapeutischer Effekt zukommt, können voll bestätigt werden. Der durchschnittliche Schweregrad der Lungen-tuberkulose beträgt bei den Kontrolltieren 3,6, während derselbe bei den PAS-Tieren nur 2,3-2,4 erreicht. Die Wirkung der PAS bleibt aber dabei noch deutlich hinter der Wirkung des Streptomycins (zweimal täglich $\frac{1}{2}$ mg sc.) zurück, wo wir aus dem histologischen Bild nur auf einen durchschnittlichen Schweregrad von 1,6 kommen.

*) Literatur : siehe Experientia IV, Nr. 4 (1948) und ausführliche Arbeit im Streptomycin-Sonderheft, Suppl. Helvetica Paediatrica Acta (1948).

Moeschlin und Mitarb., Experimentelle Untersuchungen ... 379

Die PAS verstärkte den therapeutischen Effekt des Streptomycins, indem in der Kombinationsgruppe der durchschnittliche Schweregrad nur 1,0 erreichte.

Unter parenteral injizierbaren neuen Sulfonderivaten erwies sich erstmals im Gegensatz zu den früheren negativen Ergebnissen mit parenteral verabreichten Sulfonzuckerverbindungen (Feldmann und Hinshelwood, Acklin, Rossi und Schmid, Moeschlin und Stoller) ein Diaminodiphenyl-Sulfon-N-azetat („Cilag“) bei parenteraler Injektion von ungefähr gleicher Wirksamkeit wie die PAS, indem der durchschnittliche Schweregrad der Lungentuberkulose hier bei Mäusen 2,3 erreichte (Kontrolltiere 3,6) und bei Meerschweinchen 1,8 (Kontrolltiere 2,8). Die kombinierte Verwendung von Streptomycin und von parenteral verabreichtem Sulfon-N-azetat ergab in den Mäuse-Versuchen keine Verbesserung der Streptomycinwirkung, doch

müssen wir für die endgültige Beurteilung dieser Frage noch das Resultat weiterer mit niedrigeren Dosierungen gegenwärtig noch laufender Versuche (Meerschweinchen) abwarten. Auf Grund dieser tierexperimentellen Untersuchungen scheint im heutigen Moment wahrscheinlich auch für die klinische Anwendung eine Kombination der Streptomycin-Therapie mit der PAS-Behandlung event. bessere Heilungsaussichten zu eröffnen als die Behandlung mit Streptomycin allein. Diese Möglichkeit ist um so wahrscheinlicher, weil Youmans in vitro nachweisen konnte, daß sich die PAS auch gegenüber streptomycinresistent gewordenen pathogenen, humanen Tuberkulosestämmen als stark bakterio­statisch erweist, was auf einen verschiedenen Angriffspunkt der beiden Mittel hinweist. Der eventuelle therapeutische Erfolg einer solchen kombinierten Anwendung beim Menschen läßt sich nur auf Grund eingehender weiterer klinischer Untersuchungen beurteilen.