

28. Brenno BABUDIERI — Esperienze cliniche con la vivicillina.

In una nota pubblicata alcuni mesi fa su « Clinica nuova » e su questi Rendiconti (1) ho comunicato i primi risultati ottenuti dall'uso della « Vivicillina », un prodotto antibiotico che ho preparato da *P. notatum*.

Dato l'esito promettente delle prime prove, ho ritenuto opportuno continuarle ed estenderle, giovandomi anche della preziosa collaborazione di parecchi colleghi a cui vanno i miei ringraziamenti.

Posso perciò quest'oggi riferire su 201 casi trattati con la vivicillina di cui 154 trattati e seguiti da me e 47 da colleghi (1).

Posso anche dare qualche altro risultato sperimentale e avanzare qualche altra ipotesi sul meccanismo di azione ancora non ben chiarito di questo prodotto.

Come ho già pubblicato, le mie ricerche hanno avuto per punto di partenza le esperienze di Fleming (2), di Robinson e Wallace (3), di Alston (4), di Raper e Coghill (5) e soprattutto quelle di Enoch e Wallersteiner (6), sull'impiego in terapia di soluzioni brute di penicillina.

I due ultimi AA. hanno studiato in modo particolare questo problema ed hanno elaborato, con metodo che tengono segreto, un prodotto contenente le ife viventi di *P. notatum*, prodotto impiegabile sia per terapia locale sia per iniezioni endomuscolari o endovenose. Tale prodotto, chiamato « vivicillin », ha dato in Inghilterra risultati ottimi, alle volte superiori a quelli dati dalla penicillina, in numerosi casi clinici, anche se sostenuti da flore miste Gram+ e Gram—. Tale prodotto è stato di recente ulteriormente perfezionato e potenziato, e si trova ora in commercio, in Inghilterra sotto il nome di « Hypholin ».

Dopo numerose prove, ho messo a punto anch'io un prodotto che appartiene sicuramente alla categoria della « Vivicillin » inglese, ma che non credo corrisponda esattamente a questa. Una

(1) Successivamente alla consegna di questo lavoro per la stampa, tali esperienze sono state estese e continuate, ed i casi trattati con la vivicillina, superano a tutt'oggi, il migliaio. I risultati ottenuti sono stati quasi sempre favorevoli.

eventuale identità m'è del resto impossibile stabilire, dato il segreto che viene mantenuto sul metodo di preparazione del prodotto inglese: quindi, per quanto abbia denominato « Vivicillina » il mio preparato, resta inteso che non è la stessa cosa che la « Vivicillin » britannica.

La mia vivicillina viene preparata in due forme: una per iniezioni endomuscolari e una per applicazioni locali e per inoculazione in cavità ascessuali. I due tipi di vivicillina sono preparati con procedimento diverso ed hanno anche probabilmente un meccanismo di azione almeno in parte diverso. Ricorderò che appena di recente sono arrivato all'attuale grado di perfezionamento del prodotto: parte dei casi qui esposti sono stati trattati con prodotti preparati con procedimenti diversi e di attività inferiore a quelli attuali (*).

Prima di dire di alcune prove sperimentali e di parlare del probabile meccanismo di azione della vivicillina, desidero esporre i risultati ottenuti sui pazienti.

Mi si potrà obiettare che i casi che ho trattato non sono stati scelti organicamente, e che ho trascurato di esplorare importanti campi della patologia. E' facile anche l'accusa che a volte i casi non sono stati minuziosamente seguiti e che non sono correlati da tutte le ricerche collaterali che sarebbero state opportune.

A mia giustificazione devo dire che non dispongo di una clinica o di un ospedale dove poter tenere sotto continua osservazione i pazienti e dove poter praticare gli esami collaterali, nè ho potuto accertarmi sempre dell'esatta applicazione della cura. In quanto alla scelta dei casi dirò che questa in pratica non è esistita. Ho curato con la vivicillina dapprima i pazienti che mi si sono presentati nella mia pratica, e che ho ritenuto idonei, in seguito, quando s'è diffusa in giro la notizia dei buoni risultati della vivi-

(*) Siccome il metodo di preparazione della vivicillina non è ancora perfettamente a punto, mi limito ad esporlo qui soltanto sommariamente:

Nella preparazione della vivicillina viene impiegato un particolare ceppo di *P. notatum*, dotato di una notevole attività antibiotica e capace di dare nei mezzi liquidi una cultura molto povera di spore.

Come terreno di cultura ho usato parecchi dei mezzi liquidi proposti per la produzione della Penicillina, modificandoli in parte.

La vivicillina per applicazioni locali è costituita da una fine sospensione di ife viventi del micete, nello stesso terreno di cultura in cui questo si è sviluppato: quella per iniezioni endomuscolari è costituita invece da una sospensione meno densa di ife non lavate, in soluzione fisiologica.

cillina, le molte persone che sono accorse da me per essere curate da affezioni resistenti alla terapia abituale. Con ciò si giustificano le lacune: d'altronde sarò sempre grato ai colleghi che vorranno provare in altri campi, da me trascurati, la vivicillina.

E passo all'esposizione della casistica, distinguendo anzitutto i casi trattati con iniezioni, da quelli curati localmente.

Trattamento per iniezioni endomuscolari

I casi trattati per questa via da me e dai miei collaboratori sono appena 9: un numero maggiore di casi è stato trattato da altri colleghi ed i risultati da questi ottenuti sono stati, almeno in parte, già comunicati all'Accademia Medica di Roma.

Di questi 9 casi io ne ho trattati appena tre, e più precisamente una gonorrea e due osteomieliti.

In questi ultimi due casi alla terapia endomuscolare ho associato la terapia locale con vivicillina iniettata nei tragitti fistolosi. In uno di questi due casi si trattava di un pateruccio osseo del pollice che ho già descritto nella mia nota precedente (1). Il risultato è stato ottimo e fu così possibile conservare il dito di cui era stata proposta l'amputazione. Data l'associazione delle due vie di somministrazione del medicamento non posso dire se abbiano maggiormente giovato le applicazioni locali o le iniezioni endomuscolari.

Nel secondo caso si trattava di una grave osteomielite cronica dell'osso frontale, già curata, senza risultato, con un'intensa terapia penicillinica. In questo soggetto le iniezioni endomuscolari provocarono una notevole se pure transitoria, reazione locale, tanto che ritenni opportuno sospenderle. Continuai invece le applicazioni locali e ottenni con queste un certo miglioramento consistente essenzialmente in una riduzione della secrezione purulenta. In seguito perdetti di vista il paziente. In questo caso, data la vastità e la gravità delle lesioni, la presenza di sequestri e l'insuccesso di una prolungata terapia penicillinica, non era da attendersi molto di più. Ricorderò del resto che è nota la scarsa efficacia della penicillina nelle osteomieliti croniche. Così Grassmark e Plewes (7) ottengono in tali casi solo insuccessi dalla terapia, e Robertson (8) solo miglioramenti, spesso appena temporanei.

Nella blenorragia le iniezioni di vivicillina non diedero alcun

risultato, e tale esito negativo viene confermato da quelli, del pari negativi, ottenuti in alcuni pazienti trattati al S. Gallicano con il mio prodotto. E' da rilevarsi anche che il mio caso guarì invece rapidamente dopo una cura penicillinica di 100.000 U. O.

Come dirò più avanti, e come ha confermato anche Grignolo (9) si deve ritenere che la vivicillina sia inefficace di fronte al gonococco. Sembra che anche l'« Hypholin » si comporti così: infatti la gonorrea non è elencata tra le malattie per cui l'uso di tale prodotto è consigliato.

Buoni risultati sono stati ottenuti invece da un collega (Dr. Aiuti) che ha usato la vivicillina in due casi di scarlattina in IV giornata. Dopo 3 iniezioni di 5 cc. del prodotto, in ambedue i casi si ebbe entro 24 ore la defervescenza e una rapida guarigione. Alla vivicillina non fu qui associata altra terapia.

Altri tre casi di notevole gravità furono curati all'ospedale di Monteverde, dal Prof. Ferreri. Si trattava di un ascesso putrido periesofageo e flemmone laringeo, di una sinusite fronto-mascel-lare acuta con tromboflebite delle vene orbitarie e setticemia acuta (emocultura positiva per lo stafilococco aureo) e infine di un colesteatoma dell'orecchio sinistro con temporalite purulenta diffusa e ascesso acuto cerebrale temporo-sfenoidale. In tutti e tre questi casi all'intervento chirurgico si associò la terapia vivicillina per iniezioni endomuscolari e la sulfamido-terapia. I pazienti ricevettero da 10 a 16 iniezioni di vivicillina e tutti e tre, nonostante l'estrema gravità dei casi, vennero a guarigione. Il miglioramento fu ben evidente nel primo caso dopo 6 giorni, nel secondo caso dopo 3, nel terzo dopo 8 giorni. Questi risultati non possono naturalmente essere ritenuti senz'altro probativi, data la concomitanza dell'intervento chirurgico e l'associazione della sulfamido-terapia.

Infine il Dr. Cichetti curò con 7 iniezioni di vivicillina un caso di artrite purulenta acuta del gomito, accertata mediante la puntura articolare, con conseguente probabile setticemia. Anche in questo paziente si ebbe un notevole miglioramento dopo la terza iniezione e la guarigione fu rapida e con perfetta restitutio ad integrum della funzione articolare.

E passo ai *casi trattati con terapia locale*.

Questi ammontano a 168 di cui 128 studiati da me e 40 da altri colleghi.

Li suddivido secondo le specialità:

Piccola chirurgia settica:

Ascessi chiusi: questi ammontano a 9, di cui 7 trattati da me e due da colleghi. Si trattava per lo più di ascessi della regione glutea, consecutivi ad iniezioni, uno invece del cavo ascellare, e due della faccia, uno dei quali a carico del labbro superiore. In tutti i casi c'era reazione febbrile. Il procedimento usato è stato il seguente: Per mezzo di un grosso ago ho aspirato quanto era possibile del pus (da 2 a 15 cc. ed ho poi iniettato direttamente in loco da uno a 10 cc. di vivicillina. In tutti i casi all'iniezione è seguita una secrezione di pus piuttosto abbondante, che dava al paziente un senso di tensione locale e alle volte anche una certa esacerbazione del dolore.

Quasi sempre il pus si è fatto strada attraverso il tragitto dell'ago ed è in parte uscito all'esterno. L'indomani ho ripetuto la aspirazione estraendo del pus molto più fluido e piuttosto ematico, ed ho ripetuto l'iniezione di vivicillina. Il miglioramento si è per lo più iniziato dopo questa seconda iniezione ed è stato rapido, sì che in alcuni casi non ho proceduto ad altre medicazioni. Di solito però, per maggiore garanzia ho preferito praticare una terza aspirazione, estraendo un liquido sieroso-ematico e una terza iniezione del medicamento. In nessun caso è stato necessario un ulteriore intervento.

I sette casi da me così trattati, sono guariti tutti rapidamente, senza rendere necessaria l'incisione e senza lasciare cicatrice, elemento questo non trascurabile quando si tratta di ascessi della faccia.

Dei due casi trattati dai colleghi, uno fu inciso dopo la prima iniezione perchè il collega si era preoccupato al vedere che il pus non era diminuito, l'altro fu pure inciso al terzo giorno del trattamento.

Questo caso è interessante: si trattava di un vasto ascesso della regione glutea. Il paziente aveva febbre tra i 38° e i 39°. Una terapia sulfamidica continuata per 5 giorni non aveva avuto alcun

effetto. Con la prima aspirazione furono estratti circa 15 cc. di pus e furono iniettati 5 cc. di vivicillina. Il secondo giorno fu aspirato parecchio pus e ripetuta l'iniezione di vivicillina. Il terzo giorno la temperatura scese notevolmente e l'aspirazione diede così poco pus che il medico impressionato e temendo una qualche complicazione, ritenne opportuno praticare un'incisione. Con sua sorpresa trovò la cavità ascessuale vuota e granuleggiante, tanto che non fu più necessario continuare la terapia vivicillinica. Evidentemente l'incisione non sarebbe stata necessaria.

Dodici altri *ascessi* furono curati dopo essere stati *incisi*. In uno di questi casi si trattava di un ematoma suppurato della regione tibiale anteriore, che ritenni opportuno incidere per dar esito a parecchi coaguli che conteneva e che non sarebbe stato possibile aspirare con l'ago. Negli altri casi si trattava per lo più di ascessi incisi da altri medici e che stentavano a guarire. Uno di questi ad andamento torpido, era inutilmente curato da oltre un mese. In tutti questi casi, dopo aver praticato un'accurata toletta per allontanare per quanto possibile pus e tessuti necrotici, ho zaffato la cavità con garza imbevuta di vivicillina. La medicazione veniva cambiata una o due volte nelle 24 ore. In un caso, in cui si trattava di un ascesso a bottone di camicia alla regione del polso di cui avevo aperto la raccolta superficiale, ho unito alla zaffamento locale, l'aspirazione del pus della raccolta profonda e l'iniezione in loco di vivicillina.

In tutti i 12 casi ho ottenuto un rapido miglioramento locale e generale fino dalla prima medicazione. La detersione completa della superficie infetta avvenne in 2, 3 o al massimo 4 giorni, e la guarigione completa seguì rapidamente. Ne fa eccezione un flemmone in diabetico grave, curato dal Prof. Tosatti, che venne a guarigione in 8 dì.

Ebbi inoltre occasione di curare tre *mastiti* già incise, che trattai come gli ascessi. La guarigione del processo settico si ebbe anche qui rapidamente, tranne in un caso più grave, che trattato anche con iniezioni di vivicillina, guarì dopo una settimana di cura. Un quarto caso di mastite curato nella clinica del Prof. Ciancarelli senza successo per via generale con 200.000 U. O. di penicillina americana, migliorò e guarì con instillazioni locali di vivicillina.

Interessante è un quinto caso che curai senza intervento chirurgico e che guarì perfettamente. Si trattava di una puerpera in cui si stabilì una mastite che dava esito attraverso al capezzolo, ad abbondante pus cremoso, misto a latte. Dal pus isolai lo stafilococco aureo. La paziente era febbrile e fu curata inutilmente per parecchi giorni con sulfamidici. Dopo aver aspirato dal capezzolo il pus, per quanto lo permettevano i vivi dolori che tale manovra provocava, iniettai nello sbocco dei dotti galattofori 6 cc. di vivicillina. Nella notte la mammella si fece rossa, turgida e la paziente avvertì vivi dolori locali. Ciò fu dovuto al fatto che l'orifizio del dotto galattoforo era stato otturato da un frustolo di tessuto necrotico e non aveva dato esito all'abbondante pus che s'era formato. Specillato l'orifizio, ne uscì abbondante pus, più fluido del giorno precedente, roseo. Il dolore si attenuò immediatamente e la paziente divenne apirettica. Ripetei l'iniezione locale, attraverso il dotto, di 4 cc. di vivicillina. Nella notte dal capezzolo uscì abbondante quantità di liquido puriforme, fluido, ematico. L'indomani la secrezione diminuì e i fatti infiammatori mostrarono un notevole regresso. Il miglioramento proseguì nel giorno seguente e il pus scomparve. Per maggior garanzia, in quinta giornata praticai una terza iniezione di 4 cc. di vivicillina, che accelerò la regressione dei fatti infiammatori e portò il processo a rapida guarigione. La lattazione da parte della mammella ammalata, riprese regolarmente. Dal momento in cui si iniziò la terapia vivicillinica, si sospese quella sulfamidica. Questo caso mi sembra interessante, non solo dal lato pratico, in quanto dimostra la possibilità di poter guarire una mastite rapidamente e senza intervento chirurgico, ma anche dal lato teorico, in quanto che si poteva a priori essere piuttosto scettici sulla possibilità che la scarsa quantità di vivicillina introdotta potesse diffondersi nelle varie diramazioni dei dotti galattofori invasi dal pus.

Di *favi* ne ho curati tre casi.

Nel primo caso si trattava di una persona anziana e in condizioni generali notevolmente scadenti. Aveva già avuto poco prima due favi al dorso che erano guariti dopo oltre un mese di cure. Al momento dell'esame presentava al dorso due grossi favi, ciascuno dei quali provvisto di una diecina circa di crateri. C'erano inoltre tre altri favi più piccoli e alcuni grossi foruncoli isolati.

Dopo aver praticato una toletta locale, applicai sulle lesioni pezze di garza imbevute di vivicillina. Continuai tale terapia per 5 giorni, ottenendo l'arresto dell'espansione dei tre piccoli favi in formazione e dei foruncoli, ma ottenendo solo un modico miglioramento nei favi più grossi. Ciò si spiega qualora si pensi che la vivicillina non poteva penetrare in profondità, nei numerosi tragitti colmi di pus e di materiale necrotico. In quinta giornata modificai allora la tecnica, e con un ago spuntato iniettai nei vari crateri il più profondamente possibile la vivicillina, esercitando anche con questa un vero lavaggio locale. Il risultato fu straordinario. Dopo 24 ore due dei piccoli favi erano già completamente detersi e negli altri i fatti infiammatori s'erano considerevolmente ridotti. Continuai tale terapia e dopo 3 giorni uno dei grossi favi era già guarito. Dopo altri 3 giorni la guarigione di tutti i favi e i foruncoli era completa e definitiva. Tale guarigione data ormai da 5 mesi e non si sono più avute recidive. Il risultato è da considerarsi molto buono, data la molteplicità e la recidività del processo e l'età e le condizioni del paziente.

Nei due altri casi (un favo del collo e uno del dorso) applicai la stessa tecnica delle iniezioni nei crateri. Anche qui potei evitare l'incisione ed ottenere la guarigione dell'infezione in 5 giorni.

Devo ricordare ancora 22 casi di *foruncolosi*.

In uno di questi si trattava di un foruncolo del collo, in evoluzione. Non s'era formata ancora la raccolta purulenta. L'applicazione locale di garza imbevuta di vivicillina continuata per tre giorni arrestò l'evoluzione del processo, sì che non si formò più il foruncolo. La regressione dei fatti infiammatori avvenne però molto lentamente.

In 7 casi si trattava di un *singolo foruncolo*, negli altri 14 di *foruncolosi multiple* recidivanti. In tutti i casi pungevo il foruncolo o asportavo le crosticine e spremevo leggermente. Quindi applicavo localmente una compressa di garza imbevuta di vivicillina o instillavo quest'ultima nella cavità ascessuale mediante una siringa sprovvista di ago. La medicazione veniva rinnovata due o tre volte nelle 24 ore. Nei casi di foruncoli singoli ottenni la completa detersione nello spazio di 24-48 ore, nelle foruncolosi diffuse la guarigione non mancò in nessun caso e si ebbe entro uno-quattro giorni. E' interessante che anche nei casi in cui la foruncolosi aveva

carattere recidivante, si riuscì quasi sempre ad impedire in breve tempo la comparsa di nuovi foruncoli.

I *paterecci* trattati furono 12. In questi procedevo ad una piccola incisione per dare esito al pus e medicavo poi con garza imbevuta di vivicillina. I risultati furono buoni, e per lo più in 1-3 giorni il processo settico cessava. Due soli casi richiesero una settimana di cura: in uno di questi si trattava di una grave infezione datante da 3 mesi, che aveva raggiunto l'osso e che aveva richiesto anche un raschiamento. Anche qui la guarigione fu completa.

Cinque casi di *perionichia* diedero pure risultati brillanti.

Si trattava per lo più di infezioni datanti da alcune settimane e tutte vennero a guarigione dopo 2 o al massimo 4 giorni di terapia vivicillinica.

Ricorderò infine 18 casi di *lesioni infette*. Alcune di queste erano ad andamento torpido, duravano da varie settimane ed erano state inutilmente curate con altri mezzi, compresi i sulfamidici. Anche qui l'applicazione locale di vivicillina condusse in 15 casi l'infezione ad una rapida guarigione. Tre casi ne fanno eccezione. In due casi si trattava di piccole e superficiali lesioni infette, curate inutilmente una per tre e l'altra per nove giorni con la vivicillina. Dal primo caso isolai uno stafilococco che in vitro risultò del tutto resistente tanto alla vivicillina che alla penicillina; nel secondo uno streptococco che presentava pure una spiccata, se anche non assoluta, resistenza alla penicillina. Nel terzo caso si trattava di una grave infezione dell'indice D. ad andamento progressivo dovuta al morso di una scimmia, curata inutilmente da oltre un mese con lavaggi e impacchi di Dakin. Il dito era enormemente enfato e secerneva abbondante pus da 6 sbocchi fistolosi. Dal pus isolai uno streptococco emolitico e un corto bacillo Gram+. In questo caso, previo lavaggio, inoculai la vivicillina nei tragitti fistolosi e applicai localmente garza imbevuta del medicamento. Il miglioramento fu molto rapido nei primi giorni e la diffusione del processo fu immediatamente arrestata. Dopo cinque dì di medicazioni scomparve dal pus il bacillo Gram+ e persistette soltanto lo streptococco. A questo punto però il miglioramento s'arrestò e pur essendosi grandemente ridotta l'infiammazione del dito e la secrezione del pus, tanto che uno degli orifizi cicatrizzò, non si riuscì

ad ottenere la guarigione completa. Dopo 19 giorni di questa terapia sostituii alla vivicillina l'inoculazione nei tragitti di una soluzione di sulfamidici.

Anche qui nei due primi giorni si ebbe un discreto miglioramento, ma una certa secrezione di pus persistette ancora senza che quasi un mese di terapia sulfamidica riuscisse ad eliminarlo. Medicaï allora per due giorni con vivicillina e poi per due altri con i sulfamidici, e questa volta ottenni una rapida e definitiva guarigione.

Ricorderò ancora 3 casi di *ulcere varicose infette*, che vennero tutte a guarigione dopo 3 giorni di cura vivicillinica e riposo a letto e una vasta *piaga da d'ecubito* in un canceroso, che migliorò notevolmente dopo un solo giorno di terapia.

Rapida guarigione la ottenni pure in due casi di *ustioni infette*.

E passo alla

Dermatologia.

Fra i risultati più brillanti che ho ottenuto con la vivicillina, enumero 9 casi di *eczema* e 5 di *impetigine* che ho curato. In molti di questi si trattava di affezioni datanti da mesi o da anni e inutilmente curati con pomate o altri mezzi. Tali casi guarirono tutti rapidamente e alle volte dopo una sola giornata di terapia locale i fatti umidi erano scomparsi e l'infezione domata. Spesso, per prevenire recidive, prolungai ancora per qualche giorno la terapia. La guarigione fu di solito completa e definitiva, per quanto, data la genesi della malattia e l'influenza di fattori costituzionali, sia da attendersi in questi casi la possibilità di recidive. In un caso, in un eczema datante da sei anni e guarito in quattro giorni, si riebbe dopo oltre due mesi una recidiva all'orecchio. Essa fu domata rapidamente da una nuova applicazione di vivicillina.

Due casi di *sicosi della barba* trattati da colleghi, guarirono pure molto rapidamente. In uno di questi fu però associata la radioterapia e quindi il giudizio sulla efficacia della vivicillina non può essere ritenuto sicuro.

Un vasto *penfigo bolloso* ad ambedue le piante dei piedi fu trattato da un collega. La guarigione si ebbe in 4-5 giorni.

E passo ai casi che interessano la specialità:

Oculistica.

Qualcuno di questi è stato trattato da me, mentre la maggioranza è stata trattata dal Prof. Strampelli. Questi casi si aggiungono agli altri 130 studiati dal Dr. Grignolo e che sono stati oggetto di una sua comunicazione all'Accademia Medica di Roma.

Elenco in primo luogo 20 casi di *blefariti* eczematose-pustolose, 19 delle quali croniche, spesso datanti da molti anni (10 e più) e inutilmente curate con altri mezzi. Nei miei casi consigliai di applicare localmente compresse di garza imbevute di vivicillina e di lasciarle in sito il più a lungo possibile; il Prof. Strampelli fa invece sfregare l'orlo palpebrale più volte al giorno con un batuffolino di cotone imbevuto del medicamento.

In tutti i casi fin dal primo giorno si notò un sensibile miglioramento, e la cura protratta per 7-10 giorni portò nella maggior parte dei casi ad una completa guarigione, in altri ad un sensibile miglioramento, consistente nella scomparsa delle crosticine e delle pustollette, mentre persisteva un certo arrossamento dell'orlo palpebrale. In alcuni casi si ebbero recidive che vennero facilmente dominate con una ripresa della cura vivicillinica.

Per valutare giustamente questi risultati è necessario considerare che nelle blefariti eczematose od ulcerose si tratta quasi sempre di un processo infettivo che si impianta su di un particolare terreno costituzionale.

La vivicillina stronca l'infezione, ma non può naturalmente modificare il terreno: con ciò si spiega la frequente persistenza di un certo arrossamento palpebrale e l'evenienza di recidive.

Fra i casi più interessanti trattati dal Prof. Strampelli ricordo ancora tre di *cheratoipopion* sostenuti da germi non identificati. In tutti e tre, dopo instillazione per 4 giorni di vivicillina, si ebbe arresto e regressione dell'ulcera e scomparsa dell'ipopion.

Del pari egli ottenne in sole 24 ore la guarigione di un'*ulcera* manifestatasi su un disco di *cornea* trapiantata.

A parte i casi di blefarite, quasi tutti accompagnati da congiuntivite, il Prof. Strampelli trattò due altri casi di congiuntivite di natura non precisata, uno in un operato di cherato-plastica, ottenendo una rapida scomparsa della secrezione e un decorso post-operatorio con minimi segni reattivi: e uno accompagnato da *cheratite*, in cui impiegò anche altri mezzi terapeutici e in cui ottenne

soltanto un miglioramento. Due altri casi di congiuntivite catarrale subacuta furono curati da me con successo; in un terzo caso invece non ottenni successo.

Il Prof. Strampelli ottenne inoltre notevolissima diminuzione dei fatti infiammatori anche in un caso operato di *estrazione di una scheggia* entrata nella camera anteriore.

In un altro caso di *cheratoplastica* e in operati di *glaucoma* e di *cataratta*, il Prof. Strampelli ha instillato la vivicillina per la profilassi post-operatoria sempre con ottimi risultati.

Otorinolaringoiatria.

Nel campo della *oto-rino-laringoiatria* la vivicillina ha dato pure buone prove. Ricorderò 3 casi di *otite media purulenta acuta* con perforazione del timpano guariti in 2-8 giorni con instillazioni locali di vivicillina, e quattro casi di *sinusiti*. Di uno di questi, complicato con osteomielite e curato dal Prof. Ferreri mediante iniezioni di vivicillina, ho già riferito. Nel secondo e terzo caso si trattava di sinusiti catarrali acute, guarite l'una in 24 ore e l'altra in 4 giorni, con poche instillazioni endonasali del prodotto. Nel quarto caso la sinusite a carico del seno maxillare, datava da tre anni e dal mucopus isolai uno streptococco ed uno stafilococco piuttosto resistenti in vitro alla penicillina. La cavità del seno si poteva raggiungere attraverso l'alveolo di un premolare, e attraverso a questa via si iniettò la vivicillina nella cavità. Il miglioramento fu immediato e notevole e dopo 7 giorni la secrezione si ridusse ai minimi termini ed ogni altro disturbo soggettivo scomparve. Dopo altri 2 giorni dal liquido di lavaggio del seno non si isolò più lo streptococco. La guarigione data ormai da oltre un anno e può quindi essere considerata definitiva.

Due casi di *faringite catarrale acuta* e due *tonsilliti follicolari* febbrili vennero a guarigione entro 24 ore, dopo poche instillazioni endonasali del prodotto.

Riferisco infine gli interessanti risultati ottenuti dal trattamento di 34 casi di *coriza*. In 28 casi si trattava di forma *acute* per lo più iniziali. A questi pazienti consigliai l'instillazione endonasale di vivicillina, ogni 3-4 ore. In 24 casi fu così possibile troncare il raffreddore, spesso entro le 24 ore, più di rado in 2 o 3 giorni. Il sollievo fu quasi immediato. Due casi non ebbero invece

alcun giovamento dalla cura e due altri l'ebbero soltanto parziale. Forse l'abbondante secrezione nasale presente impedì un più lungo contatto della vivicillina con le mucose nasali.

Risultati meno buoni, ma pure notevoli, si ebbero nei 6 casi di *coriza cronica*, per lo più datante da mesi ed accompagnati spesso da eczemi o da alterazioni notevoli della mucosa. In questi casi si ottennero 2 guarigioni definitive, un insuccesso e 4 miglioramenti, alle volte notevoli, con forte riduzione della secrezione, decongestione della mucosa e ripristino della respirazione attraverso al naso.

Questi risultati per quanto non molto numerosi, presentano tuttavia un notevole interesse. E' noto infatti che la penicillina non presenta alcuna azione terapeutica sul raffreddore (Delafied e coll.) (10).

In questo campo, se i miei risultati saranno confermati, e qui bisogna andar molto cauti specie dopo la delusione che in questo campo ha dato un altro antibiotico: la patulina, la vivicillina eserciterebbe un'azione terapeutica non solo superiore, ma anzi diversa da quella della penicillina. E' difficile dire se la vivicillina agisce sul virus del raffreddore o su germi ad azione sinergica che lo accompagnano. E' anche da notarsi che la vivicillina per via endonasale ha fallito in tre casi di *rinite* che accompagnavano una *tracheo-bronchite* del tipo così detto influenzale.

Probabilmente perchè qui l'agente eziologico è di natura diversa da quello che provoca il comune raffreddore.

Anche in un caso di *asma bronchiale*, com'era prevedibile, non ottenni successo, mentre un discreto miglioramento si ebbe in un caso di *raffreddore da fieno*.

Da ultimo tra i *casi vari* enumero i seguenti:

Un *empiema* sostenuto da flora mista, tra cui un cocco Gram—, in vitro 750 volte più resistente del ceppo standard « Oxford » alla penicillina e un bacillo Gram+, 75 volte più resistente. Introdussi per due giorni nella cavità pleurica, attraverso alle tre brecce che essa presentava, da 20 a 30 cc. di vivicillina. Riuscii in due giorni ad eliminare il bacillo, non così il cocco. Si ebbe un modico miglioramento nell'abbondanza e nel tipo dell'escrezione (scomparsa del cattivo odore), ma dopo altri 4 giorni di trattamento il paziente dovette partire ed interruppe così la cura.

Una *periodondite acuta* che aveva dato febbre alta ed una notevole tumefazione della regione mentoniera. Intervenni asportando un incisivo inferiore che sembrava sano. Il giorno seguente però dall'apice dell'alveolo, uscì una goccia di pus. Inoculai allora nel piccolo tragitto colà esistente, un po' di vivicillina e ripetei l'iniezione il giorno seguente. La febbre discese rapidamente e scomparve in seconda giornata, la tumefazione diminuì e si ebbe una sollecita guarigione.

Ricordo ancora una *fistola vescicale infetta*, consecutiva a prostatectomia, curata con buon esito dal Prof. Blasucci, una *frattura esposta infetta*, trattata pure con successo dal Prof. Ciancarelli, il quale ottenne pure un ottimo risultato in un caso di *annessite bilaterale* operata in cui era residuo un focolaio settico profondo fistolizzato. Con due sole instillazioni locali di vivicillina egli ottenne la completa e stabile guarigione del processo.

La casistica che ho esposto, per quanto non abbondantissima, mi sembra sufficiente, specie se aggiunta agli altri 160 casi trattati da Grignolo (9) e da Garretto (11), per affermare l'efficacia della vivicillina e per consigliarne in molti casi l'uso, ora specialmente che la penicillina anglosassone ancora scarseggia e non è accessibile a tutte le borse.

Inconvenienti della terapia vivicillinica.

La vivicillina per *applicazioni locali* non presenta in genere inconvenienti degni di nota. Contrariamente ai preparati sulfamidici, non dà irritazione cutanea e agisce anche in presenza di pus o di tessuti necrotici. In alcuni casi se arriva a contatto con tessuti e mucose infiammate, dà un senso di bruciore che scompare dopo pochi minuti.

Tale inconveniente è di molto attenuato con il tipo di vivicillina che preparo in questi ultimi tempi.

In due soli casi ebbi notizia di una reazione di tipo *allergico*; in uno si trattava di un paziente che presentava un ascesso gluteo trattato da un collega con aspirazione e iniezione locale di vivicillina. Due giorni dopo questa, si manifestò un eritema a tipo scarlattinoso, diffuso a tutto il corpo, che scomparve dopo 12 ore. Ad una seconda iniezione di vivicillina non fece seguito alcun inconveniente.

Nel secondo caso si trattava di un'ulcera varicosa infetta, attorno alla quale comparvero manifestazioni d'orticaria probabilmente riferibili al medicamento.

L'*iniezione endomuscolare* di vivicillina riesce di solito dolorosa e per attenuare questo inconveniente, associo ora al preparato il 0,2 % di novocaina. Con una certa frequenza l'iniezione dà una *tumefazione locale*, talvolta abbastanza estesa, ma che si riassorbe rapidamente, di solito in 24 ore. In un caso di questi, un collega, temendo la formazione di un ascesso, praticò una puntura esplorativa, ma ne trasse solamente poche gocce di un liquido sieroso-ematico, che risultò perfettamente sterile. In quasi tutti i casi, il materiale inoculato dà luogo ad un *noduletto* un po' dolente, che si riassorbe lentamente.

Tali inconvenienti, per quanto non del tutto trascurabili, non sono però in genere tali da impedire la prosecuzione della cura. Come ho detto, si arrivò infatti a praticare anche 16 iniezioni nello stesso paziente.

In due casi all'iniezione seguì una breve *puntata febbrile* ed un *senso di malessere*. Come è noto inconvenienti simili sono stati imputati talvolta anche alla penicillina.

Un inconveniente più grave è quello della comparsa di *ascessi da iniezioni*. Nei casi da me trattati tale inconveniente non si presentò mai: nei casi invece trattati da colleghi si ebbe 5 volte tale complicazione. In due casi non fu praticato l'esame culturale del pus, negli altri tre furono rispettivamente isolati uno streptococco, il B.coli e una flora mista (stafilococco, diplococco, bacilli Gram—).

E' difficile dare una spiegazione di tale inconveniente. Anzitutto i controlli di sterilità eseguiti escludono la possibilità che la vivicillina potesse essere inquinata. Dei germi isolati dal pus, gli stafilococchi erano in vitro altamente sensibili tanto alla penicillina che alla vivicillina; i bacilli Gram— invece non lo erano. Mentre in quest'ultimo caso si potrebbe pensare ad introduzione accidentale di tali germi con l'ago, nel caso dei germi sensibili ciò è meno verosimile. Si potrebbe pensare che si tratti in realtà di ascessi da fissazione, che si manifestano quando dopo alcuni giorni le ife, non più attive, e difficili ad essere riassorbite, agiscono come corpi estranei. Ciò può essere suffragato dal fatto che gli ascessi si manifestarono esclusivamente in malati molto gravi,

in cui l'infezione non fu rapidamente domata. D'altronde non posso trascurare la circostanza d'aver avuto notizia di almeno due casi di ascessi da piogeni penicillinosensibili consecutivi all'iniezione di penicillina americana sicuramente attiva. In questo caso, data la perfetta e rapida assorbibilità della penicillina, è difficile pensare ad ascessi da fissazione. Non posso perciò ancora dire se questi ascessi siano da considerarsi un fatto puramente accidentale o possano essere in qualche modo legati alle caratteristiche della vivicillina.

Un altro possibile inconveniente che doveva essere preso in considerazione, era quello della possibilità dello stabilirsi di una *penicillino-resistenza* nei germi trattati con le dosi eccessivamente basse (da 20 a 50 UO per cc.) di penicillina contenute nella vivicillina. E' noto che è facile rendere in vitro penicillino-resistenti germi prima sensibili alla penicillina. Tale resistenza è per lo più molto facilmente reversibile. Soltanto per i pneumococchi essa diviene un carattere permanente (Rake e collab. (12) Todd e collab. (13, 14)). Che lo stesso avvenga anche in vivo, è discutibile e discusso. Fleming pensa che ciò possa accadere e si sono descritti casi, (Rammelkamp e Maxon (15) Schmidt e Sesler (16)), di germi divenuti artificialmente penicillino-resistenti, dopo un insufficiente trattamento. Molti di tali casi sono però discutibili e non probativi in modo assoluto.

Dirò che nei miei casi non ho mai osservato un andamento clinico che mi potesse far pensare all'insorgenza di una penicillino-resistenza indotta. I germi penicillino-restenti isolati in qualche caso, lo erano tali fin dal principio. In quattro pazienti, in cui l'infezione fu domata soltanto dopo un trattamento relativamente prolungato, saggiai in vitro la penicillino-sensibilità dell'agente patogeno all'inizio del trattamento, e dopo 5 o 10 giorni di cura. In nessun caso trovai un'apprezzabile variazione della penicillino-sensibilità.

Ricorderò ancora che ho avuto la impressione che i germi trattati con dosi insufficienti di vivicillina associno a profonde alterazioni morfologiche, un aumento di recettività per i sulfamidici. Questa impressione si basa soprattutto sul grave caso di infezione ad un dito che ho esposto prima, e che è stato trattato al-

ternativamente con vivicillina e sulfamidici. Anche osservazioni del Dr. Grignolo (9) danno sostegno a tale ipotesi.

Meccanismo d'azione della vivicillina.

Da ultimo resta da dire qualche cosa sul probabile *meccanismo d'azione della vivicillina*. A questo riguardo bisogna tenere distinta la vivicillina per applicazioni locali, da quella che si usa per iniezioni endomuscolari. Probabilmente esse agiscono con un meccanismo almeno in parte, diverso.

Nel caso della vivicillina impiegata localmente, la prima ipotesi che si affaccia alla mente è quella che la sua azione sia dovuta esclusivamente al suo contenuto in penicillina. Tale ipotesi è però assai poco probabile. E' noto che in terapia locale per ottenere un risultato efficace si usano pomate che contengono da 250 a 2000 U O per gr o soluzioni contenenti 500-1000 U O per cc. Soltanto Grossmark e Plewers (7) affermano di non aver trovato sensibili differenze dall'uso di una pomata contenente 50 U O per gr. o di una che ne conteneva 2000. Ad ogni modo la vivicillina contiene sostanze antibiotiche rilevabili in vitro, in dose ancora minore. Il suo contenuto oscilla tra le 20 e le 50 U O per cc. ed ho sperimentato efficacemente anche una che ne conteneva appena 12.

Enoch e Wallersteiner (6) suppongono che la vivicillina continui a produrre in vivo penicillina o a liberare quella contenuta nelle ife. Non credo che tale ipotesi possa da sola spiegare la efficacia del medicamento. E' noto che a temperatura superiore ai 24°-25°, il *P. notatum* cresce male e difficilmente, e d'altra parte il contenuto in penicillina delle ife non è rilevante.

Un'altra ipotesi è quella che la vivicillina agisca in quanto essa contiene altre sostanze antibiotiche, diverse dalla penicillina, in parte non rilevabili in vitro con i comuni metodi, e che nel processo di estrazione e purificazione della penicillina commerciale vanno distrutte o comunque perdute.

E' noto dalle più recenti ricerche di AA. anglosassoni, che la penicillina non è unica, ma che *P. notatum* produce per lo meno 4 tipi di penicillina, la IoF, IIoG, IIIoX e quella K, chimicamente e biologicamente diverse tra di loro. Oltre a questi antibiotici, che sono rilevabili in vitro con i comuni metodi, non è escluso che

ne possano esistere altri rilevabili soltanto in vivo o con metodi speciali. Questa eventualità non è assurda. Ricorderò che Tainter e collab. (17) hanno preparato l'estere benzilico della penicillina, che è in vitro 13 volte meno attivo della penicillina, mentre in vivo è tre volte più attivo di questa. L'attivazione avviene in vivo probabilmente per effetto di una particolare azione enzimatica dei tessuti. Del pari, secondo Meyer, Hobby e collab. (18) gli esteri metilico, etilico e n-butilico della penicillina, inattivi in vitro, sono attivi in vivo.

Accennerò ancora che ho in corso ricerche su di un micete da me isolato e che non sembra essere tossico. Tale micete non libera nel terreno culturale sostanze antibiotiche controllabili: però sembra contenere nelle ife una sostanza, che si può estrarre in particolari condizioni, la quale uccide e lisa i germi acido-resistenti.

Non è impossibile che qualcosa di simile avvenga anche nel caso della vivicillina di fronte ai germi Gram+. Ciò sarebbe suffragato anche dalla constatazione che il campo di azione di questa non è esattamente sovrapponibile a quello della penicillina. La prima infatti non agisce sul gonococco, la seconda invece è inattiva nel raffreddore. Ricorderò ancora il caso della mastite trattata senza successo con la penicillina, guarita invece dalla vivicillina.

Voglio citare infine alcune interessantissime ricerche di Kenyon e collab. (10) i quali hanno isolato da vecchie culture in brodo di stafilococchi ed altri germi un fattore (anti-penicillium 1) il quale non è in grado di distruggere la penicillina, così come fa la penicillinasi; ma che riesce in vitro ad influenzare sfavorevolmente la evidenzialità del potere antibiotico della vivicillina. Tale fattore non si svilupperebbe nelle culture in superficie.

La *vivicillina per iniezioni* agisce probabilmente con un meccanismo ancora più complesso. Il suo contenuto in antibiotici rilevabili in vitro è infatti ancora minore che nel caso di quella per applicazioni locali e del tutto insufficiente a giustificare il benchè minimo effetto. D'altronde, specie in alcuni casi, la sua azione sembra innegabile. *Le prove sugli animali* hanno dato in genere risultati negativi o di difficile valutazione, un po' per la difficoltà

di distinguere l'effetto dovuto alla penicillina contenuta nella vivicillina, da quello di altri eventuali fattori antibiotici e un po' per la diversità del decorso di un'infezione sperimentale massiva nell'animale, da quello che accade nell'uomo.

Ad ogni modo sono propenso a ritenere che nel meccanismo d'azione abbia grande importanza un componente aspecifico. Questo potrebbe essere rivelato dalla notevole leucocitosi e dalla deviazione a sinistra della formula di Arneth, constatate da Provenzale (comunicazione verbale) nei casi da lui trattati, e da me confermati nella cavia. Però tale leucocitosi non è costante: con una certa frequenza essa manca nella cavia, ed è mancata anche nell'uomo in un interessante caso di peritonite acuta in un bambino, trattato in clinica chirurgica dal Dr. Montanari (comunicazione verbale) e sfebbrato dopo soli 2 giorni di terapia vivicillinica.

C'è indubbiamente nel meccanismo di azione della vivicillina qualche cosa che deve essere ancora chiarito.

E' logico chiedersi alla fine se la vivicillina debba essere considerata soltanto un surrogato contingente della penicillina, o se presenti caratteristiche tali da assegnarle un posto autonomo e permanente nel campo terapeutico.

Risponderò molto succintamente: credo che la vivicillina per iniezioni sia, in linea di massima, inferiore alla penicillina, o per lo meno che copra un campo d'azione molto più ristretto di questa: credo invece che nella cura topica la vivicillina sia pari o anche superiore alla penicillina e che abbia quindi ragione di entrare stabilmente nell'uso, per quanto la sua scarsa conservabilità (in 15-20 giorni perde circa il 10% della sua attività) costituisca un serio ostacolo alla sua diffusione.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di batteriologia, 28-5-1946.

RIASSUNTO

L'A. riferisce i risultati, in buona parte favorevoli, ottenuti dalla terapia vivicillinica, attuata su 201 pazienti, affetti da svariate forme morbose.

Egli espone i vantaggi e gli inconvenienti, e le possibilità di tale terapia, e discute il probabile meccanismo di azione della vivicillina.

RESUMÉ

L'A. rapporte les résultats, en bonne partie favorables, obtenus avec la thérapie vivicillinique, appliquée à 201 patients souffrants de très différentes maladies. Il expose les avantages, les inconvénients et les possibilités qu'offre cette thérapie et examine le mécanisme probable d'action de la vivicilline.

SUMMARY

The author gives the results, mostly favourable, obtained with vivicillinic therapy on 201 patients, affected by various forms of diseases.

He states the advantages, the inconvenients and the possibilities of such a therapy, and discusses the probable mechanism of viviciline.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser berichtet über die von ihm bei 201 an verschiedenen Erkrankungen leidenden Patienten mit der Vivicillintherapie erzielten, zum guten Teil günstigen Erfolgen.

Er entwickelt die Vor- und Nachteile und die Erfolgsmöglichkeiten dieser Behandlung; er bespricht schliesslich die wahrscheinliche Wirkungsweise des Vivicillins.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BABUDIERI B., Clinica Nuova (1945) vol. I, p. 150 e questi Rendiconti (1945), vol. VIII, p. 331.
- (²) FLEMING A. Brit. J. exp. Pathol. (1929) vol. 10 p. 226.
- (³) ROBINSON G. H. e WALLACE J. E. Science (1943) vol. 98, p. 329.
- (⁴) ALSTON J. M. Brit. Med. J. (1944) 1. p. 654.
- (⁵) RAPER K. B., COGHILL R. D. J. A. M. A. (1943) vol. 123, p. 1135.
- (⁶) ENOCH H. E., WALLERSTEINER W. K. S. Nature (1944) vol. 153, p. 380.
- (⁷) GROSSMARK G. J., PLEWES L. W. Brit. M. J. (1945) p. 906
- (⁸) ROBERTSON J. M. Brit. M. J. (1944) p. 519.
- (⁹) GRIGNOLO A. Boll. e Atti Acc. Med. Roma (1946) in corso di stampa.
- (¹⁰) DELAFIELD M. E., STRAKER E., TOPLEY W. Brit. M. J. (1941) p. 145.
- (¹¹) GARRETTO U. Boll. e Atti Acc. Medica Roma (1946) in corso di stampa.
- (¹²) RAKE G., Mc KEE C. M., HAMRE D. M., HOUCK C. L., J. Immunol. (1944) vol. 48 p. 271.

- (¹³) TODD E. W., TURNER G. S., DREW L. G. W. Brit. M. J. (1945) I. p. 111.
- (¹⁴) TODD E. W., TURNER G. S., DREW L. G. W. Brit. M. J. (1945) I. p. 603.
- (¹⁵) RAMMELKAMP C. H., MACON T. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (1942) vol. 51, p. 386.
- (¹⁶) SCHMIDT-SESLER. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. (1943) vol. 52, p. 343.
- (¹⁷) CAVALLITO C. J., KIRCHNER F. K., MILLER L. C., BAILEY J. K., KLIMEK J. W., WARNER W. F., SUTER C. M., TAINTER M. L. Science (1945) vol. 102, p. 150.
- (¹⁸) MEYER K., HOBBY G. L., DAWSON M. H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (1943) vol. 53, p. 100.
- (¹⁹) KENYON J., SEGAR K. R., CRAN J., WALLERSTEINER W. K. S. The medical Press and Circular (1945) vol. 213, n. 5517.

