

VAN DIE REDAKSIE : EDITORIAL

B.C.G. SE ROL IN DIE VOORKOMING VAN TUBERKULOSE

Tering vorm van die vroegste tyd af 'n bedreiging vir die mens se gesondheid. Deur die eeue heen was dit 'n siekte wat die verbeelding van geneeshere, skrywers, kunstenaars en ander denkende mense aangegryp het. 'Die siekte wat uitdor' (phthisis) het Hippokrates dit genoem. Botticelli het die uitgeteerde gesig van sy geliefde model liefderik op die doek uitgebeeld, voordat sy aan die siekte beswyk het. 'Almal het dit—veral digters!' het Dumas geskryf. 'Dit is alledaags om iemand te sien bloed spuug, veral in oomblikke van emosie.' Met hierdie woorde het hy ook te kenne gegee hoe berustend en magteloos die plaag van tuberkulose in sy tyd aanvaar is. Gedurende die Renaissance en die Industriële Rewolusie het dit soos 'n veldbrand deur Europa getrek.

Totdat Robert Koch se deurstellingsvermoë in 1882 na 271 probeerslae met welslae bekroon is en hy die basil, wat later sy naam sou dra, afgesonder het, was die oorsaak van tuberkulose in geheimsinnigheid gehul. Die liggelowiges van die Middeleeue het selfs die 'mistige naglug' die skuld vir die siekte gegee. Dit het eers later tot die mensdom deurgeskemer dat armoede, ondervoeding, oorbevolkte en onsanitêre woonbuurtes die grond braakgelê het as 'n weiveld vir die staafvormige basil, want tuberkulose het sy slagoffers sonder aansiens des persoons ook onder die rykes uitgesoek.

Na Koch se ontdekking het die hoop ontstaan dat 'n geneesmiddel vir tuberkulose nie lank agterweë sou bly nie. Dit was egter nie voor die jare veertig van die huidige eeu, toe streptomisien penisillien as 'n antibiotiese 'wondermiddel' opgevolg het, dat 'n doeltreffende tuberkulosebestryder vir die eerste keer in die hande van geneeshere gelê is nie. Dit is opgevolg met sulke doeltreffende hulpmiddels soos PAS en isoniazid, en radikale metodes van chirurgie.

Hierdie kragtige geneesmiddels en massaröntgenografie ten spyte, is tuberkulose nog geensins oorwin nie, soos getuig deur die hoë aanmeldingsyfers in alle dele van die wêreld. Ook in Suid-Afrika het ons die verontrustende posisie dat veertig mense elke dag (meer as 15,000 per jaar) aan tuberkulose sterf.¹ Uit onlangse syfers blyk ook dat daar ongeveer 59,306 aanmeldings jaarliks in die Republiek gemaak word.² Die Wêreld-Gesondheidsorganisasie is ook so ontsteld oor die bedreiging wat tuberkulose steeds vir die mensdom inhou dat die stryd kreet 'Geen wapenstilstand teen tuberkulose' vir die Wêreld se Gesondheidsweek (4-11 April 1964) uitgekies is.

Met inagneming van hierdie feite val die nadruk steeds meer en meer op die voorkoming van tuberkulose. Dit is om hierdie rede dat dosering met B.C.G. weer onder die soeklig gekom het en vandag herwardeer word. In hierdie uitgawe van die *Tydskrif* verskyn 'n omvattende verslag en waardeskatting van hierdie middel as diagnostiese- en immuniserende tuberkulosebestryder, in die lig

van 'n grootskaalse veldtog wat die Stedelike Gesondheidsdepartement van Johannesburg verlede jaar geloods het.

Kort na die Eerste Wêreldoorlog het Léon Charles Albert Calmette, 'n voormalige vlootgeneesheer verbonde aan die Instituut van Pasteur in Lille, as bakterioloog saam met die veearts Camille Guérin die beroemde geskrif: 'n Bydrae tot die studie van die inenting van beste teen tuberkulose' gepubliseer. Hierin het hulle beskryf hoe hulle 'n virulente kolonie van beesteringbasille op 'n gliserien- en artappel-bevattende medium van beesgal oor 'n tydperk van 13 jaar en na 230 oorplantings avirulent gemaak het. Dit was nou skadeloos, maar in staat om immuniteit te bewerkstellig as dit ingeënt is. Diere wat op hierdie manier behandel is, het 'n weerstand teen tering getoon.

Calmette het gevoel dat die tyd aangebreek het om die entstof se doeltreffendheid in die mens uit te toets. Op 1 Julie 1921 is drie dosisse van Basil Calmette-Guérin (BCG) (6 milligram elk) aan 'n baba in Parys mondelings toegedien. Beide die kindjie se moeder en grootmoeder, met wie hy saamgewoon het, was swaar met tering besmet. Die baba het die siekte vrygespring. Daarna is die entstof aan nog 664 babas sonder slegte gevolge ingegee.

Met hierdie suksesse op sy kerfstok is Calmette deur die geneeskundige wêreld amper soos 'n Salk gehuldig. Die gebruik van sy entstof, steeds deur die Instituut van Pasteur voorberei, het na veraf dele van die aardbol versprei. Maar selfs in hierdie eerste roes van welslae oor die teringbasil is daar teenstribbelinge gehoor. In Switserland is die gebruik van die entstof as 'gevaarlik' beskou. In Oostenryk is dit heeltemal verbied. Selfs in sy tuisland is Calmette deur sommige van sy kollegas aangeval. En toe tref die ramp!

Van 252 kinders in Lübeck, Duitsland, wat met BCG ingeënt is tussen Desember 1929 en April 1930, het 71 gesterf en 27 ernstig siek geword aan tuberkulose. Die wêreld se reaksie was venynig en van oral af is Calmette en die Instituut van Pasteur uitgekryt. Na 'n grondige ondersoek van die tragedie is die volgende verklaring uitgereik:

'Of die BCG-kweking is per abuis deur 'n virulente tuberkulosekiem besmet, afkomstig van ander kwekings in die laboratorium te Lübeck, of anders is daar deur agterlosigheid flessies bevattende kwekings van virulente basille in dieselfde uitdroogkas as die BCG-kwekings geplaas en later daarmee omgeruil toe die emulsies van die entstof gemaak is.'

Hoe onwaarskynlik dit ook al geklink het, was baie mense oortuig van die feit dat die avirulente BCG op 'n onverklaarbare wyse weer sy venyn herwin het. Ondanks die feit dat meer as 'n miljoen kinders vantevore sonder slegte gevolg dwarsdeur die wêreld met BCG ingespuut is en die Instituut van Pasteur later blaamloos verklaar

is, het die ramp wat hom op Lübeck afgespeel het, maar wat nooit herhaal is nie, die veldtog vir immunisering teen tuberkulose 'n gevoelige knou gegee. Selfs nadat volle erkenning vir die bruikbaarheid en veiligheid van BCG in 1948 gekom het, toe 300 afgevaardigdes na die Eerste BCG Kongres in Parys die doeltreffendheid daarvan gehuldig het, is dit nog nie universeel aanvaar as 'n tuberkulose-voorkomende middel nie.

In Suid-Afrika is daar ook geneeshere wat BCG nog met agterdog bejeën. In sy omvattende verslag oor BCG word die veiligheid daarvan deur Pollock³ benadruk terwyl Aronson *et al.*⁴ die doeltreffendheid daarvan onderskryf, soos bewys uit die feit dat in twintig jaar van ononderbroke proefneming met BCG-inenting onder Amerikaanse Indiane die sterftes by ingeëntes 12.5% was in vergelyking met 45.3% onder diegene wat nie BCG ontvang het nie. Hierdie en ander stawende geskryfte behoort eens en vir altyd die misvatting dat BCG gevaarlik en nutteloos is die nek in te slaan.

Deur die ontwikkeling van die perkutane manier van toediening van die entstof, in stede van die mondelinge en binnehuise wyse, word 'n nog groter bruikbaarheid vir BCG in die vooruitsig gestel, nie alleen as 'n weerstandwekkende middel wat sonder 'n voorafgaande tuberkulietoets gegee kan word nie, maar selfs as 'n diagnostiese hulpmiddel in die plek van tuberkulien. Daar dien egter op gelet te word dat diegene wat voorheen met BCG geïmmuniseer is, daarna 'n positiewe tuberkulientoets sal toon, maar dat dit dan nie op die aanwesigheid van tuberkulose-besmetting dui nie.

In 'n beleidsverklaring in die Parlement op 16 Maart, vanjaar, het sy Edele, Die Minister van Gesondheid, verklaar dat sy Departement die wenslikheid insien dat alle babas in Suid-Afrika teen tuberkulose geïmmuniseer moet word en dat hy hom in hierdie rigting sal beywer.

1. Van die Redaksie: S. Afr. T. Geneesk., 37, 933.
2. Jaarverslag, Departement van Gesondheid, 31 Des. 1959.
3. Pollock, T. M. (1959): Tubercle (Edinb.), 40, 399.
4. Aronson, J. D., Aronson, A. B. and Taylor, H. C. (1958): Arch. Intern. Med., 101, 881.

DRUGS AFFECTING ENZYMES

It has been known for many years that certain drugs act by interfering with enzymes, a classical example being the interaction of physostigmine and cholinesterase. More recent examples of this concept of enzymes serving as primary targets for drugs include the carbonic anhydrase inhibitors and the monoamine oxidase inhibitors (MAOI). In a few cases a better understanding has thus been obtained regarding the mode of action of certain drugs. New research avenues have therefore been opened up, paving the way for the discovery of better compounds that may prove of practical value in man.

Numerous compounds are known to inhibit the various cholinesterases. There are subtle differences in these enzyme-complexes and there are isoenzymes that may cause different reactions between enzyme and substrate, cofactors, or inhibitor. So vast is the literature on this subject that it has become necessary for large volumes and reviews to be written.¹ A symposium on anticholinesterases is being held this year in Atlantic City, USA.

Reversible and irreversible inhibition of cholinesterase depends on the type of bonding between enzyme and inhibitor; irreversible inhibitors react chemically with the enzyme, while the reversible inhibitor becomes bound to the enzyme by weak bonds. The pharmacological actions of the well-known anticholinesterases have helped towards an understanding of the physiological role of cholinesterase as well as effects of the drugs other than inhibition of the enzyme; this has been demonstrated in the case of neostigmine, physostigmine, and certain organo-phosphorus cholinesterase inhibitors. Much work has been done in Russia in regard to these last-mentioned, irreversible, cholinesterase inhibitors. Histochemical and other techniques have been used, and more recently the use of radio-isotopes may assist in differentiating between an inhibition that is related to drug action and one that is not.

There is a rapidly increasing literature dealing with monoamine oxidase inhibitors. The majority of these

agents act irreversibly and, while there is a common structural basis for certain of them, their blocking mechanisms have been found to show some distinct differences. Changes in amine metabolism and in pharmacological responses of the organism towards adrenergic amines have given some evidence regarding the inactivation of monoamine oxidase, but such evidence is only indirect and not entirely conclusive. The tremendous number of papers published dealing with the consequences of MAOI on amine metabolism and on the activity of the nervous system indicates great interest in this field.¹ Many papers deal with the level of catecholamines in the brain of animals and man as a function of MAO blockade. Data have been collected with regard to catecholamine levels in other tissues, and since catecholamines are metabolized in many different ways, a number of new compounds, some not identified as yet, have now become detected as a result of the blocking of the enzyme by inhibitors. Extensive studies have been made on the influence of MAOI on 5-hydroxytryptamine (serotonin) metabolism in many species, particularly as regards levels in the brain where marked increases have been observed; concurrently there is a decrease in the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid. The metabolism of tryptamine is also affected by MAO blockade; the marked excretion of this substance in man after the administration of MAOI can be used as a sensitive test for the *in vivo* inhibition of MAO.

As a final example of studies in this field reference may be made to the rauwolfia alkaloids which are known to deplete brain and other organs of catecholamines and serotonin. Since 1956 pharmacological studies on these alkaloids and on MAOI have become intimately interwoven. MAOI have also revealed certain actions of chlorpromazine. Despite intensive work by numerous investigators, much remains to be elucidated.

1. Zeller, E. A. and Fouts, J. R. (1963): Ann. Rev. Pharm., 3, 9.