

## BEHANDELING

### De eerste pogingen

De houding die door de geneeskunde aanvankelijk werd aangenomen ten opzichte van MS, lijkt eerder defaitistisch te zijn geweest. De artsen die in de XV<sup>de</sup> eeuw aan het ziekbed van de Heilige Lidwina werden ontboden, zagen haar ziekte immers als een door God gewilde lotsbeschikking, en waren van oordeel dat ze onmachtig stonden tegenover haar ziekte. Daar tegenover staat evenwel dat François d'Este in de XIX<sup>de</sup> eeuw in zijn dagboek melding maakt van talloze reeds bestaande medicamenteuze of fysieke behandelingen die hij te ondergaan kreeg in de hoop dat zij beterschap zouden brengen in zijn toestand.

Voor de eerste wereldoorlog hadden wij helemaal geen idee van de oorzaken van MS, en waren de door de officiële geneeskunde voorgestelde behandelingen gebaseerd op toevallige observaties of op soms zinvolle en soms minder zinvolle hypothesen in verband met de oorsprong van de ziekte.

Zo werd er bijvoorbeeld behandeld met geneesmiddelen om het bloed minder stollend te maken, omdat men dacht dat de plaques het gevolg waren van talrijke kleine thrombosen van de bloedvaten in de hersenen. De hypothese van micro-embolieën in vetweefsel als veroorzakers van MS wordt trouwens ook vandaag nog door enkele neurologen voorgestaan.

Verscheidene soorten diëten werden voorgeschreven, de ene vetarm wegens het feit dat MS frequenter voorkomt in landen waar veel vetstoffen worden gegeten, de andere rijk aan koolhydraten waaraan in het bloed van MS-zieken een tekort bleek te bestaan. Verder werden ook verscheidene "desensibiliseringstechnieken" aangewend omdat men ook in die tijd reeds dacht dat MS een allergieziekte - en dus een hyperimmunitaire ziekte - van het CZS was. Jammer genoeg was onze kennis op dat gebied toen zeer beperkt en zijn die pogingen dus vruchteloos gebleven. Hetzelfde heeft zich voorgedaan voor diverse substanties, en met name voor sommige enzymen die werden toegediend om een "shokeffect" teweeg te brengen, evenals voor de "autohemotherapie" die erin bestond bij een patiënt veneus bloed af te nemen en het hem onmiddellijk intramusculair te herinjecteren.

Herhaalde bloedtransfusies werden voorgeschreven in de hoop dat de patiënt er de weerstand tegen de ziekte in zou vinden waaraan het hem ontbrak, en die gezonde personen wel zouden gehad hebben. Die hypothese is inderdaad niet helemaal ongegrond, en heeft aan de basis gelegen van verscheidene meer recente onderzoeken naar de "transfer factor", een niet nader geïdentificeerde aan lymfocyten onttrokken substantie die bij sommige ziekten inderdaad wel enige resistentie kan overbrengen. Maar bij MS zijn die

verschillende pogingen zonder uitwerking gebleven.

Medicaties tegen TBC werden aanbevolen door een wereldvermaard neuroloog, die had vastgesteld dat een van zijn zieken, die zowel TBC als MS had, in een betere neurologische toestand verkeerde na zijn TBC-behandeling.

Ook nog andere en meer voor kritiek vatbare therapeutische pogingen werden ondernomen. Zo bijvoorbeeld de intraveneuze injectie van kleurstof (trypaanrood), met de bedoeling de ondoordringbaarheid van de hersenhaarvaten te restaureren en te versterken; die ondoordringbaarheid liet immers te wensen over op de plaatsen waar er zich plaques hadden gevormd. Die behandeling had natuurlijk alleen maar als effect dat de patiënten eruit zagen als gekookte kreeften, en van enige klinische beterschap was helemaal geen sprake.

Het is dan ook niet te verwonderen dat de loutere idee om MS te willen behandelen, als een utopie werd beschouwd en met een slecht oog werd bekeken door de toenmalige neurologische specialisten. Korte tijd na de laatste wereldoorlog zei een vermaard Amerikaans neuroloog tot zijn collega's ": "Als u uw wetenschappelijke loopbaan wilt verknoeien, publiceer dan iets positiefs over de behandeling van MS".

### **Alternatieve geneeswijzen en officiële geneeskunde**

Doordat de neurologen niet meer geïnteresseerd waren in het behandelen van MS, en doordat de officiële geneeskunde machteloos stond wat de genezing van de ziekte betreft, zijn vele teleurgestelde zieken hun toevlucht gaan zoeken bij alternatieve genezers; ook vandaag nog gebeurt dat courant.

Vaak stellen patiënten de vraag welke rol de alternatieve geneeswijzen kunnen vervullen in de behandeling van MS, en welke houding de officiële geneeskunde in dat opzicht aanneemt.

Men hoort inderdaad wel eens beweren dat de officiële geneeskunde, die toch toegeeft dat ze niet in staat is MS te "genezen", ruimdenkend genoeg zou moeten zijn om open te staan voor alle andere mogelijkheden tot verbetering van de toestand van de zieken. Sommigen zijn zelfs van mening dat die twee strekkingen wellicht veel efficiënter zouden worden door samen te werken in plaats van elk hun eigen weg te gaan.

Vooreerst willen wij erop wijzen dat de officiële geneeskunde, ook al is zij nog niet in staat MS echt te genezen, toch voortdurend vorderingen blijft maken om de ziekte beter en beter onder controle te krijgen. Het beste bewijs daarvan is dat de levensverwachting van de zieken de laatste dertig jaar is verdubbeld. Bovendien beschikken wij nu sedert twee

jaar over geneesmiddelen die de progressie van de ziekte afremmen als zij van bij het verschijnen van de eerste symptomen worden toegediend.

Verder moet alles binnen de juiste context worden bekeken, en willen wij er daarom aan herinneren dat er twee soorten ziekten bestaan : enerzijds de ziekten die worden veroorzaakt door een letsel van een weefsel of een orgaan - de zogenoemde organische ziekten - en anderzijds de zogenoemde "functionele" ziekten waarbij stoornissen optreden in sommige belangrijke lichamelijke functies zonder dat de aanwezigheid van enig letsel kan worden aangetoond.

Wat de organische ziekten betreft, kent de officiële geneeskunde in alle gevallen de precieze oorzaak, of dan toch de pathologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de letsels. Dat maakt dat ze in bijna al die gevallen over een remedie beschikt in de vorm van geneesmiddelen of van een chirurgische ingreep.

Die remedies, die meestal in de toediening van geneesmiddelen bestaat, werden ons overgeleverd uit de Griekse, de "Galenische" geneeskunde, die deze naam kreeg omdat de basissen ervan door de Oud-griekse geneesheer Galenus werden gelegd. In die geneeskunde zijn de geneeskrachtige uitwerkingen te danken aan actieve substanties afkomstig van planten, dieren of mineralen. Niemand zou er ook maar aan denken de werkzaamheid van die natuurlijke producten in twijfel te trekken. Soms gaat het nochtans om gevaarlijke producten, zoals giftige paddestoelen of slangegif. Tot aan de tweede wereldoorlog waren de apotheken nog prachtige officina's vol ladenkasten en bokalen waarop telkens de Latijnse naam van de betrokken planten te lezen stond.

Naargelang de farmacologie en de chemie zich verder ontwikkelden, hebben de apothekers hun ladenkasten geleidelijk vervangen door vitrinekasten met rekken vol doosjes met daarin de gezuiverde actieve principes zoals ze door de farmaceutische industrie op de markt worden gebracht.

De aanmaak van die stoffen en de bestudering van hun effecten op het menselijk organisme geschieden sedert het einde van de XIX<sup>de</sup> eeuw op basis van de principes van de experimentele geneeskunde die door Claude Bernard werden geformuleerd. Zo ontstond de officiële geneeskunde, die met de andere wetenschappelijke disciplines gemeen heeft dat ze gebaseerd is op redenering en logica.

De artsen spreken dezelfde taal en gebruiken dezelfde werkmethode als fysici of scheikundigen, waardoor zij die andere wetenschappelijke disciplines in het uitoefenen van hun geneeskunde kunnen integreren en aldus over een groter arsenaal van therapeutische mogelijkheden kunnen beschikken. De officiële geneeskunde is dus de rechtstreekse erfgename van een aanvankelijk empirische geneeskunde die evenwel, dank zij de "verlichte eeuw" en de industriële ontwikkeling, thans is gaan werken op basis van strikte, rationele en wetenschappelijke werkmethode. Het is dus logisch dat zij in onze samenleving de officiële geneeskunst vertegenwoordigt.

Naast die zogenoemde organische aandoeningen zijn er de zogenoemde "functionele" ziekten waarbij zich stoornissen voordoen in de belangrijke functies van het organisme (motiliteit, sensibiliteit, spijsvertering, gedragswijze, enz.) zonder dat het bestaan kan worden aangetoond van enig weefsel- of orgaanletsel. Het is normaal dat er zich, naast de officiële geneeskunde die moeilijk een verklaring en dus een behandeling voor die functionele ziekten kan vinden, alternatieve strekkingen hebben ontwikkeld.

Er bestaat nogal wat verwarring rond die groep van alternatieve geneeswijzen, een onduidelijkheid die in het nadeel kan spelen van sommige van die geneeswijzen. Verscheidene van die technieken hebben sommige therapeutische middelen overgenomen, zoals kruiden en mineralen, die aan de basis lagen van de officiële geneeskunde. Dat is het geval voor de homeopathie en de fytotherapie. Andere technieken, zoals acupunctuur, stammen uit eeuwenoude Chinese medische tradities, die nooit al die eeuwen hadden kunnen trotseren indien zij totaal inefficiënt waren geweest. Ook yoga vormt een interessante inbreng die Oosterse beschavingen ons hebben geschonken; want als yoga op deskundige wijze wordt aangewend, kan die methode ongetwijfeld goede diensten bewijzen door de relaxatie van de spieren en de betere beheersing van de lichaamsfuncties die ermee bereikt kunnen worden. Die alternatieve geneeswijzen zijn dus in feite een erfenis uit de oude praktijken van de conventionele geneeskunde of uit eeuwenoude culturen die fundamenteel van de onze verschillen maar die wij moeten leren begrijpen. Zij die deze alternatieve geneeswijzen hanteren - en soms zijn dat zelfs artsen - moeten zich nochtans goed bewust zijn van hun grenzen, zonder zich ertoe te laten verleiden organische ziekten zoals MS te willen "genezen".

Er kan dus wel worden aangenomen dat "sommige" alternatieve geneeswijzen hun nut hebben in complexe klinische situaties. Zieken die lijden aan een organische aandoening kunnen immers functionele stoornissen vertonen, meestal sensitieve of pijnverschijnselen, en dan kunnen alternatieve geneeswijzen misschien helpen om hun lijden te verlichten, als men dan maar niet vergeet dat het gaat om pijnverlichting en niet om genezing.

Jammer genoeg bestaan er naast die enkele alternatieve geneeswijzen die inderdaad nuttig kunnen zijn binnen welbepaalde omstandigheden, nog vele andere - iedere dag komen er trouwens nieuwe bij - die op geen enkele geloofwaardige empirische of experimentele basis berusten, en die worden uitgeoefend door personen die er vaak in de eerste plaats op uit zijn zich ten koste van de zieken te verrijken.

Voor klinisch onderzoek geldt er in de officiële geneeskunde een zeer strenge reglementering, en het onderzoeksproject wordt eerst aan een ethisch comité voorgelegd. Eén van de criteria is dat zieken geen proefdieren zijn, en dat men dus over ernstige redenen moet beschikken om te geloven dat de overwogen behandeling beter is dan de reeds bestaande behandelingen. Als wij, zoals dat het geval is voor MS, over geen enkele behandeling beschikken waarmee de ziekte kan worden "genezen", dan blijft het gestelde

criterium beperkt tot de eis dat het uit te testen product slechts een beperkte toxiciteit mag hebben, en moeten er daarnaast enkel ook nog experimentele of theoretische argumenten worden voorgelegd die doen vermoeden dat het te onderzoeken middel een gunstig resultaat zal opleveren. Voor officiële geneesmiddelen gelden een zeer strikte wetgeving en een strenge controle voor zij op de markt mogen worden gebracht. De reden daarvoor is dat zij een reële farmacologische uitwerking hebben, en dat die uitwerking binnen bepaalde veiligheidsgrenzen moet blijven. Zij worden dus getest op het vlak van hun chemische zuiverheid, hun farmacologische eigenschappen en hun mogelijke ongewenste nevenwerkingen.

Geen enkel in de alternatieve geneeswijzen aangewend product ondergaat een dergelijke controle, wegens de eenvoudige reden dat ze voor het organisme niet schadelijker zijn dan een gewone tas tee of kop koffie. Het grote publiek is zich daar wel degelijk van bewust, want een van de redenen waarom men dan toch tot die middelen zijn toevlucht neemt, berust op de redenering : "ook als het mij niet geneest, dan kan het in ieder geval toch geen kwaad". Met die redenering wordt dus impliciet toegegeven dat die substanties weinig of geen farmacologische uitwerking hebben.

Soms gebeurt het evenwel dat een alternatieve behandeling ongelukkige gevolgen heeft. Zo bijvoorbeeld zijn een aantal MS-zieken gestorven aan een allergische encefalitis na in Oostenrijk en Bulgarije subcutane injecties van varkenshersenen toegediend te hebben gekregen. Anderzijds kan de stopzetting van een aan de gang zijnde medische behandeling, een eis die vaak door alternatieve verzorgers wordt gesteld, of uitstel in het raadplegen van een specialist omdat tussendoor een alternatieve behandeling wordt gevolgd, aanleiding geven tot zware gevolgen.

Alvorens sommige alternatieve behandelingen te overwegen, is het dus wel voorzichtig eerst het advies van zijn neuroloog in te winnen. Meestal zal hij er zich niet tegen verzetten dat de zieke eens een alternatieve behandeling probeert. Wel zal de arts dan aan de patiënt vragen ook de door hem voorgeschreven behandeling voort te zetten, en regelmatig bij hem te blijven komen voor een controle-onderzoek. Als alles in die omstandigheden gebeurt, maakt de zieke doorgaans zelf wel het onderscheid en zal hij er zich zelf wel rekenschap van geven als hij bij een kwakzalver belandt.

Zojuist werden de resultaten van een interessant prospectief onderzoek gepubliceerd; die resultaten bieden een goed beeld van de problemen die zich kunnen voordoen. Vijf jaar lang werden twee groepen zieken regelmatig gecontroleerd : de eerste groep bleef uitsluitend onder klassiek medisch toezicht, daar waar de tweede groep ook zijn toevlucht nam tot diverse alternatieve behandelingen. Na vijf jaar kon geen enkel verschil worden geobjectiveerd tussen de twee groepen wat hun neurologische en psychologische toestand betreft, en rekening houdend met de levenskwaliteit bij die twee groepen patiënten. Alternatieve behandelingen blijken dus geen enkel voordeel op te leveren, en de helft van de alternatieve patiënten waren trouwens in de loop van die vijf jaar gestopt met de alternatieve behandelingen.

Uit dat onderzoek is tevens gebleken dat het vooral die patiënten zijn die zich moeilijk aan hun ziekte kunnen aanpassen, die hun heil gaan zoeken bij alternatieve genezers, wat waarschijnlijk te wijten is aan het feit dat zij bij de klassieke geneeskunde onvoldoende steun hadden gevonden op psychologisch en sociaal vlak.

### **Hoe kunnen wij een afdoende behandeling tegen MS vinden ?**

Patiënten uiten vaak hun verwondering over het feit dat de uitgevoerde researchprojecten niet sneller een efficiënte behandeling van MS vinden, nu deze laatste jaren toch zoveel belangrijke ontdekkingen worden gedaan. Zij geven zich geen rekenschap van de lange weg die moet worden afgelegd tussen het ogenblik waarop het onderzoeksteam dat die afdoende behandeling zal vinden, in een eerste fase in het laboratorium een immunitaire anomalie die specifiek is voor MS zal hebben geobserveerd, en die anomalie in een tweede fase zal hebben bestreden door toediening van een welbepaalde substantie, en het ogenblik waarop die substantie dan uiteindelijk op de markt zal komen nadat het bewijs werd geleverd dat zij door het organisme goed wordt verdragen en dat zij, eerst bij dieren en vervolgens in een groot aantal bestudeerde klinische gevallen, haar deugdelijkheid zal hebben bewezen. Hierna geven wij een beschrijving van het verloop van die lange tijd in beslag nemende, maar niet vermijdbare, voorbereidende fasen.

### **Onderzoek "in vitro"**

Het zogenaamde "in vitro"-onderzoek heeft plaats binnen een laboratorium, en wordt uitgevoerd op cellen die meestal afkomstig zijn uit het CZS van jonge dieren (omdat zij beter overleven) en die in cultuur worden geplaatst. Zij worden op een voedingsbodem in stand gehouden bij een constante temperatuur, en kunnen met de microscoop worden waargenomen. Men kan aldus de verlengingen (axonen) van de zenuwcellen (neuronen) zien groeien en vaststellen dat ze geleidelijk omgeven worden door een beschermend membraan (myeline) afkomstig van andere cellen (oligodendrocyten).

Dit experimenteelmodel wordt vooral toegepast voor het bestuderen van de afbraak van de myeline nadat aan het cultuurmilieu toxische substanties werden toegevoegd, of integendeel voor de bestudering van de myelineregenerering na injectie van een revitaliserende substantie. Met dit onderzoek wil men komen tot identificatie van de chemische mediators die verantwoordelijk zijn voor de myeline-beschadiging, en wil men zoeken naar substanties die kunnen zorgen voor de aanmaak van nieuwe myeline. Zo hoopt men dat men op een goeie dag het middel zal vinden om bij de zieken de substanties te neutraliseren die aan de oorzaak liggen van de myelinebeschadiging, of dat men misschien de beschadigde myeline zal kunnen doen regenereren.

Naast de bestudering van de chemische mediators is ook de waarneming mogelijk van bepaalde cellen, zoals de "killer lymfocyten" (K-cells), of de macrofagen die in contact komen met de myeline die daardoor op verschillende wijzen wordt vernietigd.

Tenslotte kan men ook selectief bepaalde cellen kweken, met name specifieke populaties lymfocyten, en kan men die cellen dan stimuleren en de chemische mediators bestuderen die zij afscheiden. Omgekeerd kan men diverse substanties toevoegen aan het kweekmilieu en de wijzigingen observeren die zich dan in het gedrag van de lymfocyten voordoen. Die onderzoeken, die technisch zeer complex zijn, bieden waardevolle informatie over de cellulaire en chemische mechanismen die een rol spelen bij immunitaire reacties. Zodoende krijgen wij niet enkel een beter inzicht in wat zich bij MS in het lichaam afspeelt, maar kunnen wij nu ook voor het eerst werkzame therapieën in het vooruitzicht stellen.

### **Onderzoek "in vivo"**

Als men een substantie op het spoor komt die in vitro bepaalde immunitaire anomalieën corrigeert, wordt die substantie vervolgens "in vivo" - d.w.z. op dieren - uitgetest.

Zoals men weet, komt MS bij dieren niet voor en zijn al onze pogingen om de ziekte op dieren over te brengen vruchteloos geweest, ook als het ging om die diersoorten die het meest op de mens gelijken. Wij moeten dus vrede nemen met het diersmodel van MS, waaraan de naam van "experimentele allergische encefalitis" (EAE) werd gegeven.

Bij het subcutaan injecteren van sommige eiwitten waaruit de myeline is samengesteld, en het gelijktijdig toedienen van een olie-achtig product dat de resorptie van die eiwitten vertraagt, duiken er in het bloed T-lymfocyten op die het op de myeline hebben gemunt. Die T-lymfocyten verstoren de barrière die ter hoogte van de capillairen een afscherming vormt, en dringen zodoende door tot in het hersenweefsel. Zij veroorzaken er immunitaire - en vooral inflammatoire - reacties en brengen er schade toe aan de myeline. Het gaat om een acute ziekte, die ongeveer twee weken na de injectie uitbreekt. Naar gelang van de toegediende dosis zullen de betrokken dieren ofwel genezen, ofwel sterven. In tegenstelling tot MS evolueert EAE niet met afwisselende opflakkingen en remissies. Met bepaalde nieuw gecreëerde stammen, met name bij muizen, doen er zich evenwel later wel recidiven voor, en vertonen de letsels op anatomisch vlak ook meer gelijkenis met die welke zich bij MS voordoen. Er blijven nochtans fundamentele verschillen bestaan : EAE wordt namelijk veroorzaakt door één enkel goed geïdentificeerd antigen (basische myeline bijvoorbeeld), daar waar er bij MS hoogstwaarschijnlijk verscheidene antigenen meespelen, die wij bovendien tot dusver nog altijd niet hebben kunnen identificeren. Hier valt evenwel toch aan te stippen dat een Japans onderzoeker er onlangs in geslaagd is EAE te doen ontstaan na injectie van de cellen waaruit de wand van de hersencapillairen is samengesteld. Dat resultaat is bijzonder merkwaardig, want die cellen bevatten geen enkel bestanddeel van de hersenen, en tot dusver heeft men EAE enkel

kunnen opwekken met eiwitten die geïsoleerd werden uit de myeline.

Myelineletsels kunnen ook het gevolg zijn van inoculatie van sommige virussen die een bijzondere affiniteit voor het CZS vertonen. Die technieken worden evenwel minder vaak aangewend. Bij muizen vernietigen sommige mutanten van het virus van Theiler electief de cellen die instaan voor de aanmaak van myeline (oligodendrocyten), wat secundair tot gevolg heeft dat de myeline verdwijnt. In tegenstelling tot wat zich bij MS voordoet, genezen de meeste letsels daarna door het feit dat er dan opnieuw myeline wordt gegenereerd.

Andere virussen, zoals sommige stammen van het mazelenvirus, van het virus van de ziekte van Carré dat met name bij honden encefalitis veroorzaakt, en van het kinderverlammingvirus, leiden bij muizen tot immunitaire reacties die myelineletsels veroorzaken die heel veel gelijkenis vertonen met de letsels die men bij MS kan vaststellen. Doch die reacties zijn dan specifiek gericht tegen het viraal antigeen dat in de hersenen aanwezig is, en niet tegen de myeline zelf.

Hoewel die verschillende experimenteelmodellen op talloze punten verschillen van MS, worden zij vaak aangewend om een beter inzicht te krijgen in de immunitaire mechanismen die mede betrokken zijn bij de aantasting van de myeline. Verder is het zo dat, na correctie van die anomalieën door aan dieren chemische mediators of sommige lymfocyten toe te dienen, het aldus mogelijk is het ontstaan van EAE te beletten, ja zelfs EAE te genezen. Tot dusver is dat het enig middel waarover wij beschikken om, alvorens met de klinische testen te beginnen, die technieken te selecteren waarvan men redenen heeft om te geloven dat zij een gunstig effect kunnen hebben op de evolutie van MS.

### **Klinische proeven**

Aan het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel gaat een zeer lang proces vooraf, en niet zelden verloopt er een tussentijd van 10 tot 15 jaar tussen het ogenblik waarop men in laboratoriumcontext een substantie ontdekt en het ogenblik waarop die substantie voor klinisch gebruik beschikbaar wordt.

In een eerste fase worden de substanties waarvan in vitro werd vastgesteld dat zij verbetering brengen in de aan MS eigen zijnde immunitaire anomalieën, uitgetest op EAE. Jammer genoeg hebben wij moeten ondervinden dat het zeer vaak gebeurt dat een substantie die efficiënt werkt tegen EAE, helemaal niet werkzaam is als men ze wil aanwenden om de evolutie van MS tegen te gaan. Dat is dan ook de reden waarom klinische proeven zo enorm belangrijk zijn, want enkel op die wijze kan worden uitgemaakt of een nieuwe behandeling inderdaad doeltreffend is.

In de loop van de laatste twintig jaar werden die klinische proeven geleidelijk



gecodificeerd, om er zodoende zoveel mogelijk nuttige informatie uit te halen en er tevens voor te zorgen dat de zieken zo weinig mogelijk risico zouden lopen. Thans telt het verloop van een klinische uittesting vier fasen.

Fase I bestaat in een uittesting op een klein aantal gezonde vrijwilligers. Bij die fase kan worden bepaald welke voor de betrokken molecule bij de mens de tolerantiegrens is, en in het bijzonder hoeveel de toxische dosis bedraagt.

Bij fase II is een kleine groep (enkele tientallen) patiënten betrokken. Fase II levert informatie over de dosis die tot de gewenste resultaten leidt, over de klinische tolerantie voor het product, evenals over de mogelijke uitwerkingen op het organisme en de wijze waarop het product wordt geëlimineerd.

Fase III richt zich tot een grote homogene groep zieken (enkele honderden). Die fase maakt het mogelijk de eventuele therapeutische werkzaamheid van het product aan te tonen, en tot een beoordeling te komen van de tolerantie op lange termijn. Indien op statistisch significante wijze kan worden bewezen dat het nieuwe product efficiënt werkt, wordt de goedkeuring ervan bij het Ministerie van Volksgezondheid aangevraagd, en wordt het na het krijgen van die goedkeuring uiteindelijk op de markt gebracht.

Om mee te doen aan fase IV worden dan vele patiënten (verscheidene duizenden) aangesproken. In die fase zijn de nagestreefde doeleinden de vaststelling van de doeltreffendheidsmarges, de repertoriëring van de voordelen ten opzichte van de vroegere behandelingen en de bepaling van de tolerantie in het raam van een klinische toediening aan een groot aantal zieken. Deze laatste fase wordt ook nog farmacovigilantiefase genoemd.

In fase III heeft men het over "gecontroleerd" onderzoek, omdat er een vergelijking wordt gemaakt tussen een groep patiënten die bij wijze van een experiment met het nieuwe geneesmiddel werden behandeld, en een zogenaamde controlegroep.

Indien er reeds een behandeling bestaat waarvan de doeltreffendheid al officieel werd erkend, bestaat die controle- of referentiegroep uit zieken die worden behandeld met het geneesmiddel dat zijn deugdelijkheid al heeft bewezen.

Indien er nog geen erkende behandeling is, kan de referentie-groep samengesteld zijn uit zieken die geen behandeling volgen, voorzover een beoordeling van de doeltreffendheid van het nieuwe product zonder veel problemen en op een objectieve basis mogelijk is, en het optreden van een spontane verbetering in de ziekte toestand weinig waarschijnlijk is.

Wat MS betreft, bestaat er geen universeel aanvaarde behandeling; spontane verbeteringen van de ziekte kunnen zich zoals algemeen gekend voordoen; en de

beoordeling van de doeltreffendheid van een geneesmiddel is op klinisch vlak een moeilijke zaak, daar wij niet beschikken over een biologische parameter waarvan de variaties een nauw verband vertonen met de klinische evolutie. Wegens al die moeilijkheden is er bij MS geen andere mogelijkheid dan te werken met de "placebo"-techniek.

Het woord "placebo" is eigenlijk de eerste persoon enkelvoud van het futurum van de aantoonende wijs van het Latijnse werkwoord placere (= behagen). In het Frans uit de Middeleeuwen had "plaire" de betekenis van vleien.

De eerste registratie van het gebruik van het woord placebo in de Engelse medische literatuur dateert van 1785. Maar het heeft nog heel lang geduurd (tot in 1954!) vooraleer dat woord ook in het Frans in die betekenis werd gebruikt. En wat het Nederlands betreft, stond het woord placebo nog niet opgenomen in het "Groene Boekje" van 1954, en evenmin in het "Modern Woordenboek" van Verschueren van 1961 ! Dit woord wordt gebruikt om te verwijzen naar de - reeds in de oudheid bekende - vaststelling dat het louter feit dat een patiënt wordt gerustgesteld of dat men hem laat verhoppen dat hij kan worden geholpen, volstaat om een aanzienlijke verbetering in de klinische toestand teweeg te brengen.

Tot het einde van de negentiende eeuw werd de aanwending van dat "placebo-effect" door befaamde geneesheren aangeraden, en werd het voor therapeutische doeleinden gebruikt. Met de opkomst van de moderne geneeskunde en door de meer sceptische ingesteldheid tegenover alles wat niet wetenschappelijk kon worden verklaard, heeft het woord placebo een pejoratieve bijklank gekregen. Die pejoratieve connotatie kreeg dat woord vooral als gevolg van het feit dat op een gegeven ogenblik in de context van een klinisch experiment een controlegroep een totaal inert product (een product dus zonder enige farmacologische uitwerking), dat op de verpakking precies "Placebo" heette, toegediend kreeg.

Dat de term placebo-effect daardoor in onmin is geraakt, betekent evenwel daarom nog niet dat het niet reëel is, want het verschijnsel berust op een bij iedere mens diep wortelende hoop dat hij door iets of door iemand waarin hij zijn volle vertrouwen stelt, geholpen en zo mogelijk ook genezen zal worden. De patiënten en zelfs de artsen geven er zich niet voldoende rekenschap van dat telkens wanneer aan iemand een geneesmiddel wordt toegediend, de doeltreffendheid ervan soms in belangrijke mate is toe te schrijven aan dat placebo-effect.

De toediening van een placebo kan een weldadige therapeutische uitwerking hebben op gemiddeld 35 % van de patiënten, en kan bij 10 % van hen zelfs nevenverschijnselen veroorzaken (het zogenaamde "nocebo"-effect, van het Latijnse werkwoord nocere = schaden). Dat placebo-effect kan men vaststellen bij een groot aantal ziekten : misselijkheid, hoest, hooikoorts, wratten, hoofdpijn, angina, reumatoïde artritis, lymfosarcoom, maagzweer, hypertensie, slapeloosheid, beklemming, depressiviteit, en natuurlijk ook bij ... multiple sclerose.

Een placebo heeft op het organisme uitwerkingen die objectief meetbaar zijn, zoals een wijziging in de maagzuurproductie, de afscheiding van chemische mediators die de pijn verzachten, de secretie van cortisone, reacties in het immuunsysteem, enz...

De patiënten op wie placebo's het sterkst inwerken, zijn meestal communicatieve en sociale personen, die heel veel vertrouwen stellen in de arts die hen verzorgt. Mensen die sceptisch staan tegenover de vakkundigheid van de anderen in het algemeen, die aan alles twifelen en die steeds wantrouwig ingesteld zijn, zijn minder vatbaar voor beterschap na inname van een placebo.

Het is belangrijk dat wij niet uit het oog zouden verliezen dat, toen het placebo-effect nog bij wijze van behandeling werd aangewend, men het toen ook absoluut noodzakelijk achtte dat de zieke niet zou weten dat hij iets toegediend kreeg dat geen geneesmiddel was. Die "misleiding" van de zieke, of dan toch die verzwijging, gold nog als regel ten tijde van de eerste klinische onderzoeken waarbij placebogroepen betrokken waren. Alle zieken die aan het onderzoek hun medewerking verleenden, waren er dus van overtuigd dat zij het actief geneesmiddel toegediend kregen.

Diverse feiten hebben gemaakt dat er sedert de laatste wereldoorlog verandering is gekomen in die houding. Zo bijvoorbeeld het feit dat in de nazikampen de gevangenen als proefdieren dienden voor het verrichten van medische experimenten. In Duitsland heeft een zeer befaamd neuroloog CSV afkomstig van MS-zieken geïnjecteerd in het CSV van mentaal of fysiek gehandicapten, met de bedoeling op deze laatsten een virus over te brengen waarvan men destijds dacht dat het de veroorzaker van de ziekte was. Ook het misbruik dat werd gemaakt van op het psychisme inwerkende middelen om psychiatrische patiënten in ziekenhuizen kalm te houden, en de toediening van dergelijke middelen aan politieke gevangenen in totalitaire regimes, hebben mede geleid tot die mentaliteitswijziging.

Geleidelijk is men dus overgestapt naar het systeem van de "bewuste instemming", waarbij de patiënt wordt ingelicht over het feit dat het gaat om een experimentele behandeling, en dat hij mogelijk deel uitmaakt van de groep die een placebo toegediend krijgt. Een interessante vaststelling is hier evenwel dat ondanks die onthulling de recente onderzoeken inzake MS niet tot uiting hebben doen komen dat het placebo-effect nu minder belangrijk is geworden, wat duidelijk wijst op de begrijpelijkerwijze zeer hoge verwachtingen die patiënten stellen in een onderzoek waaraan ze meewerken en dat misschien zal leiden tot de ontdekking van een doeltreffende behandeling. De meeste mensen klampen zich immers zodanig vast aan het minste sprankeltje hoop dat maar rijst, dat zelfs bij ingelichte patiënten dat placebo-effect waarneembaar is, ondanks hun besef dat zij een inerte substantie toegediend krijgen. In werkelijkheid blijft nagenoeg 50 % van hen ervan overtuigd dat ze in feite een werkzame behandeling krijgen.

Wat er te onthouden valt uit het gebruik van placebo's bij MS-research, is dat zij in geen

geval kunnen leiden tot een verergering van de ziekte, wel integendeel. In een Amerikaans onderzoek met interferon-beta, werd bij één op twee patiënten van de behandelde groep en bij één op drie patiënten van de placebogroep het nagestreefde doel bereikt, namelijk een significante vermindering van de opflakkingen. In een Scandinavisch onderzoek met drie groepen (een behandelde groep, een placebogroep en een groep die niet werd behandeld en ook niet regelmatig werd gecontroleerd), heeft men vastgesteld dat de beide eerste en regelmatig opgevolgde groepen (de behandelde en de placebogroep) hetzelfde gunstig effect vertoonden, merkkelijk beter dan de zieken die niet regelmatig werden onderzocht. Het feit voor een zieke te weten dat hij om de drie maanden wordt onderzocht, biedt hem vertrouwen en brengt in hem een placebo-effect op gang. Bovendien maakt dat regelmatig medisch toezicht het soms mogelijk complicaties te voorkomen die het ziekteverloop negatief hadden kunnen beïnvloeden.

Bij fase III van een klinisch onderzoeksproject inzake MS vergelijkt men dus twee groepen zieken, waarvan de ene groep een behandeling krijgt toegediend en de andere groep een placebo. In de mate van het mogelijke wordt op "dubbelblinde" wijze tewerk gegaan, d.w.z. dat noch de arts noch de patiënt weten bij welke groep deze laatste is ingedeeld. Als het werkzaam geneesmiddel bijwerkingen veroorzaakt (bv. misselijkheid, wijzigingen in de biologie), kan de arts die het onderzoek leidt de reëel behandelde patiënten identificeren. Daarom moeten de patiënten dan ook worden onderzocht door een onafhankelijk werkende tweede observator, de zogenaamde "blinde" observator, die de evolutie van de toestand van de patiënten beoordeelt.

De testgroepen moeten vergelijkbaar zijn en een zo groot mogelijke homogeniteit vertonen, wat dus impliceert dat de zieken op basis van blinde lottrekking bij de ene of de andere groep worden ingedeeld. Verder moeten de patiënten ook zodanig worden gekozen dat ze zoveel mogelijk onderlinge gelijkenissen vertonen, wat bij MS precies bijzonder moeilijk is. Er moeten dus "selectiecriteria" worden vastgelegd, die enerzijds niet te strikt mogen zijn omdat er dan misschien te weinig patiënten in aanmerking zouden komen, en anderzijds ook niet te ruim omdat dan de populaties van de beide groepen misschien te inhomogeen en de resultaten moeilijk juist te interpreteren zouden zijn. Het lijkt ons daarom aangewezen met de volgende selectiecriteria rekening te houden : diverse klinische parameters zoals leeftijd bij de eerste verschijnselen, huidige leeftijd, vorm van de ziekte, geslacht, aantal opflakkingen of graad van de verergering van handicaps binnen een welbepaalde periode, enz... De precieze omschrijving van die criteria gebeurt dan op basis van het nagestreefde doel.

Bovendien zijn er ook uitsluitingscriteria die verband houden met de ziekte zelf (de vorm waarin ze zich voordoet, of de klinische evolutie ervan), met de patiënt (leeftijd, eerdere behandelingen, mentale toestand), of met de behandeling (intolerantie voor bepaalde geneesmiddelen). Dit verklaart waarom sommige zieken die nochtans graag zouden meewerken aan een wetenschappelijk onderzoek, niet in aanmerking kunnen komen omdat ze de voorwaarde niet vervullen die door een van de criteria wordt gesteld.

Vooraleer met het onderzoek wordt gestart, is het absoluut noodzakelijk het nagestreefd therapeutisch doel eerst zeer nauwkeurig af te lijnen : vermindering van het aantal opflakkingen, afremming van de verergering van de handicap, controle van de evolutie van de plaques met KST, enz... Het is gebruikelijk dat een hoofddoelstelling wordt vooropgesteld, en één of twee nevendoelestellingen. Er moet ook worden beslist welke methoden en technieken zullen worden aangewend om de uitwerkingen van de behandeling te kunnen beoordelen. En tenslotte zal men ook een beroep moeten doen op een statisticus, die zal kunnen zeggen op hoeveel zieken het onderzoek minstens zal moeten slaan om tot valabele interpretaties van de resultaten te kunnen komen.

Tijdens de gehele duur van de onderzoeksperiode worden de patiënten regelmatig gecontroleerd, doorgaans om de drie maand. Telkens wordt dan een beoordeling gemaakt van hun klinische toestand, de nevenwerkingen die de patiënten hebben ondervonden worden genoteerd, en er worden controles verricht op biologisch vlak (bloedonderzoek), neurofysiologisch vlak (opgewekte potentialen) of radiologisch vlak (KST), dat alles volgens een vooraf bepaald schema.

Al die gegevens worden eerst in cijferwaarde uitgedrukt, en dan ingevoerd in een computerprogramma voor statistische verwerking. Dat biedt geen speciale moeilijkheden voor de resultaten van de paraklinische onderzoeken, zoals de biologische analyses, de opgewekte potentialen of het met KST vastgestelde volume van de hersenletsels. De zaak ligt evenwel moeilijker als het erom gaat de fysieke toestand van een patiënt in een cijferwaarde uit te drukken op basis van een abstracte en onvermijdelijk subjectieve evaluatie. Ook op een begrip als krachtverlies bijvoorbeeld moet een beoordelingscijfer worden geplakt.

Al jaren geleden werden verscheidene evaluatieschalen voorgesteld. De bekendste van die schalen is de EDSS (expanded disability status scale) die rekening houdt met zowel het neurologisch deficit (impairment) als met het resulterend functieverlies onder de vorm van een zekere graad van lichamelijke ongeschiktheid (disability) en de sociale weerslag ervan (handicap). Die drie verschillende begrippen worden vaak op verwarrende wijze aangeduid met de algemene term "handicap".

De eerste stap bestaat erin een evaluatie te maken van de voornaamste neurologische "systemen". Hier worden zeven verschillende systemen getest : pyramidaal systeem (motriciteit), cerebellum, sensitief systeem, vesicaal en intestinaal stelsel, gezichtsvermogen, mentale functies, en tenslotte alle zenuwen waarvan de zetel zich in de "hersenslam" bevindt die fungeert als besturingscentrale voor de oogbewegingen, het slikken, het spreken, enz.

Voor elk van die systemen wordt het vastgesteld neurologisch deficit uitgedrukt in een cijfer (gewoonlijk van 1 tot 6). De verschillende aldus in cijfers uitgedrukte combinaties

van de neurologische deficits worden vervolgens op hun beurt in een cijferwaarde omgezet en geregistreerd op een schaal van 1 tot 10, de reeds hoger vermelde EDSS-schaal.

Het voordeel van die evaluatiemethode is dat zij al sedert vele jaren wereldwijd wordt gebruikt. Zo bijvoorbeeld weet, waar ook ter wereld, een clinicus die werkzaam is op het gebied van therapeutische MS-research dat een zieke die op de EDSS-schaal onder klasse 3 ondergebracht staat, nog autonoom is; een patiënt EDSS 6 daarentegen moet zich behelpen met een wandelstok en kan niet verder dan 100 meter stappen, en EDSS 8 staat voor een MS-patiënt die bedlegerig is of die in een rolstoel zit.

Hoewel de EDSS thans in alle klinische onderzoeken wordt gebruikt, vertoont die schaal toch wel verscheidene onvolkomenheden. Vooreerst is het met die schaal niet mogelijk een precies onderscheid te maken tussen een neurologische aandoening (een deficit), een functieverlies (lichamelijke ongeschiktheid) en de sociale implicatie (handicap) die er het gevolg van is. Want zowel een neurologisch deficit (de verlamming van een been) als een functieverlies (moeilijkheden bij het gaan) en een handicap (zich niet kunnen behelpen zonder wandelstok) zijn criteria die terzelfder tijd medebepalend zijn voor de onderbrenging in verschillende klassen van de EDSS-schaal. Een andere onvolkomenheid is dat deze schaal niet "lineair" is, waarmee wij bedoelen dat een patiënt die van EDSS 5 naar EDSS 7 evolueert, een veel grotere verergering heeft doorgemaakt dan een zieke die van EDSS 2 naar EDSS 5 is geëvolueerd. En tenslotte blijft de toekenning van een bepaald waardecijfer aan een neurologisch deficit altijd ergens een subjectieve zaak. Diverse studies hebben immers uitgewezen dat een bepaalde zieke op een welbepaald ogenblik door diverse MS-specialisten niet hetzelfde cijfer op de EDSS-schaal toegewezen kreeg, en dat het verschil in de toegekende klasse soms meer dan 1 punt bedroeg.

In de loop der jaren werden er dus vele andere schalen voorgesteld voor neurologische, functionele of handicapgebonden evaluaties, maar tot dusver is geen enkele van die andere evaluatieschalen erin geslaagd de EDSS te komen vervangen. Wel moet hier worden aangestipt dat er vaker en vaker gebruik wordt gemaakt van tests die de aandacht, de geheugencapaciteit, de affectiviteit, enz... meten, en waarmee sneller dan met fysieke evaluaties een evolutie van de ziekte kan worden opgespoord en sneller kan worden vastgesteld of en hoe het lichaam op een therapeutische test reageert.

Klinische studies omvatten dus diverse klinische en paraklinische evaluaties die zowel aan de artsen als de zieken bepaalde vereisten stellen; die evaluatiewijzen worden vooraf omschreven in een zogenaamd "protocol". Het is verplicht dat protocol eerst voor te leggen aan een Ethisch Comité dat moet controleren of alle wetenschappelijke vereisten vervuld zijn, of de manier waarop het geconcipieerd is correct is en of het voor de zieke alle veiligheidswaarborgen biedt zoals zij door een internationale overeenkomst (de Verklaring van Helsinki) werden vastgelegd.

## **Factoren die aan de basis liggen van de recente therapeutische vorderingen**

De vooruitgang die in de loop van deze laatste jaren werd geboekt inzake de behandeling van MS, is het gecombineerd gevolg van zowel een betere kennis van de immunitaire mechanismen die meespelen in de evolutie van de ziekte als van de ontwikkeling die zich heeft voorgedaan inzake biologische technieken waardoor nieuwe geneesmiddelen konden worden geproduceerd.

### **Nieuwe geneesmiddelen**

#### **Genetische engineering en moleculaire biologie**

De moleculaire biologie heeft het mogelijk gemaakt een groot aantal eiwitten te isoleren die een belangrijke rol spelen voor de werking van ons organisme. Al die eiwitten (hormonen, enzymen, antilichamen, enz.) hebben een structuur die bepaald wordt door een specifiek gen, dat zich ergens op de molecule van het DNA bevindt. Elke cel van het menselijk lichaam omvat DNA-moleculen en kan dus in principe eender welk eiwit aanmaken. In feite produceert een cel enkel die eiwitten die nodig zijn voor de goede werking van het orgaan waarvan de cel deel uitmaakt. De genen die coderen voor andere eiwitten "komen niet tot uitdrukking". In elke cel zitten er immers mechanismen ingebouwd die het "uitdrukkingsvermogen" - en dus de activiteit van de cel - onder controle houden.

Al sedert bijna twintig jaar zijn researchers in staat in laboratoriumcontext de genen te manipuleren door het DNA te fragmenteren en die fragmenten dan te hercombineren tot een kleinere DNA-molecule, "recombinant" DNA genoemd.

Wanneer die molecule van recombinant DNA in een cel wordt ingebracht, vermenigvuldigt ze zich bij elke celdeling, zonder evenwel eiwitten te produceren. Als men die eiwitproductie wel wenst, moet men er het DNA-fragment aan toevoegen waarin de mechanismen besloten zitten die voor de genetische expressie zorgen. Thans weet men welke die fragmenten zijn, en zijn ze in de handel verkrijgbaar.

Als men grote hoeveelheden eiwitten wenst aan te maken, worden de DNA-fragmenten ingevoerd in micro-organismen (bacteriën). Als het gaat om complexe eiwitten met een grote omvang, worden de DNA-fragmenten ingebracht in dierlijke cellen op een cultuurbodem.

Verscheidene geneesmiddelen worden thans reeds op die manier geproduceerd. Zo bijvoorbeeld insuline, het groeihormoon en het vaccin tegen hepatitis-B. Wat MS-toepassingen betreft, is het dank zij deze technieken dat er voldoende hoeveelheden interferon-beta konden worden geproduceerd, het eerste geneesmiddel waarvan officieel

werd erkend dat het een gunstige invloed op de ziekte uitoefent. Andere substanties die therapeutisch ook van belang kunnen zijn, zoals de lymfokines, worden volgens dezelfde procédés gesynthetiseerd om te dienen bij onderzoekswerk in de laboratoria. In de bestudering van de klinische aanwending van sommige van die substanties is men thans reeds toe aan de preliminaire experimentele fase (Fase I).

Op praktisch vlak bieden deze eiwitten het nadeel dat ze niet oraal kunnen worden toegediend, daar zij dan zouden worden vernietigd door de enzymen van het spijsverteringskanaal. Zij moeten dus subcutaan, intramusculair of soms intraveneus worden geïnjecteerd. Men is evenwel al aan het zoeken naar oplossingen voor die problemen. Met preparaten waarvan de werkzame bestanddelen zeer geleidelijk vrijkomen, zou het mogelijk worden tot een langere tussentijd tussen de injecties te komen. Met chemische capsules die de eiwitten tegen de inwerking van de enzymen beschermen en met substanties die de eiwitten gemakkelijker laten doordringen in de slijmvliezen zodat ze langs die weg in het bloed kunnen terechtkomen, zou de orale toediening mogelijk moeten worden.

### **Monoklonale antilichamen**

Sedert 1975 weet men dat men na herhaalde injecties van een menselijk antigen in een muis ertoe kan komen om, na wegneming van de milt, lymfocyten-B te isoleren, ze in cultuur te plaatsen, en uit dat cultuurmilieu het specifieke antilichaam te winnen dat tegen dat antigen wordt afgescheiden. Die antilichamen die afkomstig zijn van één enkele celstam (kloon), worden monoklonale antilichamen genoemd.

Al spoedig bleek dat de monoklonale antilichamen van dierlijke oorsprong op een zeer onvolkomen wijze een stimulus vormen voor het menselijk afweersysteem en dat zij - wegens het feit dat het om lichaamsvreemde eiwitten gaat - zelf het voorwerp uitmaken van een immunreactie die erop gericht is ze onschadelijk te maken. Het organisme produceert immers tegen die antilichamen van dierlijke oorsprong eigen antilichamen die anti-antilichamen worden genoemd.

Het is natuurlijk onmogelijk te overwegen een menselijk wezen te hyperimmuniseren met een antigen waartegen men over grote hoeveelheden antilichamen wenst te beschikken. Verder zijn bij de mens de enige B-cellen die bereikbaar zijn, circulerende B-lymfocyten die zeer weinig antilichamen produceren en die moeilijk in cultuur te plaatsen zijn.

In de huidige stand van zaken bestaat een eerste oplossing erin om, met gebruikmaking van genetische engineering, een antilichaam te produceren vertrekkend van een dierlijk gen dat ervoor codeert en om van dat antilichaam enkel het "nuttig" gedeelte te behouden.



Zoals men weet bestaat een antilichaam immers uit een nogal volumineus constant fragment (cF) dat als drager dient en geen immunitaire functie vervult, en uit een kleiner variabel fragment (vF); alleen dit laatste fragment is nuttig en beschikt over een zodanig grote diversiteit dat het op eender welk antigeen reageert.

Dat nuttig gedeelte kan door genetische manipulatie op het constante deel van een menselijk antilichaam worden overgeënt. Het resultaat van die manipulatie noemt men een "chimerisch" antilichaam omdat het bestaat uit een combinatie van eiwitten afkomstig van twee verschillende species. In de Griekse mythologie was een chimaera immers een monster dat was samengesteld uit delen van verschillende dieren. Van zo'n antilichaam zegt men ook dat het "gehumaniseerd" is. Dank zij dit procédé kon men tot een halvering komen van de hevigheid van de immunoreactie gericht tegen het antilichaam zelf nadat het bij een mens werd geïnjecteerd.

Een recentere techniek bestaat erin antilichamen te doen produceren door bacteriofagen; bacteriofagen zijn potloodvormige virussen die de bacteriën infecteren. Die techniek, die hier natuurlijk onmogelijk in detail kan worden beschreven, biedt het voordeel de normale werking van het menselijk immuunsysteem te simuleren. Een bacteriofaag die een antilichaam heeft geproduceerd, kan worden vergeleken met een lymfocyt-B in rusttoestand die het gen van het antilichaam bevat, dat aan de oppervlakte tot expressie komt. Die bacteriofagen kan men dus selecteren dank zij hun eigenschap die hen in staat stelt het overeenstemmend antigeen te herkennen, en zij kunnen in bacterieculturen worden vermenigvuldigd. Vervolgens kan men de vele genen isoleren, en kan men hun overvloedige hoeveelheden antilichamen doen produceren (zoals de plasmocyten dat doen), of kan men ze door invriezing bewaren (zoals de memory cells).

De techniek met de fagen biedt niet enkel de mogelijkheid een antilichaam te produceren, maar met deze techniek kan men tevens de inventaris opmaken van de talloze antilichamen die in ons bloed aanwezig zijn. Zo heeft men "bibliotheken" van menselijke antilichamen samengesteld waaraan men dan dat precieze gen kan ontleen waarmee het gewenste antilichaam kan worden geproduceerd.

Voor MS-toepassingen worden de monoklonale antilichamen niet enkel aangewend voor de identificatie van de verschillende lymfocytvariëteiten, maar ook voor de selectieve neutralisatie ervan met therapeutische bedoelingen.

## **Recente toevoegingen aan onze kennis inzake immunitaire mechanismen.**

De laatste jaren hebben een bijzonder rijke oogst geboden aan nieuwe inzichten in de werking van de immunitaire mechanismen bij MS en in de reële evolutie van de ziekte. Dank zij al die nieuwe gegevens kunnen wij een betere selectie maken uit de substanties die de verergering van de ziekte kunnen afremmen en kunnen wij tot een betere structurering van onze klinische onderzoeken komen.

### **Wat de fundamentele research ons heeft geleerd**

MS is het gevolg van een onevenwicht in het immuunsysteem. Het is niet altijd evident om te kunnen uitmaken of de ziekte het gevolg is van een hyperactiviteit van de effector-mechanismen (d.w.z. de verergerende mechanismen) of van een deficiëntie van de suppressormechanismen (afremmende mechanismen). Het lijkt waarschijnlijk dat die twee pathologieën zich alternatief voordoen, naar gelang van de verschillende stadia in de evolutie van de ziekte.

Wij beginnen over een goede kennis te beschikken van de chemische mediators en cellen die een rol spelen in die toestand van evenwicht tussen "afremming en acceleratie". Dank zij de monoklonale antilichamen hebben wij immers de lymfocyten kunnen onderverdelen in een groot aantal variëteiten, waarvan er sommige zijn die de immuniteit doen toenemen en andere die ze doen afnemen. Hetzelfde geldt wat de diverse chemische substanties betreft die worden afgescheiden door die cellen (cytokines) die geïdentificeerd en geïsoleerd werden. Bovendien is het zo dat, wat de chemische mediators betreft, er niet enkel cytokines bestaan die tegengestelde effecten veroorzaken, maar dat er voor elke cytokine vaak een actieve vorm bestaat die vastzit aan het membraan van de cellen, en - in het serum - een oplosbare vorm die antagonistisch werkt. In normale omstandigheden zijn de diverse immunitaire mechanismen aldus vergrendeld door een groot aantal systemen die elkaar controleren en elkaar neutraliseren, en die zodoende vermijden dat er een toestand van hypo- of hyperimmuniteit zou ontstaan.

Door in de tijd gespreide onderzoeken van die verschillende mechanismen die bij MS een rol spelen, heeft men recentelijk kunnen aantonen dat er tijdens de opflakkingen van de ziekte een uitgesproken predominantie van cellen en cytokines is die de immuniteit doen toenemen, en dat daarentegen tijdens de remissieperioden de depressorfactoren predominant zijn.

Uit dat onderzoekswerk hebben wij ook geleerd dat de immunitaire mechanismen die een rol spelen bij de evolutie van MS, een grotere complexiteit vertonen dan die welke meespelen bij EAE, het experimenteringsmodel van de MS-ziekte. Bovendien neemt hun complexiteit metertijd nog toe doordat er meer en meer circuits in actie treden die de lymfocyten doen belanden bij de talrijker geworden componenten van de myeline en die meer MBP-segmenten (epitopen) herkennen.

Die nieuwe inzichten hebben een weerslag op de keuze en de toepassing van nieuwe therapieën. Aangezien de immunitaire pathologie bij het begin van de ziekte minder complex en restrictiever is, is er met een vroegtijdige behandeling meer kans dat ze efficiënt is. Anderzijds is het zo dat wegens de complexiteit die de mechanismen van bij de aanvang vertonen en die mettertijd nog toeneemt, substanties die een redelijk brede immunosuppressieve werking hebben, meer kans maken op succes dan ultraspecifieke behandelingen.

Tenslotte is het belangrijk dat wij nu weten dat MS een zogenaamde "systemische" ziekte is, wat betekent dat bij die ziekte de pathologische mechanismen zich niet enkel in het CZS afspelen, maar eveneens en vooral in het perifeer immuunsysteem, d.w.z. in de circulerende lymfocyten en in de organen van het lymfesysteem. Daardoor kunnen wij hopen de evolutie van de hersenletsels indirect te kunnen beïnvloeden door het aantal pathologische cellen die in het CZS zouden kunnen doordringen, te doen verminderen op het ogenblik dat die cellen zich nog in het bloed bevinden.

### **Wat wij uit onderzoekswerk met KST hebben geleerd**

KST-onderzoek heeft de bevestiging gebracht van wat microscopisch onderzoek ons reeds had geleerd, nl. dat een opflakking het gevolg is van een plaque, d.i. een zeer lokaal acuut inflammatoir letsel van het CZS, tevens gepaard gaand met een abnormale permeabiliteit van de hersencapillairen. KST heeft ons ook geleerd dat de reële evolutiviteit van MS veel belangrijker is dan wat uit klinisch onderzoek kon worden opgemaakt. Daarom is het, om die evolutie te kunnen beïnvloeden, absoluut noodzakelijk ononderbroken en langdurig te behandelen.

Wat evenwel de verergering van de handicap betreft, de klinische factor waarvan de patiënt het meest hinder ondervindt: die verergering is het gevolg van een progressieve aantasting van de zenuwuitlopers (axonen). Op een KST-opname bij T2 is dat te zien als een toename van het volume van de letsels, met atrofie van het zenuwweefsel, meer bepaald in het ruggemerg. Die axonale aantasting kan ook worden vastgesteld op opnamen gemaakt met een speciale techniek, de zogenaamde "magnetisatie-overdracht". Onze kennis van de mechanismen die een rol spelen bij de vernietiging van de axonen is nog zeer beperkt, en wij kunnen er ook nog niet veel tegen ondernemen. De courante ervaring leert ons dat wij met onze therapietesten meer vat hebben op de frequentie van de opflakkingen dan op de progressie van de handicap.

De KST heeft ons eveneens geleerd dat indien bij de secundaire progressieve vorm de progressiefase gepaard gaat met opflakkingen, men op de opname dan ook een groot aantal plaques kan vaststellen. Daarentegen is er maar een zeer klein aantal plaques te zien indien de progressie niet gepaard gaat met opflakkingen. In dat laatste geval vertoont de secundaire progressieve vorm enige gelijkenis met de primaire progressieve vorm, zowel wat de klinische symptomen als wat de KST-beelden betreft, en naar alle

waarschijnlijkheid zullen onze behandelingen tegen die vorm even weinig resultaat behalen als tegen die andere vorm.

Die inzichten zijn belangrijk, want ze zijn doorslaggevend bij de bepaling van de selectiecriteria om groepen van - onder behandeling staande en niet onder behandeling staande - zieken samen te stellen die zo homogeen en zo vergelijkbaar mogelijk zijn, wat van belang is bij het opstellen van het protocol van een klinische studie.

## **De behandeling van MS**

Onze therapeutische behandelingen tegen MS kunnen vier verschillende gebieden betreffen : de behandeling van de opflakkingen, die van de hinder veroorzakende symptomen en/of van de complicaties die met de ziekte gepaard gaan, de voorkoming van opflakkingen en van verergering van de handicap, en tenslotte de behandeling tot herstel van een defectieve neurologische functie.

### **De behandeling van de opflakkingen**

Sedert de ontdekking van de cortisone en van haar derivaten in de zestiger jaren worden die geneesmiddelen aangewend om de duur van de opflakkingen en de restletsels die zij opleveren, te verminderen. In de Verenigde Staten wordt bij voorkeur behandeld met ACTH (adrenocorticotroop hormoon), dat in het Frans "corticostimuline" wordt genoemd. Dat hormoon wordt afgescheiden door de voorste kwab van de hypofyse, dat gedeelte nl. waar de productie van natuurlijke cortisone in de cortex van de bijnieren wordt geïnduceerd. ACTH biedt evenwel het nadeel dat de hoeveelheid cortisone die na injectie van nochtans dezelfde dosis wordt afgescheiden, in aanzienlijke mate varieert van persoon tot persoon. De natuurlijke cortisone behoort tot de groep van de corticosteroiden, substanties die anti-inflammatoir en immunosuppressief werken. Zij worden toegediend ter vermindering van de inflammatie en van de hyperimmunitaire reacties die zich, zoals wij weten, voordoen ter hoogte van de actieve plaques, in nauw verband met de opflakkingen. Cortisone blijkt ook een herstellende uitwerking te hebben op de ondoordringbaarheid van de hersenbloedvaten, een ondoordringbaarheid die precies deficiënt is op de plaatsen waar er zich inflammatiehaarden bevinden. In Europa behandelt men bij voorkeur met synthetische corticosteroiden die dezelfde eigenschappen als natuurlijke cortisone bezitten en die een uitwerking hebben die minder verschillen vertoont van persoon tot persoon.

Er bestaan talloze verschillende schema's voor de behandeling van opflakkingen. Pas sedert korte tijd begint men enige standaardisering in die schema's te brengen. Klinische studies tot vergelijking van behaalde resultaten bij de behandeling van opflakkingen met verschillende corticosteroiden (nl. met cortisone in vergelijking met ACTH), of bij de behandeling van opflakkingen volgens verschillende therapeutische schema's (intraveneuze toediening vergeleken met toediening van comprimés), hebben tot conclusies geleid die op praktisch gebied interessant zijn.

Sommige patiënten reageren beter op de natuurlijke cortisone die wordt afgescheiden na toediening van ACTH, terwijl anderen beter geholpen zijn met synthetische cortisone. Het is helaas onmogelijk om bij een welbepaalde zieke te kunnen voorzien welke van die twee

behandelingen in zijn geval de beste resultaten zal opleveren; wij weten immers niet om welke reden de ene patiënt anders reageert dan de andere. Bij zware opflakkingen is het niet zeldzaam te kunnen vaststellen dat, indien een patiënt niet gebaat is met één van die behandelingen, er goede resultaten worden behaald bij toepassing van de andere behandeling.

Al spoedig is gebleken dat cortisone op lange termijn tot complicaties kan leiden, en dat cortisone dus slechts gedurende een beperkte periode mag worden toegediend. Langdurige cortisonebehandelingen kunnen immers tot talloze complicaties leiden. Om er maar enkele te noemen : waterretentie (oedeem), potassiumtekort (dat zich uit in hartritmestoornissen), wegslinking van de spieren, botonkalking, vermindering van de weerstand tegen infecties, perforatie bij maagzweer, arteriële hypertensie, decompensatie van een pre-diabetes, enz.

Verder mogen wij niet uit het oog verliezen dat de cortico-steroïden een euforiserende uitwerking hebben en dus tot gewenningsverschijnselen kunnen leiden. De patiënten ondervinden dus wel degelijk een verbetering van hun toestand en bovendien voelen zij zich goed, maar dat weldadig gevoel verdwijnt van zodra de behandeling wordt stopgezet. Dat verschijnsel voelen ze dan vaak aan als een recidive van hun opflakking, zodat zij weer bij de arts komen aankloppen om opnieuw corticosteroïden te mogen nemen. Hier mag men dus niet uit het oog verliezen dat hetzelfde zich zal voordoen van zodra die tweede cortisonekuur wordt stopgezet, zodat het risico steeds maar toeneemt dat een met cortisone behandelde patiënt niet meer wil of soms zelfs niet meer kan stoppen met het nemen van cortisone.

Verscheidene studies werden gewijd aan de vergelijking van diverse therapeutische schema's. Daaruit is gebleken dat de best verdragen en de meest werkzame behandeling bestaat in het intraveneus toedienen, dagelijks gedurende drie tot vijf dagen, van zeer hoge dosissen (tot één gram) synthetische corticosteroïden (methylprednisolone). De meningen blijven verdeeld wat de noodzaak betreft om aansluitend bij die behandeling verder nog cortisonecomprimés te doen innemen, in van langsom kleinere dosissen. Metingen van aanwezige dosissen hormonen hebben uitgewezen dat die behandeling kort genoeg is om niet te leiden tot de stopzetting van ACTH-productie in de hypofyse, en dat de aansluitende toediening van cortisone om dat verschijnsel te compenseren, niet echt nodig lijkt te zijn.

Jarenlang werd het nut van corticosteroïden betwist, maar blinde tests, afgewogen tegen een placebogroep, hebben bewezen dat zij in de meeste gevallen leiden tot een verkorting van de duur en een vermindering van de directe restletsels van opflakkingen. Maar op lange termijn, d.w.z. na een periode van drie tot zes maanden, is gebleken dat er statistisch geen significant verschil is in de neurologische toestand van behandelde en niet behandelde patiënten.

Die waarnemingen brengen de bevestiging van iets dat al sedert meer dan vijftwintig

jaar geweten was, nl. dat het regelmatig en maandenlang en zelfs jarenlang innemen van cortisone geen enkele gunstige invloed heeft op de evolutie van de ziekte op lange termijn, wel integendeel.

Daar tegenover staan evenwel de verrassende resultaten van een recente studie die heeft aangetoond dat de intraveneuze injectie van grote dosissen methylprednisolone gedurende enkele dagen bij patiënten die als enig klinisch symptoom een neuritis optica vertonen, een afremmende werking lijkt te hebben op het opduiken van latere neurologische verschijnselen en dus op de evolutie naar een bevestigd geval van MS.

## **Symptomatische behandeling**

Symptomenbehandelingen zijn gericht op het elimineren van de door een ziekte veroorzaakte lichamelijke last, zonder de bedoeling te willen ingrijpen op de evolutie van de ziekte zelf. In het kader van dit boek is het niet onze bedoeling een gedetailleerd overzicht te geven van alle middelen waarover de geneeskunde beschikt om verlichting te bieden aan patiënten die symptomen vertonen die soms zeer pijnlijk om dragen zijn, of die te lijden hebben van ernstige complicaties die het gevolg zijn van hun ziekte.

Een aantasting van het CZS blijft immers niet zonder weerslag op de goede werking van sommige functies. Zo geeft de aantasting van het motorisch systeem aanleiding tot krampen of spasmen die niet alleen hinder veroorzaken, maar die daarenboven ook nog vaak pijnlijk zijn. Een aantasting van de vesicale functie leidt tot een urineretentie die op haar beurt gemakkelijk aanleiding kan geven tot infecties in de blaas en zelfs in de nieren. Letsels aan de zintuiglijke zenuwbanen kunnen veel pijn veroorzaken, en vooral neuralgieën van de trigeminuszenuw of pijnlijke vertrekkingen van het aangezicht kunnen bijzonder veel pijn veroorzaken. Bij aantasting van de keelspiers kan men zich gemakkelijk verslikken, wat dan longinfecties of dramatische obstrueringen van de ademhalingswegen kan veroorzaken.

Door herhaalde cortisonekuren in de loop van een aantal jaren worden de patiënten kwetsbaarder voor bijvoorbeeld infecties die een sluimerende tuberculose kunnen doen uitbreken die dan vaak zeer snel naar een fataal stadium evolueert. Cortisone veroorzaakt op de lange duur ook ontkalking, wat dan weer kan leiden tot een fractuur bij de minste inspanning of zelfs tot een spontane fractuur. De ontkalking van de wervelkolom is verantwoordelijk voor de zo frequente rugklachten, die soms de veneuze toediening vereisen van zeer grote dosissen calcium.

Wij willen hier volstaan met te zeggen dat er zich ook nog vele andere symptomen of complicaties kunnen voordoen, maar dat de geneeskunde in bijna alle gevallen over de middelen beschikt om die symptomen op te heffen en het lijden van de zieken te verlichten. In die context mag men vooral niet uit het oog verliezen dat het gezegde "voorkomen is beter dan genezen" hier speciaal toepasselijk is, en een regelmatige controle

van de patiënten bijzonder verantwoord maakt. Al te vaak denken de patiënten dat, vermits de geneeskunde voor de genezing van hun ziekte machteloos staat, het geen zin heeft dat zij regelmatig de arts zouden raadplegen, en dat het volstaat op consultatie te gaan op het ogenblik waarop er zich een opflakking voordoet, en dan nog meestal omdat die opflakking blijft aanslepen.

Aan de symptomenbehandelingen en aan een betere opvolging van de patiënten hebben wij het te danken dat er de laatste twintig jaar een aanzienlijke verbetering is opgetreden in de levenskwaliteit en de levensverwachting van MS-patiënten, nog lang voordat de eerste "oorzakelijke" behandeling, een behandeling dus die de grondoorzaak van de ziekte zelf aanpakt, officieel werd erkend in internationale wetenschaps-kringen.

### **Causale behandeling**

Uiteraard is een causale behandeling een behandeling die zich tegen de oorzaak zelf van de ziekte richt om aldus meteen ook de ziekteverschijnselen te doen verdwijnen. Bij MS kennen wij evenwel de precieze oorzaak van de ziekte niet, en vermoeden wij zelfs dat de ziekte niet aan één enkele, maar aan verschillende oorzaken te wijten is. Wel weten wij dat er van bij het begin van de ziekte bepaalde anomalieën in het immuunsysteem vaststelbaar zijn; ook kennen wij thans uit recent onderzoek heel precies de mechanismen die het verloop bepalen. Het is dus logisch dat wij trachten vat te krijgen op die mechanismen door aanwending van bepaalde substanties of technieken die inwerken op het immuunsysteem.

Het zou kunnen dat de oorsprong van de ziekte ligt bij een tijdelijke immunitaire deficiëntie waardoor het immuniteitseffectorelement (accelerator) ontsnapt aan de afremmende controlemechanismen, zodat er een onevenwicht ontstaat. Hoe dan ook lijkt dit echter te leiden tot een toestand van hyperimmunitie, die de voornaamste pathologische veruiterlijking vormt. Met de behandelingen die aanvankelijk werden voorgeschreven, werd dus getracht die hyperimmune toestand te corrigeren door aanwending van "immuno-suppressiva". Oorspronkelijk werden die immunosuppressiva ontwikkeld om ze te gebruiken ter vernietiging van kankercellen die de karakteristieke eigenschap vertonen dat zij zich op een totaal anarchistische wijze vermenigvuldigen. Elke vermenigvuldiging impliceert de duplicatie van een DNA-molecule, en het is precies in de complexe mechanismen die bij duplicatie in werking treden, dat de anticancereuze agentia interfereren.

Zij inhiberen de synthese van sommige basen (ondermeer guanine en purine) die nodig zijn bij de productie van de nucleotiden waaruit DNA bestaat. Daardoor breken zij dus de strengen, de DNA-ladderbomen, wat kan leiden tot mutaties die soms een cancerigene of teratogene uitwerking kunnen hebben (congenitale misvormingen).

Nu blijkt dat die agentia eveneens die cellen van het organisme verlammen die zich snel



vernieuwen, nl. het beenmerg dat de bestanddelen van het bloed aanmaakt, de cellen van de geslachtsorganen (eicellen en zaadcellen) en de cellen die de binnenkant van het spijsverteringskanaal bekleeden. Dat verschijnsel ligt aan de basis van de nevenwerkingen die maken dat er slechts beperkte dosissen mogen worden toegediend en dat de werkzaamheid van de anticancereuze agentia dus uiteraard ook wordt beperkt. Die ongewenste nevenwerkingen zijn anemie en vermindering van het aantal witte bloedcellen, spijsverteringsstoornissen, steriliteit, enz. Daarentegen hebben die anticancereuze agentia, precies door die afremming van de vermenigvuldiging van de witte bloedcellen en meer bepaald van de lymfocyten die bepalend zijn voor de immuniteit, eveneens een immunosuppressieve uitwerking. Het was door toeval dat in het begin van de 50-er jaren die eigenschappen werden ontdekt bij een substantie, namelijk 6-mercaptopurine, die aanvankelijk werd gebruikt voor de behandeling van leukemie. Al spoedig stelde men vast dat zij eveneens de synthese belette van antilichamen (afgescheiden door lymfocyten-B) en zo ook leidde tot een vermindering van de afstotingsverschijnselen bij weefseltransplantaties. De samenstelling van die substanties werd almaar verfijnder, en de grote vooruitgang die inzake orgaantransplantaties werd geboekt is daaraan te danken.

De aanwending ervan bij auto-immuunziekten zoals chronische reumatoïde artritis of lupus erythematosus evenals bij MS volgde pas enkele jaren later, dus in de 60-er jaren. In die tijd waren bij klinische studies slechts een gering aantal patiënten betrokken, die dan meestal al in een ver gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, omdat gevreesd werd voor complicaties. Voor de evaluatie van de resultaten waren het de zieken zelf die dienden als controlemaatstaven : bij elke patiënt vergeleek men namelijk de evolutie van de ziekte tijdens de behandeling met de evolutie die zij de voorgaande jaren hadden doorgemaakt. Soms werd de evolutie van de behandelde zieken vergeleken met die van patiënten die in hetzelfde centrum onder regelmatig medisch toezicht stonden en van wie de dossiers retrospectief werden geanalyseerd (historische controlegroep). Die protocollen van klinische testen waren vatbaar voor kritiek, en de resultaten waren moeilijk evalueerbaar. Sommige ervan, met name wanneer het ging om testen op een groot aantal zieken die vele jaren lang regelmatig werden gecontroleerd, hebben evenwel de verdienste gehad dat ze positieve resultaten hebben opgeleverd die overtuigend genoeg waren om aan te zetten tot striktere protocollering en tot verder onderzoek met diverse substanties die een gunstige weerslag kunnen hebben op de verergering van de ziekte. De goede kwaliteit van de huidige klinische research en de spectaculaire vooruitgang die de laatste twee jaren werd geboekt in de behandeling van MS, zijn het resultaat van een zoektocht van bijna dertig jaar.

De zieken worden vaak afgeschrikt als zij het woord "immunosuppressie" horen. In feite is dat woord slecht gekozen. Bij uittestingen van therapieën is het beoogde doel immers niet dat het immuunsysteem zou worden lamgelegd, maar wel dat de werking ervan zou worden afgeremd, en dat de toestand van hyperimmunitet die gepaard gaat met de evolutie van MS minder hevig zou worden. De toegediende dosissen zijn kleiner dan die waarmee kankergevallen worden bestreden of waarmee aan orgaantransplantaties meer

slaagkansen wordt gegeven. Daarom zou "immunotherapie" een beter woord zijn geweest.

### **Niet specifieke immunotherapieën**

In de jaren zestig waren de meeste immunitaire mechanismen, en meer bepaald de rol van de lymfocyten en van hun subpopulaties, nog niet gekend. Men wist toen evenmin dat de werking van immunosuppressiva zich niet beperkte tot een vermindering van het aantal lymfocyten, maar dat die immunosuppressiva vooral ook wijzigingen teweegbrachten in de functies van de lymfocyten, zonder dus onvermijdelijk te leiden tot vernietiging van de lymfocyten. Met de aanvankelijke immunotherapieën werd dus aangestuurd op een vermindering van het aantal lymfocyten zonder enig onderscheid.

Men weet dat een T-lymfocyt, na het antigeen te hebben herkend, geneigd is tot proliferatie en zich dus vermenigvuldigt en zich vervolgens differentieert en het ontstaan geeft aan subpopulaties T en B die aanleiding geven tot een immunitaire respons. De meeste immunosuppressiva hebben een effect dat die lymfocytair proliferatie blokkeert; sommige van die middelen zijn ook in staat tot differentiatie of herkenning van het antigeen.

Sedert het begin van de jaren '60 werden een twaalftal van die immunosuppressiva uitgetest op MS.

### **Azathioprine en derivaten**

Het eerste van die immunosuppressiva was azathioprine (Imuran of Imurel), destijds zeer vaak gebruikt als middel tegen afstoting van getransplanteerde organen. Uit de vele klinische studies die werden verricht is gebleken dat azathioprine inderdaad in kleine mate de frequentie van de opflakkingen vermindert, doch dat deze substantie weinig impact heeft op de afremming van de verergering van de handicap. Hoewel azathioprine in sommige landen veelvuldig wordt toegediend, is men doorgaans toch van oordeel dat het klinisch gunstig effect te gering is om op te wegen tegen de risico's van leukemie en van toxische gevolgen voor de lever die verbonden zijn aan jarenlange toediening. Sedert 1960 werden verscheidene substanties ontwikkeld die behoren tot de azathioprinegroep en die het voordeel bieden van een krachtiger effect op de immuniteit en van een betere tolerantie.

Zo wordt mirozibine in Japan vaak aangewend bij niertransplantaties. Een studie met de toediening ervan bij MS is aan de gang aan de Universiteit van Kyoto. Een groep zieken wordt daar al vijf jaar lang regelmatig opgevolgd, en de resultaten zijn blijkbaar gunstig en de tolerantie lijkt goed. Het is evenwel moeilijk zich een precies oordeel te vormen over

de waarde van deze behandeling, daar bij dat onderzoek geen als vergelijkingsbasis dienende groep van niet behandelde personen betrokken is.

Mycofenolzuur (Cellcept) is een zeer werkzaam immuno-suppressivum ter voorkoming van EAE. Als klinische behandeling wordt het al sedert meer dan tien jaar aangewend tegen chronische reumatoïde arthritis, die zoals men weet ook een auto-immunitaire aandoening is. Het geeft goede resultaten, en wordt zowel bij kortstondige als langdurige toediening zeer goed verdragen. Het zou dus logisch zijn dat er een voorafgaande klinische uittesting zou geschieden om uit te maken of het een middel is dat werkzaam is tegen MS.

Het recentste van die reeks middelen is brequinar. De ermee verrichte experimenten lijken veelbelovend. De immunologische eigenschappen van brequinar en zijn geringe toxiciteit maken dat het interessante mogelijkheden inhoudt voor de behandeling van MS.

### Cyclofosfamide

Cyclofosfamide (Endoxan, Cytosan) is een zeer krachtig immunosuppressivum. Het leidt tot een sterke en langdurige vermindering van het aantal lymfocyten. Jammer genoeg werkt het ook in op de andere bloedcellen en kan het daardoor leiden tot een geringere weerstand tegen infecties of tot coagulatiestoornissen. Verscheidene studies uitgevoerd op een groot aantal zieken hebben aangetoond dat cyclofosfamide bij sommige zieken een gunstig effect heeft op de frequentie van de opflakkingen en op de afremming van de verergering van de handicap. Het is gebleken dat het des te werkzamer is als het in de allereerste stadia van de evolutie van de ziekte wordt toegediend. Bij langdurige toediening ervan bestaat evenwel het risico dat er bepaalde vormen van kanker, bijvoorbeeld blaaskanker, zouden ontstaan. Bovendien heeft dit middel ook bijwerkingen die schadelijk zijn voor de voortplantingsorganen en kan het tot definitieve steriliteit leiden. De toediening van cyclofosfamide tegen MS blijft dus voorbehouden voor gevallen die snel en ongunstig evolueren, gevallen waarin de situatie zodanig ernstig is dat het nemen van een bepaald risico verantwoord is.

### Totale lymfoïde bestraling

Totale lymfoïde bestraling heeft op de lymfocyten een effect dat vergelijkbaar is met de uitwerking van cyclofosfamide. Die techniek bestaat erin de organen te bestralen waar de lymfocyten worden geproduceerd. Bij die techniek wordt de rest van het lichaam afgeschermd tegen de stralen. Een aantal lymfocyten wordt vernietigd, wat leidt tot klinische resultaten die des te beter zijn naarmate er meer lymfocyten worden vernietigd. Het gaat hier om een zware techniek, waarvan de uitwerkingen soms moeilijk controleerbaar blijven en die soms aanleiding kan geven tot zware verwickelingen. Deze techniek wordt daarom zelden toegepast; en als dat wel gebeurt, is dat dan meestal binnen de context van een klein aantal klinische studies die hierover werden gepubliceerd.

## Cyclosporine A en derivaten

Enkele jaren geleden zorgde cyclosporine A voor voorpaginanieuws wegens de opmerkelijke doeltreffendheid van dit middel om bij orgaantransplantatie afstotingsverschijnselen te voorkomen. Voor deze aanwending heeft dit middel ondertussen azathioprine en andere immunosuppressiva verdrongen. Het is dan ook niet te verwonderen dat men in die substantie hoge verwachtingen had gesteld om de evolutie van MS tegen te gaan.

Verscheidene klinische studies in Europa en in de Verenigde Staten bleken helaas al spoedig tot teleurstellende resultaten te leiden. Het gunstig effect van cyclosporine A bij de behandeling van MS is zo gering dat het niet verantwoord is de zieken bloot te stellen aan de bijwerkingen van het product. Het veroorzaakt namelijk arteriële hypertensie gepaard gaand met renale toxiciteit, wat vaak een vermindering van de dosissen vereist. Het is overigens ook mogelijk dat het uitblijven van een klinisch effect het gevolg is van een te zwakke dosis, die evenwel niet kan worden verhoogd wegens de toxiciteit van het product. Recentelijk werden nieuwe substanties gesynthetiseerd die tot dezelfde groep behoren, in de hoop dat ze een lagere toxiciteit zouden hebben.

Zo bijvoorbeeld de substantie FK 506, die evenals cyclosporine A uit paddestoelen wordt gewonnen. FK 506 wordt geproduceerd in Japan waar dat middel vaak wordt gebruikt bij transplantaties en bij sommige auto-immuunziekten. In een preliminaire klinische studie werden in de Verenigde Staten negentien MS-patiënten met FK 506 behandeld. De tolerantie lijkt aanvaardbaar, en het product corrigeert sommige immunitaire anomalieën die zich bij MS voordoen. Uit die studie mag evenwel geen enkele conclusie worden getrokken wat de klinische doeltreffendheid van het product betreft.

Nog een andere substantie, nl. rapamycine, is nog vijftig maal krachtiger dan cyclosporine A, met het voordeel van een veel lagere renale toxiciteit. De resultaten van onderzoeken met dieren en van laboratoriumtests maken dat dit product interessante beloften inhoudt voor de behandeling van MS. Tot dusver werd evenwel nog nergens gestart met klinische testen met deze veelbelovende substantie.

## Methotrexaat

Methotrexaat (Ledertrexate) is een reeds langer bestaand immunosuppressivum dat wordt gebruikt bij sommige auto-immunitaire aandoeningen, met name bij chronische reumatoïde arthritis. Dit middel geeft goede resultaten en wordt redelijk goed verdragen. Er werden nooit systematische onderzoeken mee verricht in het kader van mogelijke toepassingen bij MS, maar nu onlangs verscheen in de Verenigde Staten een verslag over een klinische uittesting bij progressieve vormen van MS. Daaruit blijkt dat methotrexaat een lichtjes gunstig effect heeft op de evolutie van de ziekte. Dat gunstig effect is enkel significant wat het gebruik van de armen betreft, en geldt weinig of niet voor de benen.

De in de loop van dat onderzoek toegediende dosissen waren redelijk klein, en het zou interessant zijn ook met hogere dosissen te experimenteren.

### Mitoxantrone

Mitoxantrone (Novantrone) was oorspronkelijk een middel ter bestrijding van kanker, maar recentelijk is men tot de vaststelling gekomen dat het eveneens een krachtig immunosuppressivum is, met name bij EAE, en dat de werkzaamheid ervan tienmaal hoger ligt dan die van cyclofosfamide. Het biedt bepaalde voordelen op het vlak van de toxiciteit, want het tast de voortplantingsorganen niet aan, het is niet kankerverwekkend en het veroorzaakt weinig intolerantiereacties.

De eerste preliminaire studies hebben al spoedig uitgewezen dat dit product een gunstig effect heeft op de frequentie van de opflakkingen en de verergering van de handicap. Verder is uit het onderzoek met KST gebleken dat het uitermate efficiënt inwerkt op de actieve MS-plaques, die door de behandeling met dit product spoedig verdwijnen. Een heel recente studie heeft aangetoond dat bij de zeer actieve vormen van MS met snelle verergering, Mitoxantrone op enkele maanden tijd de verdere evolutie van de ziekte kon "blokkeren", zowel wat de opflakkingen als wat de verergering van de invaliditeit en de met KST vastgestelde activiteit van de MS-haarden betreft. Die vormen van MS blijven ongevoelig voor de intraveneuze toediening van methylprednisolone en van andere immunosuppressiva. Tegen die vormen bleven tot dusver al onze behandelingen zonder resultaat. Thans is er op een belangrijk aantal zieken die in de remittent-progressieve fase verkeren, een andere "dubbelblinde" studie aan de gang. Jammer genoeg leidt langdurige toediening van mitoxantrone in belangrijke mate tot een onomkeerbare cardiale toxiciteit, en met dit product mag dus gemiddeld niet langer dan drie à vier jaar worden behandeld. Dit geneesmiddel, dat uitermate efficiënt is tegen de activiteit van de ziekte, zal worden voorbehouden voor patiënten bij wie een snelle ongunstige evolutie wordt vastgesteld, om met deze behandeling te trachten die evolutie af te remmen. Vervolgens kan, om het resultaat te consolideren, worden overgeschakeld op andere substanties, die dan wel minder effect hebben op het immuunsysteem, maar die beter worden verdragen, substanties zoals interferon of sommige immunosuppressiva met geringe toxiciteit.

### Cladribine

Cladribine (Leustatin) is een immunosuppressivum dat zich meer tegen de lymfocyten dan tegen de andere bloedcellen richt. Het wordt dus vooral gebruikt bij leukemie. Een "dubbel blinde" studie met progressieve vormen van MS werd zopas beëindigd in de Verenigde Staten. Uit die studie is gebleken dat bij zieken die met dit middel werden behandeld, de ziekte tot stabilisatie is gekomen bij die behandelde mensen, wat niet in die mate het geval was bij de groep zieken die een placebo toegediend hadden gekregen. Dat gunstig effect werd eveneens bevestigd door KST-onderzoek, waarmee men heeft kunnen vaststellen dat de zieken die met Cladribine werden behandeld, minder nieuwe letsels vertoonden. Die resultaten moeten nu door een aantal bijkomende testen nog worden

bevestigd.

### Deoxyspergualine

Deoxyspergualine (Gusperimus) biedt interessante immunologische eigenschappen. Dit middel is niet enkel werkzaam tegen de lymfocyten in de proliferatie- en differentiatiestadia, maar het inhibeert eveneens het voorkomen van het antigen. Het kan dus zowel bij het begin als bij het einde van de cyclus van de immunitaire reactie werkzaam zijn. Dit product werd gebruikt na orgaan-transplantaties en ter bestrijding van kanker, toen het op een dag werd ingenomen door een Duits tandarts die aan MS leed. Hij verklaarde dat dit middel hem had genezen en voerde actie om te bereiken dat er op grotere schaal met deze substantie zou worden geëxperimenteerd. Maar de naar aanleiding daarvan uitgevoerde klinische "blind test" met een groot aantal zieken heeft jammer genoeg dat gunstig resultaat niet kunnen bevestigen, noch op klinisch vlak, noch op het vlak van de evolutie van de plaques zoals die bleek uit de KST-beelden.

### Roquinimex

Roquinimex (Linomide) zou de presentatie van het antigen beletten en zou niet inwerken op de proliferatie en de differentiatie van de lymfocyten. Daardoor lijkt dit middel bijzonder goed te worden verdragen. Een preliminaire blinde studie die enkele tientallen patiënten betrof, heeft bemoedigende resultaten opgeleverd, zowel wat de klinische uitwerkingen betreft als op het vlak van de voorkoming van de ontwikkeling van nieuwe hersenletsels, wat bleek uit de KST-beelden.

### **Specifieke cellulaire immunotherapieën**

De specifieke immunotherapieën zijn het resultaat van recente ontdekkingen die door fundamenteel onderzoek werden gedaan op het gebied van de immunitaire mechanismen die een rol spelen bij MS. Tevens zijn die therapieën te danken aan de nieuwe technieken voor de productie van geneesmiddelen, zoals monoklonale antilichamen en genetische engineering.

De werkzaamheid ervan geldt in de verschillende stadia van de immunreactie, gaande van het opduiken van het antigen tot de inwerkingtreding van de effectormechanismen die verantwoordelijk zijn voor de vernietiging van de myeline.

De specifieke immunotherapieën richten zich tegen de cellen die instaan voor de immuniteit (cellulaire immuniteit) of tegen de chemische mediators (cytokines) die zij afscheiden (humorale immuniteit). Met die therapieën wordt gestreefd naar opheffing van een vastgestelde immunodeficiëntie of, integendeel, zoals bij de behandeling van MS, naar opheffing van een toestand van hyperimmuniteit.

### *Immunocompetente lymfocyten*

Zoals men weet maken de monoklonale antilichamen het mogelijk in een laboratoriumcontext (in vitro) de diverse lymfocyttaire subpopulaties te identificeren dank zij specifieke moleculen die oppervlaktereceptoren worden genoemd omdat zij zich op de celwand bevinden. Als men ze bij een dier (dus in vivo) inspuit, hechten zij zich vast op de cellen die drager zijn van de receptor die overeenstemt met het antilichaam, wat leidt tot verlamming en soms tot eliminering van die cellen. Zo kan men de lymfocyten neutraliseren die drager zijn van de oppervlaktereceptor CD3, die een redelijk geringe specificiteit heeft en die ondermeer de suppressor- en effectorlymfocyten betreft. Op een nog meer selectieve wijze kan men de lymfocyten elimineren die drager zijn van de receptor CD4, d.w.z. de effectorlymfocyten die verantwoordelijk zijn voor de toestand van hyperimmunititeit.

Die twee technieken werden toegepast op enkele MS-patiënten om uit te testen in welke mate het middel goed werd verdragen, en welke de immunologische uitwerkingen ervan waren. In feite leiden zij tot een bijna totale neutralisatie van de betrokken lymfocyten gedurende verscheidene maanden. Uit opeenvolgende KST-opnamen bij die patiënten is een sterke vermindering van de actieve letsels gebleken. De gunstige werking van die behandelingen op de evolutie van de plaques kon dus al objectief worden aangetoond, maar het is nog te vroeg om een waarde-oordeel uit te spreken over het klinisch nut van die behandelingen. Bovendien moeten eerst nog sommige problemen worden opgelost ter verbetering van de tolerantie, moet het behandelingsschema nog worden vastgelegd en moet er een middel worden gevonden om te komen tot een geringere productie van antilichamen die op lange termijn de behaalde resultaten zouden kunnen tenietdoen.

### *Migrerende lymfocyten*

Zoals men weet zijn de hersenbloedvaten afgeschermd met een barrière die de in het bloed circulerende lymfocyten belet in het CZS binnen te dringen. Men kent verscheidene chemische mediators, aanhechtingsmoleculen genoemd, die een rol spelen bij de vertraging van de lymfocyten, ze tegen de vasculaire wand immobiliseren en hun vorm wijzigen, zodat ze uiteindelijk door de wand heen kunnen binnendringen tot in het hersenweefsel. Bij EAE belet de toediening van monoklonale antilichamen tegen die aanhechtingsmoleculen de geactiveerde lymfocyten dat ze in het CZS zouden binnendringen en beletten ze meteen ook dat die lymfocyten in het CZS zouden binnendringen, wat de totstandkoming van de ziekte voorkomt. Preliminair testen bij MS hebben aangetoond dat de techniek goed wordt verdragen. In de Verenigde Staten is men thans bezig met een studie die op een groter aantal patiënten slaat.

### *Specifieke lymfocyten voor myelinische basische proteïne (MBP)*

De lymfocyten die in de hersenen binnendringen, zijn gesensibiliseerd tegen sommige fragmenten (epitopen) van MBP. Die cellen zijn in ieder van ons aanwezig, maar worden enkel "geactiveerd" bij zieken die MS krijgen. Die activering is er de schuld van dat ze doordringen door de hersenbloedvaten heen en dat ze de myeline immunologisch aantasten. Als men bij dieren die MBP-specifieke lymfocyten doet verdwijnen, belet dit het ontstaan van EAE. Die observaties liggen aan de basis van preliminaire klinische testen bij MS, "lymfocyttaire vaccinatie" genoemd; maar achteraf is gebleken dat de verwachtingen te hoog waren ingeschat. Het principe bestaat erin bloed af te nemen bij een MS-patiënt, de MBP-specifieke lymfocyten te isoleren, ze op een cultuurbodem te plaatsen om ze te doen vermenigvuldigen, ze te bestralen om ze hun specificiteit te doen verliezen en ze uiteindelijk bij diezelfde patiënt subcutaan te herinjecteren. Die bestraalde lymfocyten geven aanleiding tot secretie van chemische mediators die de circulerende specifieke cellen aanvallen en ze vernietigen. Toen deze behandeling op een zestal zieken werd toegepast, heeft zij de specifieke lymfocyten doen verdwijnen, zonder ongewenste reacties te veroorzaken. Jammer genoeg is deze therapeutische methode technisch zeer moeilijk uitvoerbaar en is ze heel erg duur. De organisatie van een studie waarbij een groot aantal zieken betrokken is, stelt dus een probleem, temeer daar sommige wetenschappelijke argumenten doen twijfelen aan de klinische doeltreffendheid van deze behandeling.

### **Specifieke immunotherapieëndie actief zijn tegen het trimoleculair complex**

Zoals men weet ligt het trimoleculair complex aan de basis van elke specifieke immunitaire reactie, en impliceert het met name drie fundamentele herkenningstructuren : het "major histocompatibility complex" dat zich bevindt op de cel waarop het antigen voorkomt, het antigen zelf, en tenslotte de cellulaire receptor die zich bevindt op het membraan van de T-lymfocyteneffectoren (CD4). Door één van die structuren te paralyseren, kan men hopen dat ook de herkenning van het antigen door het immuunsysteem geblokkeerd zal zijn, waardoor de reactie in de kiem gesmoord zal worden.

### Het "major histocompatibility complex (MHC)"

Het MHC is de eerste structuur die in werking treedt. Het betreft een grote proteïne met een complexe vorm en met een holte waarin het antigen zich moet komen nestelen alvorens aan de cellulaire receptor gepresenteerd te worden. Bij dieren is het met monoklonale antilichamen die tegen deze proteïne gericht zijn, mogelijk te voorkomen dat er EAE ontstaat. Wat MS betreft, is er een preliminaire studie aan de gang om te bepalen hoe goed het middel wordt verdragen en welke immunologische uitwerkingen het heeft.

### Het antigen



Op dit gebied is er bij MS een speciaal probleem, in die zin dat wij geen specifiek antige kennen dat verantwoordelijk zou zijn voor de ziekte. Wij weten nochtans dat verscheidene fragmenten (epitopen) van sommige eiwitten waaruit de myeline is samengesteld, in staat zijn om bij dieren in het CZS een immunitaire reactie te veroorzaken, en dat de lymfocyten van de door MS getroffen zieken gesensibiliseerd zijn voor die verschillende epitopen. Vertrekkend van die gegevens werden dus diverse "desensibiliserings"-technieken uitgedacht op basis van synthetische proteïnen die sommige fragmenten reproduceren van de natuurlijke eiwitten waaruit de myeline is samengesteld.

### *Copolymeer-I (COP-I)*

COP-I (copaxone) is een geheel van polypeptiden die worden gesynthetiseerd door het samenbrengen en de toevallige associatie van de vier aminozuren waaruit de MBP bestaat. Oorspronkelijk was die associatie van verschillende peptiden ontwikkeld om EAE te doen ontstaan. In feite is het dan evenwel gebleken dat dit middel daarentegen zeer doeltreffend was om het ontstaan van EAE te voorkomen of om EAE zelfs te genezen bij vele diersoorten. De rol die aan het toeval wordt overgelaten bij de vorming van die polypeptiden stelt inzake de reproductibiliteit van een actieve substantie problemen, waarvoor men thans evenwel oplossingen schijnt te zullen gaan vinden. Men denkt de werkzaamheid van COP-I te kunnen verklaren doordat het de MBP (of andere proteïnen waaruit de myeline bestaat en die dezelfde reactiviteit vertonen ten opzichte van het immuunsysteem) verplaatst ter hoogte van de "holte" in het MHC, waardoor het de presentatie van het antige blokkeert. Het zou eveneens de eigenschap bezitten de proliferatie van immunosuppressieve cellen te kunnen induceren

De eerste klinische testen met dit product dateren al van 1987. In die studie waarin volgens de "blinde methode" werd gewerkt, kregen twee groepen patiënten die elk een vorm van MS hadden met alternerende opflakkingen en remissies, ofwel COP-I, ofwel een placebo toegediend gedurende een periode van twee jaar. De frequentie van de opflakkingen bij de behandelde patiënten daalde met 77 %, en er waren 58 % minder gevallen waarin de handicap op de EDSS-schaal met één punt verergerde dan bij de placebogroep. Die resultaten waren dus zeer bemoedigend, maar wegens de technische problemen bij de productie van COP-I duurde het nog vele jaren vooraleer werd gestart met een klinische studie op een grote groep patiënten. De resultaten ervan werden nog niet gepubliceerd, maar zij werden onlangs wel al besproken op wetenschappelijke vergaderingen. Die resultaten zijn wel positief, maar toch minder spectaculair dan bij de eerste studie. In vergelijking met de placebogroep waren de resultaten bij de behandelde groep 30 % beter wat de frequentie van de opflakkingen betreft, en 28 % beter wat de verergering van de handicap betreft.

Dat de resultaten van de twee studies zo sterk verschillen zou zijn verklaring kunnen vinden in een geringere doeltreffendheid van het op industriële schaal geproduceerde COP-I, en in een betere statistische interpretatie van de opgetekende resultaten die overigens ook grotere groepen zieken betroffen. Hoe dan ook, dit product dat bijzonder

goed wordt verdragen, biedt interessante mogelijkheden voor de behandeling van patiënten die nog in de beginfase verkeren en die frequente opflakkingen doormaken.

De noodzaak van een dagelijkse toediening door subcutane injectie vormt het voornaamste nadeel. Er wordt thans gezocht naar technieken waarmee de vrijkoming van het product geleidelijker plaatsheeft, zodat de injecties volgens een meer gespreide cyclus kunnen worden toegediend. Ook is het mogelijk dat, aangezien oraal toegediend COP-I werkzaam blijkt te zijn om bij dieren het uitbreken van EAE te beletten, dit middel ook tegen MS werkzaam zou kunnen blijken te zijn als het onder de vorm van gelules wordt ingenomen. De behandelingswijze zou dan vergelijkbaar worden met de toediening van MBP.

### *Myelinische basische proteïne (Myloral)*

Al nagenoeg twintig jaar geleden werden verscheidene testen gedaan om MS-patiënten te desensibiliseren door intramusculair MBP te injecteren. Maar zonder enig succes; integendeel, want soms werden er zelfs verergeringen vastgesteld. Een recente theorie suggereert dat de regelmatige aanwezigheid van MBP in het spijsverteringskanaal MBP-specifieke cellen genereert die chemische mediators met een immunosuppressieve werking afscheiden. Die theorie, die niet universeel wordt aangenomen, is correct gebleken wat EAE en andere experimentele auto-immunitaire aandoeningen betreft. Een in de Verenigde Staten op MS-patiënten verrichte preliminaire studie heeft resultaten opgeleverd die voldoende bemoedigend werden geacht om de firma die Myloral produceert ertoe te brengen een uitgebreide "blinde" studie te realiseren waarbij 504 patiënten betrokken zijn. De resultaten ervan zouden binnen twee jaar bekendgemaakt worden.

### De T-cell receptor (TCR)

Zoals men weet is de TCR een molecule die lijkt op die van de antilichamen. Hij bestaat uit complexe structuren, met talloze combinaties die hem in staat stellen miljoenen antigenen te herkennen. Bij EAE is gebleken dat de TCR zich voor die herkenning bij voorkeur van welbepaalde structuren bedient bij alle dieren die tot hetzelfde ras behoren. Wat MS betreft, wordt die "restrictieve aanwending" van sommige structuren van de TCR door de enen erkend en door de anderen betwist. De voorstanders van die restrictieve aanwending hebben bepaald welke structuren preferentieel zouden worden aangewend (TCR V $\beta$  5.2/5.3) en hebben ofwel monoklonale antilichamen ofwel peptiden afgeleid van die structuren ontwikkeld om ze voor desensibiliseringsdoeleinden te gebruiken. Sedert nagenoeg twee jaar doet men een klinische test op enkele patiënten; de resultaten van die test duiden op een belangrijke vermindering van het aantal MBP-specifieke lymfocyten. De behandeling lijkt goed verdragen te worden, maar er blijft nog te zien welke uitwerking die behandeling op de ziekte zal hebben.

### Specifieke immunotherapieën met gebruik van chemische mediators

Zoals men weet oefenen de cellen van het immuunsysteem hun werking uit door chemische substanties af te scheiden (cytokines) die zich in hun omgeving verspreiden en die wijzigingen teweegbrengen in de werking van de naburige cellen. Die mediators zijn zeer selectief wat hun doelwit betreft; zij zijn in twee categorieën ingedeeld : zij die de immunoreacties verheven en zij die ze verminderen. Als men een immunoreactie onder controle wil krijgen, kan men dus ofwel werken met cytokines die een immunosuppressief effect hebben, ofwel integendeel met cytokine-antagonisten die de immuniteit verhogen om hun uitwerkingen te contreren. Met die twee technieken werden reeds onderzoeken verricht ter behandeling van MS.

### Antagonisten van de cytokines die de immuniteit verhogen

#### *Interferons*

De tot deze categorie behorende meest gebruikte cytokines zijn de interferons. Natuurlijk interferon werd voor het eerst beschreven in 1957. Het is een eiwit dat wordt afgescheiden door met een virus besmette cellen. Dat eiwit "interfereert" met de nabije cellen en belet dat zij op hun beurt door het virus worden besmet. Nadien is gebleken dat er twee groepen van IFN bestaan : type I (nog onderverdeeld in  $\alpha$  en  $\beta$ ) en type II (IFN- $\gamma$ ) die antagonistische uitwerkingen hebben. Meer recentelijk werden nog twee andere types van IFN beschreven : het IFN-omega (IFN- $\Omega$ ) dat heel weinig verschilt van IFN- $\alpha$ , en IFN-tau (IFN- $\tau$ ) dat wordt geproduceerd in een deel van de placenta (trofoblast) waaraan het met name te danken is dat het immuunsysteem de aanwezigheid van de foetus gedooft. Pas sedert de jaren '80 is men met genetische engineering ertoe in staat die diverse moleculen te synthetiseren en ze later voor klinische doeleinden aan te wenden. IFN- $\alpha$  en  $\beta$  zijn sterk gelijkend wat hun moleculaire structuur betreft, en hebben een vergelijkbare uitwerking. Tot dusver worden zij vooral gebruikt bij sommige vormen van kanker en, wegens hun antivirale werking, ondermeer ook bij hepatitis B en C. Ook IFN- $\gamma$  is, omdat het ook een antivirale werking heeft, onlangs gebleken een van de meest actieve cytokines te zijn voor het opwekken en het doen evolueren van toestanden van hyperimmuniteit. In 1987 werd IFN- $\gamma$  toegediend aan enkele MS-patiënten in de overtuiging dat het ging om een virusziekte. Na amper enkele weken was het reeds duidelijk dat IFN- $\gamma$  een groot aantal opflakkingen veroorzaakte. De behandeling werd dan ook prompt stopgezet. Die klinische observatie bracht de bevestiging van de op dieren verrichte studies die hadden aangetoond welke belangrijke rol IFN- $\gamma$  vervulde in de totstandkoming van een toestand van hyperimmuniteit. Dit vormde een aanmoediging om meer dan ooit door te gaan met de reeds aan de gang zijnde MS-onderzoeken met IFN- $\alpha$  en  $\beta$ , antagonisten van IFN- $\gamma$ .

De natuurlijke interferons

Korte tijd na de ontdekking van het natuurlijk interferon werd dat product toegediend aan MS-patiënten, in de overtuiging dat de opflakkingen misschien werden veroorzaakt door een in het CZS aanwezig virus, en op basis van de destijds gedane vaststelling dat er bij MS onvoldoende IFN wordt geproduceerd. Men dacht dus dat de toediening ervan alleen maar goed kon doen. Reeds in die tijd kon worden vastgesteld dat het injecteren van natuurlijk IFN- $\beta$  in het CSV (omdat het niet doordrong tot het centrale zenuwstelsel na intraveneuze injectie) leidde tot een vermindering van de frequentie van de opflakkingen. Die studies betroffen evenwel slechts een klein aantal zieken. Uiteraard, want de mogelijkheden om met weefselculturen IFN te produceren waren ook zeer beperkt.

### Recombinante interferons

Het klinisch gebruik van recombinante interferons die dank zij genetische engineering konden worden geproduceerd, had een tijdlang af te rekenen met stabiliteitsproblemen. Daardoor waren zij slechts tegen het einde van de jaren '80 beschikbaar voor klinische testen op grote schaal.

Interferons- $\alpha$  hebben nooit het voorwerp uitgemaakt van grote studieprojecten, en de doseringen evenals de toedieningswijzen waren zeer uiteenlopend. Het is dus moeilijk de resultaten op hun juiste waarde te beoordelen, maar alles wijst erop dat de regelmatige toediening van hoge dosissen gedurende een zekere tijd een gunstige invloed uitoefent op de frequentie van de opflakkingen. Jammer genoeg wekt de toediening van dit middel ook heelwat nevenverschijnselen op.

Van de recombinante interferons- $\beta$  zijn er twee groepen, naar gelang van hun productiewijze en hun structuur. Het "Betaseron" (Schering) was het eerste IFN- $\beta$  dat tegen MS werd aangewend. Het wordt geproduceerd uit een bacterie, en het enige verschil met natuurlijk IFN- $\beta$  ligt in één enkel van de aminozuren. "Rebiff" (Serono) en "Avonex" (Biogen) daarentegen worden geproduceerd uit eicellen van hamsters en hebben een moleculaire structuur die heel sterk lijkt op die van de natuurlijke vorm. Het zou aan de lichte verschillen in structuur en productiewijze kunnen te wijten zijn dat de efficiëntie en de tolerantie niet dezelfde zijn.

De resultaten die in de Verenigde Staten en in Canada werden opgetekend na een studieproject van drie jaar met Betaseron op zieken die leden aan de remittente vorm, werden in april '93 gepubliceerd en vertegenwoordigen een historisch gebeuren. Voor de allereerste maal was de gehele wetenschappelijke wereld het erover eens dat er voortaan een substantie bestond waarmee de evolutie van de ziekte kon worden gewijzigd, zowel klinisch gezien als blijktens KST-beelden; en bovendien was het het eerste geneesmiddel dat door het Amerikaans Ministerie van Volksgezondheid officieel werd erkend als efficiënt in de bestrijding van de oorzaak van MS.

Toediening van dat geneesmiddel leidt tot 34 % vermindering van de frequentie van de opflakkingen in vergelijking met de placebogroep. Wat de verergering van de handicap

betreft, is gebleken dat de met dit middel behandelde patiënten er voor 30 % beter aan toe waren na drie jaar, wat minder significant is. De meest spectaculaire vaststelling was dat uit de KST-opnamen bleek dat de evolutie van de hersenletsels heel merkbaar werd afgeremd, zelfs bij toediening van een lage dosis Betaseron. Het staat dus met zekerheid vast dat bij de aanvangsfasen van die MS-vormen met frequente opflakkingen die evenwel een geringe invalideringsgraad veroorzaken, Betaseron de activiteit van de ziekte afremt, zonder ze evenwel - jammer genoeg! - definitief te overwinnen. Het product moet worden toegediend onder de vorm van een subcutane injectie om de twee dagen. Er zijn wel heelwat nevenwerkingen, waarvan ongeveer de helft van de patiënten last krijgen. Soms zijn die nevenwerkingen zelfs zo erg dat de behandeling moet worden stopgezet. Het voornaamste probleem, dat trouwens voor alle soorten interferons geldt, is dat dit product zeer duur is : per jaar is dat thans wel 10 à 15.000 dollar.

De resultaten van de studie die in de Verenigde Staten gedurende een periode van twee jaar werd verricht met "Avonex", werden nog niet gepubliceerd maar werden wel al toegelicht op verscheidene wetenschappelijke bijeenkomsten. De behandeling bestaat in de intramusculaire toediening van één enkele dosis Avonex per week of van een placebo. In vergelijking met de placebogroep blijken de behandelde patiënten er 31 % beter aan toe te zijn, zowel wat de frequentie van de opflakkingen betreft als wat het aantal patiënten betreft die tijdens de testperiode geen opflakkingen hebben gekend. Ook de verergering van de ziekte wordt in belangrijke mate afgeremd : op dat vlak zijn de behandelde patiënten er 36 % beter aan toe na een periode van twee jaar. Verder kan men uit statistische projecties opmaken dat in principe Avonex resulteert in een 75 % langere termijn alvorens de invalideringsgraad met 1 punt verergert op de EDSS-schaal. Uit de KST-beelden blijkt dat de actieve letsels met 50 % verminderen. Daartegenover staat evenwel dat het totaal aantal letsels na twee jaar even hoog ligt bij de twee groepen. Deze substantie blijkt dus interessant te zijn voor patiënten die lijden aan de MS-vorm met opflakkingen en remissies, die nog in de beginfase van de evolutie verkeren en die nog maar een lage invaliditeitsgraad hebben.

Wij weten niet of de interferons- $\beta$  eveneens werkzaam zijn als middel om de verergering van de ziekte af te remmen als ze al in een verder gevorderd stadium verkeert. Men is bezig met onderzoekingen op de remittent-progressieve vormen, om uit te maken of en in welke mate zij werkzaam zijn om een onomkeerbare verergering van de invaliditeitsgraad te voorkomen.

#### *Oplosbare receptor van de "Tumor necrosis factor $\alpha$ " (TNF- $\alpha$ )*

De TNF- $\alpha$  receptor 1 is een cytokine die betrokken is bij de inflammatoire verschijnselen en die waarschijnlijk in de evolutie van MS een even belangrijke rol speelt als het IFN- $\gamma$ . Zijn antagonist, de "oplosbare receptor", werd geproduceerd dank zij genetische engineering, en is gebleken zeer werkzaam te zijn tegen EAE. In klinische context wordt hij, weliswaar nog in experimenteel stadium, aangewend als een antitumoraal agens, en

heel binnenkort zal hij op MS klinisch worden uitgetest.

### Immunodepressieve cytokines

#### *Tissue growth factor $\beta$ (TGF- $\beta$ )*

De weefselgroeifactor  $\beta$  (Betakine) is een cytokine die de immunitaire reacties inhibeert en de vrijkoming van sommige ermee geassocieerde toxische producten afremt. Het is een zeer werkzaam middel tegen EAE, waarvan de uitwerking thans wordt onderzocht bij een tiental aan een progressieve vorm van MS lijdende patiënten, om te zien hoe goed het middel wordt verdragen en welke uitwerking het heeft op sommige immunitaire mechanismen.

#### *Interleukin 10 (IL-10)*

Interleukin 10 is een cytokine met krachtige immuno-suppressieve uitwerkingen. Dit middel biedt het voordeel dat het in vele stadia van de immunitaire reactie werkzaam is, en het is zeer efficiënt gebleken tegen EAE. Het is mogelijk dat binnenkort wordt gestart met klinische onderzoeken inzake aanwendingsmogelijkheden voor de behandeling van MS.

### Geneesmiddelen die de productie van sommige cytokines beïnvloeden

Onlangs werd ontdekt dat sommige geneesmiddelen die worden gebruikt tegen andere pathologieën dan cancerseuse of immunitaire aandoeningen, immunologische uitwerkingen hebben die interessant zouden kunnen zijn bij de behandeling van MS. Dat geldt met name voor twee substanties die al sedert verscheidene jaren op klinisch vlak worden onderzocht, de ene als middel tegen stoornissen in de hersenbloedvaten (pentoxifilline), en de andere als middel tegen zenuwzinkingen (rolipram). Allebei maken zij dat diverse immunocompetente cellen kleinere hoeveelheden gaan produceren van sommige chemische mediators (TNF- $\alpha$  en IFN- $\gamma$ ) die een rol spelen bij hyperimmunitiestoestanden. De testen met pentoxifilline bij enkele MS-patiënten geven resultaten die elkaar tegenspreken wat de beïnvloeding betreft van de hoeveelheden in het bloed aanwezige TNF- $\alpha$ . De met rolipram bij EAE verkregen resultaten zijn daarentegen interessant genoeg gebleken om klinische onderzoeken te rechtvaardigen om het middel te gebruiken in de strijd tegen MS, en die resultaten laten verhopen dat dit middel een gunstiger uitwerking zal hebben. Het voordeel van die geneesmiddelen bestaat erin dat al eerder werd aangetoond dat zij goed worden verdragen door de vele patiënten die ermee werden behandeld ter bestrijding van andere ziekten dan MS.

## Reconstructieve behandeling

Al sedert dertig jaar weten wij dat er zich soms "hermyelinisatie" voordoet, waarmee wordt bedoeld dat nieuwe myeline wordt gevormd op nagenoeg 80 % van de plaatsen waar er MS-plaques zijn ontstaan; maar wij vatten de betekenis ervan nog niet precies. Die hermyelinisatie doet zich doorgaans voor rondom de letsels. Soms lijkt het dat de myeline volledig werd gereconstrueerd. Het hermyelinisatieproces begint gemiddeld een maand na de eerste verschijnselen van myeline-aantasting. Dat proces wordt zowel in latere stadia als in de beginstadia van de ziekte waargenomen. Die hermyelinisatie lijkt geen rol te spelen in de klinische recuperatie na een opflakking, maar zou een verklaring kunnen bieden voor bepaalde verbeteringen op middellange termijn.

Wij beginnen enig inzicht te krijgen in de mechanismen die aan de basis liggen van dat hermyelinisatieproces. Dat biedt goede therapeutische vooruitzichten. Zo weten wij dat er in een normaal CZS een reserve van onrijpe cellen aanwezig is die zich in bepaalde omstandigheden kunnen transformeren tot oligodendrocyten, dus cellen die myeline produceren. Ook denkt men dat reeds volwassen oligodendrocyten, waarvan de rol erin bestaat de myeline in stand te houden, kunnen "verjongen" en weer in staat kunnen worden tot het aanmaken van nieuwe myeline. En tenslotte is er ook het feit dat, wat het ruggemerg betreft, de cellen die de myeline van de perifere zenuwen produceren, langs de wortels kunnen migreren naar de medullaire plaques en er myeline van het centraal type kunnen produceren.

Diverse celgroeibevorderende chemische mediators die myeline produceren, konden onlangs worden geïsoleerd, en het lijkt logisch dat men nu overweegt ze toe te dienen aan MS-patiënten om zodoende de hermyelinisatie van de beschadigde plaatsen in de hand te werken. Op praktisch vlak stelt de intraveneuze of intramusculaire injectie ervan wel twee problemen: ten eerste het risico dat die eiwitten zouden worden aangetast door enzymen, en ten tweede dat zij zouden worden afgeblokt door de barrière tussen het bloed en het CZS. Daarom overweegt men de aanbrenging van micropompjes binnen de hersenen, welke pompjes die substantie dan continu zullen doen vrijkomen; ofwel de transplantatie van cellen die getransfecteerd werden met een gen dat codeert voor de synthese van die proteïnen. Bij dieren werden op de plaatsen waar zich plaques hadden gevormd, reeds transplantaties verricht van jonge oligodendrocyten die in cultuur werden geplaatst en werden gestimuleerd door hermyelinisatiefactoren; maar dergelijke transplantaties lijken moeilijk realiseerbaar bij mensen wegens de multiplicitéit en het permanent evolueren van de letsels. Zo'n transplantatie zou enkel kunnen geschieden bij een patiënt bij wie men de aandoening eerst met een medische behandeling heeft kunnen stabiliseren en aan wie men een maximum aan kansen zou willen bieden om zijn deficit te recupereren.

In afwachting dat die technieken kunnen worden toegepast, probeert men de toestand van moeheid of spierzwakte te verhelpen door toediening van substanties die de geleiding van zenuwimpulsen bevorderen. Men weet dat er zich inzake die geleiding een abnormale progressieve afzwakking van de reservefactor voordoet ter hoogte van de

gedemyeliniseerde zenuwen, en dat de graad van die afzwakking in hoge mate afhangt van de temperatuur. Om die afgezwakte geleidbaarheid te compenseren probeert men de doorstromingstijd te verlengen door toediening van bepaalde chemische substanties. Uit laboratoriumtesten is gebleken dat 4-aminopyridine (4-AP) de drempelwaarde verlaagt waarboven de geleiding in de gedemyeliniseerde zenuwdelen uitvalt. In sommige gevallen is men er met dit product zelfs in geslaagd de geleidbaarheid te herstellen die bij normale temperatuur reeds was uitgevallen. Al sedert enkele jaren wordt dit product klinisch uitgetest op MS-patiënten, en worden er bij sommige zieken positieve resultaten genoteerd. 4-AP wordt snel gemetaboliseerd en heeft een transitoire klinische uitwerking. Men overweegt dus die substantie te commercialiseren in de vorm van capsules die het product (bampridine) langzaam laten vrijkomen en aldus voor een constant blijvende werkzaamheid zorgen.

Op een ander gebied hebben onderzoeken met muizen uitgewezen dat de toediening van immunoglobulines G (IgG) leidt tot herstel van de myelineletsels die het gevolg waren van de encefalomyelitis die bij die muizen werd opgewekt door ze te besmetten met het virus van Theiler. Bij klinische toepassingen is gebleken dat de veneuze toediening van IgG aan patiënten bij wie het gezichtsvermogen was verminderd als gevolg van een eerdere optische neuritis, bij sommige van die patiënten heeft geleid tot een gedeeltelijke recuperatie van het gezichtsvermogen. Op basis van de bij muizen gedane experimentele bevindingen heeft men dus de hypothese vooropgesteld dat het mechanisme dat aan de basis van die recuperatie ligt, de hermyelinisatie van de optische zenuwen is, als resultaat van de toediening van IgG. In de Verenigde Staten loopt thans een oriënterend onderzoeksproject om uit te maken of die hypothese bij MS gegrond is. De onderzochte groep bestaat uit patiënten die zich in de remittent-progressieve fase bevinden, met een handicap die al sedert minstens achttien maanden stabiel is gebleven, wat inhoudt dat het hoogst onwaarschijnlijk is dat ze later nog tot spontane recuperatie zouden komen.