

## VAN DIE REDAKSIE : EDITORIAL

## SUKSESVOLLE AKTIEWE IMMUNISASIE TEEN PERTUSSIS

Die vaksine van kinkhoes is in die afgelope paar dekades aan 'n reeks toetse, proefnemings, diereksperimente, en kritiese beskouinge onderwerp wat ongeëwenaard is op die gebied van entstowwe. Alhoewel antigenies homogeen was vroeëre pogings om kinkhoes deur immunisasie te voorkom dikwels onsuksesvol, hoofsaaklik deur die gebruik van growwe variante in plaas van gladde virulente stamme, of deur die gebruik van parapertussis stamme waartussen daar geen kruisimmunitet bestaan nie. Die Britse Mediese Navorsingsraad het sedert 1942 hierdie probleem deeglik bestudeer en deur 'n reeks publikasies<sup>1-3</sup> onomstootlik bewys dat 'n effektiewe vaksine teen pertussis wel vervaardig, en met welslae teen die siekte aangewend kan word. Verdere studies uit verskeie lande in die afgelope paar jaar stel in die vooruitsig 'n veilige vaksine, wat in sy profilaktiese hoedanigheid nog moontlik dié van difterie sal kan ewenaar.

Kinkhoes is 'n ernstige siekte gedurende die eerste lewensjaar en word deur die sg. *Bordetella pertussis* veroorsaak—so genoem na Bordet wat die kiem in 1906 ontdek het. Syfers<sup>4</sup> uit die V.S.A. toon dat oor die tydperk 1940-1948 3 maal soveel kinders onder 1 jaar oorlede is aan kinkhoes as aan masels, pampoentjies, waterpokkies, skarlakenkoors, difterie, poliomiëlitis en meningitis tesaam. Die mortaliteit in die eerste lewensjaar is 10 maal groter as in die ouderdomsgroep 1-4 jaar en ten minste 100 maal groter as in die ouderdomsgroep 5-9 jaar. 40-50% van alle kinders word voor 5-jarige ouderdom aangetas, terwyl 75% aangetas is wanneer 'n ouderdom van 10 jaar bereik word. Selfs op hierdie ouderdom kan kinkhoes 'n uitgerekte, debilerende siekte wees met komplikasies soos bronchopneumonie en bronchiëktase.

Studies<sup>1</sup> wat in Engeland uitgevoer is gedurende 1942-1944 het onder gevaksineerde kinders 'n insidensie van 55% getoon, terwyl in 'n kontrolegroep die insidensie van kinkhoes 63% was. Dit het duidelik geblyk dat uittoetsing en standardisasie van pertussis vaksine, voordat dit gebruik word, van die allergrootste belang is. Hieronder sou kinders aan onnodige ongerief blootgestel wees terwyl ouers hul vertroue in profilaktiese vaksinasie in die geheel sou verloor.

In 1939 het Kendrick en Eldering<sup>5</sup> hul klassieke studie aangaande die effektiwiteit van die pertussis vaksine gepubliseer, en in 1944-1946 is die sg. intraserebrale muisbeskermingstoets in die V.S.A. ontwikkel. Hierdie toets stel ons in staat om in die laboratorium die pertussis vaksine na waarde te skat. 14 verskillende laboratoria se entstowwe is getoets; 3 daarvan het geen beskermende uitwerking getoon nie terwyl daar in die res groot variasie waarneembaar was. Sedert 1949 is in die V.S.A. 'n standaard vaksine ontwikkel met behulp van bogenoemde toets waarvan 12 eenhede as genoegsaam beskou word om die verlangde beskermende uitwerking eksperimenteel

uit te lok. Maar sou 'n vaksine, met standaard antigeniese inhoud en wat in sekere laboratoriumtoetse slaag, ook dieselfde uitwerking op die pasiënt hê? Hierop volg 'n reeks omvattende vergelykende studies tussen klinikus en laboratorium op meer as 36,000 kinders, beplan deur die Britse Mediese Navorsingsraad oor 'n periode van langer as 10 jaar. Afdoende bewys word gelewer dat so 'n entstof wel vervaardig kan word en dat immunisasie daarmee wel tot 'n groot mate suksesvol kan wees, soos weerspieël deur die afname in kliniese gevalle, asook deur die graad van siekte te verminder. Dat daar nog steeds moeilikhede in die vervaardiging van entstof is, val nie te betwyfel nie, alhoewel vervaardigers reeds uit bogenoemde ondervering voordeel kan trek.

Daar is rede om te glo dat pertussis-teenliggaampies, soos in die geval van tuberkulose, nie diaplasmataal migreer nie. 'n Goeie immunisasie-skema sou wees om met 'n kursus van 3 inspuitings van 20,000 miljoen organismes elk van die suiwer entstof, *onmiddellik* na geboorte te begin (soos in die geval met B.C.G.), en dit daarna met tussenposes van 1 maand toe te dien. Twee dosisse van die aluin-geabsorbeerde vaksine voor die ouderdom van 6 maande sal ook 'n redelike beskerming gee. Aangesien beskerming slegs omtrent 3 jaar lank duur, is dit raadsaam om 'n versterker-dosis na 1-2 jaar te gee. Nog verdere versterkers, bv. op skoolgaande ouderdom, word nie aanbeveel nie, aangesien die graad van siekte op hierdie ouderdom minder ernstig is en omdat die gevaar van 'n onaangename nuwe-reaksie bestaan.

Die ontwikkeling van erge nuwe-reaksies (komplikasies) van pertussis vaksinasie het gelei tot pogings om 'n gesuiwerde immuniserende antigeen te ontwikkel. Pillemer<sup>6</sup> het deur soniese disintegrasie van *B. pertussis* gevolg deur ekstraksie met menslike rooibloedselstroma die formasie van 'n stroma-antigeen-kompleks beskrywe wat slegs 'n klein fraksie van die bakterium verteenwoordig. Hierdie fraksie is nie toksies nie en beskerm muise teen intra-serebrale pertussis-infeksie. Dit lok egter 'n swak agglutinin-respons uit wat blyk geen goeie indeks van beskerming te wees nie. Pillemer se antigeen is deeglik uitgetoets by kinders en blyk 'n kragtige verwekker van immunitet te wees alhoewel dit geneig is om reaksies te veroorsaak.<sup>3</sup>

Dit val buite die bestek van hierdie kort samevatting om die aard en oorsaak van postvaksinale reaksies te evalueer en om te besluit of 'n ensefalopatiëse reaksie 'n ware of toevallige insident is. Terloops kan slegs gemeld word dat Ström<sup>7</sup> 'n besonder hoë syfer van neurologiese komplikasies gee wat volg op vaksinasie met die sg. 'triple' vaksine, nl. 1 : 6,000 oor die tydperk 1955-1958. Edsall<sup>8</sup> is van mening dat sulke reaksies slegs in die afgelope paar jaar na vore getree het waar pertussis vaksine op groot skaal gebruik is, veral in kombinasie met ander entstowwe wat gewoonlik minerale adjuvante bevat, en dat

minder sulke gevalle voorgekom het vandat preparate gebruik word waarvan die hoogste en laagste antigeniese perke nie oorskry is nie.

In die lig van huidige feite is dit vandag vir die geneesheer 'n gerusstellende gedagte dat met teenswoordige preparate op meer as 80% beskerming teen pertussis gereken kan word; dat met gesuiwerde, gestandaardiseerde preparate postvaksinale komplikasies hopelik nog skaarser sal word, en dat die idee van so-vroeg-as-moontlik pro-

filaktiese immunisasie in die geval van kinkhoes, 'n goeie praktyk is.

1. Britse Mediese Navorsingsraad (1951): *Brit. Med. J.*, **1**, 1464.
2. *Idem* (1956): *Ibid.*, **2**, 454.
3. *Idem* (1959): *Ibid.*, **1**, 994.
4. Cruickshank, R. (1961): In *The Role of Immunization in Communicable Disease Control*. Geneva: W.H.O.
5. Kendrick, P. en Eldering, G. (1939): *Amer. J. Hyg.*, **29**, 133.
6. Pillemer, L., Blum, L. en Lepow, I. H. (1954): *Lancet*, **1**, 1257.
7. Ström, J. (1960): *Brit. Med. J.*, **2**, 1184.
8. Edsall, G. (1961): *Op. cit.*<sup>4</sup>

### ADRENERGIC AND ANTI-ADRENERGIC DRUGS

The catechol amines, for example noradrenaline and adrenaline, have many and varied actions in the body. The range and pattern of effects are characteristic for each particular amine. The idea has been put forward that there are two types of adrenergic receptor, in order to explain the differences in action of noradrenaline and adrenaline on different sympathetic effector organs. These receptors exist in the membranes of different effector cells. Receptors blocked by ergotoxine, dibenamine, and phenoxybenzamine (dibenzylamine) and certain other drugs are called alpha ( $\alpha$ ) receptors, and those which are not blocked are called beta ( $\beta$ ) receptors. Supposedly, noradrenaline can affect only those effector cells that contain the alpha receptor, while adrenaline can affect both. Isoprenaline affects the beta receptors.

Certain alpha functions are excitatory and others inhibitory.<sup>1</sup> Similarly, certain beta functions are excitatory and others inhibitory. Alpha and beta receptors are therefore associated with the affinity of the catechol amine or particular drugs and not necessarily with excitation or inhibition. Unfortunately, the alpha and beta receptor concept could not explain all the differences between the actions of the different adrenergic hormones and adrenergic drugs. Although these receptors for catechol and sympathomimetic amines have had these names for many years we are only now beginning to get information regarding their fundamental structure. Chemical, biochemical, and electrophysiological techniques have enabled advances to be made. A 'cyclase system' may be the actual beta receptor (involving cyclase, magnesium ions, and ATP). It should not be long before the identification of an actual adrenaline receptor is established.<sup>2</sup>

The cardiovascular effects of catechol amines in man agree well with the concept that noradrenaline acts mainly on alpha receptors, isoprenaline on beta receptors, and adrenaline on both. A search is now being made for agents which will effectively and selectively block the sympathetic nervous system, and prevent the release or in other ways inhibit the action of noradrenaline and related amines.

Recently compounds have been discovered which selectively block the beta receptors, e.g. phenoxybenzamine, mentioned above, which is an alpha-blocking agent and which, for example, does not effectively block the myocardial responses to catechol amines. One of these new

compounds is nethalide ('alderlin'). It is a specific beta-receptor blocker, i.e. it blocks the beta action of catechol amines. It appears to have no effect on the alpha action nor to have important direct circulatory activity. It can block stimulation by adrenergic nerves as well as by infused amines.

Bretylium and guanethidine sulphate have been used in recent years in the treatment of essential hypertension. The former compound has disadvantages that have limited its use. Guanethidine has an action similar to that of bretylium, but more prolonged. It has been shown to reduce the concentration of catechol amines in the heart, the arteries, and the spleen, but not in the brain or the adrenal medulla. The depletion of these amines is important, and guanethidine may be regarded as having some peripheral actions similar to those of reserpine and some similar to those of bretylium.

Noradrenaline synthesis can be depressed at an early stage by the use of inhibitors of dopa decarboxylase, an enzyme responsible for the formation of dopamine, the immediate precursor of noradrenaline, from dopa. A number of such inhibitors are known.<sup>2</sup> One of these is alpha methyl dopa ('aldomet') which depletes stores of noradrenaline, and of 5-hydroxytryptamine, both in the brain and peripherally. It causes a fall of blood pressure and is being used in the treatment of essential hypertension, but whether or not its antihypertensive action is due to inhibition of dopa decarboxylase has not yet been established. It is a less potent drug than guanethidine. The introduction of this substance is an interesting approach to the devising of antihypertensive drugs, based as it is on recent fundamental work on the synthesis and storage of catechol amines. Theoretically, agents which will effectively and selectively block the sympathetic nervous system should be beneficial in some types of hypertension. They do not prevent the actions of noradrenaline, nor do they block the parasympathetic (cholinergic) system as do the ganglion-blocking drugs. It is to be expected that more effective compounds will become available. These substances are also already setting interesting problems in the mechanism of the actions of the sympathetic nervous system and the maintenance of the blood pressure.

1. Guyton, A. C. (1961): *Textbook of Medical Physiology*. London: W. B. Saunders.
2. Robson, J. M. and Stacey, R. S. (1962): *Recent Advances in Pharmacology*, 3rd ed. London: J. & A. Churchill.