

MULTIPLE SCLEROSE OP DE DREMPEL VAN DE XXI-ste EEUW

Er zijn weinig aspecten van de MS-ziekte waar fundamentele en klinische research geen spectaculaire vorderingen heeft geboekt in de loop van de laatste twee decennia van de XX-ste eeuw.

Wij weten nu dat MS een ziekte is met een complexe erfelijkheidsgebondenheid, dat zij uitbreekt naar aanleiding van één of meer uitwendige factoren, en dat zij resulteert in een aantasting van de immunitaire eigenschappen van het CZS.

De genetische basissen die maken dat iemand een voorbeschiktheid voor MS vertoont, maken het voorwerp uit van intensief onderzoekswerk in Europa (Genethon) en in de Verenigde Staten, en het staat nu al vast dat wij over weinige jaren over precieze gegevens zullen beschikken. Eerst moeten wij nog een helemaal duidelijk inzicht krijgen in de geheimen van het menselijk genoom. Het staat ook vast dat een foute programmatie van het immuunsysteem één van de voorbeschiktheidsfactoren is, en tot dusver is altijd gebleken dat de enige loci waarvan vaststaat dat ze verband houden met MS, het MHC betreffen. Er zijn evenwel verschillende argumenten die doen vermoeden dat ook nog andere factoren een rol spelen, maar tot dusver kon nog niet worden uitgemaakt welke die andere factoren precies zijn.

Er zijn ook nog verscheidene gebieden die nog niet werden geëxploreerd. Zo bijvoorbeeld het feit dat sommige bevolkingsgroepen, die nochtans leven in zones met een hoog MS-risico, desondanks slechts uiterst zelden door MS worden getroffen. Dat geldt bijvoorbeeld voor de Noordamerikaanse Indianen, de Laplanders in Scandinavië, de Zigeuners in Hongarije, de Maori's in Nieuw-Zeeland en de Jakoeten in Noord-Rusland. Die bevolkingsgroepen lijken genetisch "beschermd" te zijn tegen MS, en het zou dus uiterst interessant zijn te weten welk gen of welke genen voor die "onkwetsbaarheid" zorgen. Daartegenover staat dan weer dat de in de Verenigde Staten levende zwarte bevolking die afkomstig is van Afrika, een streek dus waar MS omzeggens nooit voorkomt, thans een zekere vatbaarheid voor MS blijkt ontwikkeld te hebben. Die groep vertoont namelijk een prevalentiegraad die al half zoveel bedraagt als die van de blanke bevolkingsgroepen. In de loop der jaren werd door rassenvermenging ongeveer 25 % van het genetisch patrimonium van de blanke bevolking op de zwarte bevolking overgebracht, en het zou zeer interessant zijn de genetische factor te kunnen identificeren die verantwoordelijk is voor die verworven voorbeschiktheid. Preliminair onderzoekingen lijken erop te wijzen dat de groep HLA-0201 significant frequenter aanwezig is bij door MS getroffen Amerikaanse zwarten, in vergelijking met soortgenoten die geen MS krijgen.

De juiste aard van de precieze uitwendige factor of factoren die maakt of maken dat de genetische vatbaarheid voor MS ook werkelijk tot uiting komt door het uitbreken van de ziekte, blijft nog altijd een mysterie. Het recent experimenteel model van een transgenische muis die spontaan EAE krijgt als men het dier in een "niet steriele"

omgeving plaatst, sterkt ons in de hypothese dat het gaat om misschien één enkele maar waarschijnlijk verscheidene infectieuze factoren. Bij de meeste hypothesen wordt ervan uitgegaan dat virussen het uitbreken van MS in de hand werken, zoals dat het geval is bij andere auto-immunitaire aandoeningen. Toch zijn er sommige epidemiologische vaststellingen die voor het tegendeel pleiten: in Europa is de prevalentiegraad van MS immers lager in het zuiden; welnu, in die streken zijn virale infecties nochtans frequenter. Daarom wordt door sommigen gesuggereerd dat de virussen een soort afschermingsschild tegen MS zouden kunnen vormen. Hieruit blijkt maar weer eens dat de aard en de rol van de uitwendige factor of factoren nog lang niet duidelijk is.

Naast een ziekte met complexe erfelijkheidsaspecten is MS dus ook een multifactoriële ziekte. Die veelvuldigheid van mogelijke oorzaken zou ontmoedigend kunnen overkomen. Het grote publiek hoort immers vaak zeggen dat men een ziekte niet efficiënt kan behandelen zolang men de juiste oorzaak niet kent. Maar in de geschiedenis van de geneeskunde hebben de feiten al herhaaldelijk uitgewezen dat die algemeen gangbare mening niet klopt. Zo werden er in de XIX-de eeuw grote epidemieën bedwongen doordat de nodige hygiënische maatregelen konden worden getroffen van zodra men wist op welke wijze de ziekte werd overgedragen. In die tijd was men er nochtans nog niet toe in staat de kiemen te isoleren die verantwoordelijk waren voor de ziekte, en er bestond toen nog geen enkel geneesmiddel waarmee die ziektekiemen konden worden uitgeroeid.

De buitengewoon grote vooruitgang die wij de laatste tien jaar hebben geboekt in onze kennis van de immunitaire anomalieën die bepalend zijn voor de evolutie van MS, lag aan de basis van klinische uittestingen om te proberen die anomalieën te corrigeren. Ook al weten wij niet precies waardoor MS wordt veroorzaakt, toch kunnen wij immers hopen het verloop van de ziekte gunstig te beïnvloeden door de werking van het immuunsysteem te normaliseren. Op nauwelijks enkele jaren tijd hebben de resultaten van die onderzoeken ertoe geleid dat, voor het eerst in de geschiedenis van MS, een geneesmiddel door de wetenschappers en door de administratieve overheidsinstanties werd erkend als werkzaam tegen de remittente vormen van MS.

Die dank zij fundamenteel onderzoek verworven nieuwe inzichten evenals de gegevens die ons door de KST werden opgeleverd, hebben ons bovendien beter leren begrijpen wat er zich in het CZS afspeelt in de verschillende stadia van de klinische evolutie van de zieken. Wij weten dat er in het bloed van MS-patiënten T-lymfocyten aanwezig zijn die in staat zijn de MBP te herkennen en die, in tegenstelling tot de T-lymfocyten die men ook bij gezonde personen aantreft, op een of andere wijze kunnen worden "geactiveerd" tot een agressief gedrag. Welke de reden is waarom zij zich agressief gaan gedragen, weten wij evenwel niet precies. De meest voor de hand liggende hypothese is de theorie van de moleculaire gelijkens tussen sommige sequenties van de eiwitten waaruit de myeline bestaat en het membraan dat een virus omhult. Die gelijkens zou twijfel zaaien in het geheugen van de lymfocyten. Verder weten wij over de auto-immuunziekten ook dat als sommige microbiële agentia en meer bepaald de virussen binnendringen in het DNA van

een cel, zij kunnen induceren dat een bepaald eiwit de uiterlijke herkenningsteken van een "lichaamsvreemd" epitoom vertoont, waardoor het immuunsysteem zich tegen die tot dan toe ongemoeid gedulde molecule gaat keren. Datzelfde verschijnsel kan worden opgewekt naar aanleiding van de inname van sommige geneesmiddelen of na het oplopen van een traumatisme.

Hoe dan ook, het resultaat van die immunitaire agressie is dat er zich een "plaque" vormt die in de eerste plaats gekenmerkt is door een vasculaire-permeabiliteitsstoornis op een welbepaalde plaats van het CZS, doorgaans in de witte stof. Door dat permeabiliteitsdefect kunnen de geactiveerde (inflammatoire) cellen in het hersenweefsel binnendringen. Zeer snel, en waarschijnlijk in nauwelijks enkele dagen tijd, vernielen die cellen en de chemische mediators die zij afscheiden de zich in hun buurt bevindende myeline. In dat stadium valt de zenuwgeleiding uit en vertoont de zieke een of ander neurologisch deficit naar gelang van de plaats waar de MS-plaque zich heeft gevormd.

De vasculaire-permeabiliteitsstoornissen worden geleidelijk aan minder erg, en na gemiddeld een maand zijn zij helemaal verdwenen. Terzelfder tijd krijgen de suppressorlymfocyten de situatie terug onder controle, en vallen er minder en minder hyperimmunitaire en inflammatoire verschijnselen waar te nemen. In dit stadium blijft de myelinevernietiging bestaan, maar de zenuwgeleiding herstelt zich ten dele, dank zij de ontwikkeling van bijzondere bio-elektrische structuren (natriumkanalen) die onmisbaar zijn om de doorsturing van zenuwimpulsen mogelijk te maken. De zieke herstelt, en de mate van zijn of haar herstel hangt af van de efficiëntie van die nieuwe structuren. Dat herstel kan ook daarna nog verbeteren bij patiënten die het geluk hebben dat hun lichaam nieuwe myeline gaat aanmaken (hermyelinisatie).

Wij weten nog altijd niet waarom de zieke, na ongeveer een tiental jaren, dan in de progressieve fase terechtkomt, een fase die gekenmerkt is door ofwel een geleidelijk onvolkomener wordend herstel, ofwel een langzame progressie van het neurologisch deficit. Het ziet er evenwel naar uit dat die verergering van de handicap in verband zou staan met een geleidelijke aftakeling van de zenuwvezels zelf (axonen). Dat degenereren zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat de axonen minder en minder bestand worden tegen de immunitaire agressies. Voor de langzaam progressieve verergeringen van het deficit die zich voordoen ook buiten de perioden van opflakking en dus van acute immunitaire agressie, hebben wij evenwel nog geen evidente verklaring gevonden. Wat wij wel weten is dat die verergeringen tevens gepaard gaan met van langsom meer verdwijnende axonen, wat objectief kon worden vastgesteld op de sequentiële KST-beelden. Verder staat het ook vast dat die axonenaantasting gepaard gaat met een toename van het volume van de intercellulaire tussenruimten.

Zowel bij de primaire als bij de secundaire progressieve vorm van MS blijven de inflammatoire verschijnselen discreet, maar zij zijn wel degelijk aanwezig. Misschien spelen de chemische mediators in dit stadium een belangrijkere rol dan in de remittente vormen die een meer uitgesproken inflammatoir karakter vertonen. Hoe dan ook is het zo

dat de immunitaire mechanismen niet op dezelfde wijze lijken te werken bij die twee verschillende vormen. Op praktisch vlak komt dat erop neer dat onze huidige immunotherapieën minder efficiënt werken bij zieken die zich in een progressieve fase bevinden, dan bij zieken die in een remittente fase verkeren.

Al die verschijnselen die zich binnen de hersenen voordoen, kunnen worden waargenomen met KST-technieken. Zo kan men in het eerste stadium van een opflakking, een stadium dat gekenmerkt is door vasculaire-permeabiliteitsstoornissen, vaststellen op welke plaatsen het contrastmiddel binnendringt en dus waar zich de actieve MS-plaques, de haarden van een acuut inflammatoir proces, bevinden. De eerste tekenen van myeline-aantasting zijn te zien in de vorm van een typisch beeld. Hierdoor werd het ook mogelijk al korte tijd na de eerste symptomen een MS-diagnose te stellen, iets dat men voordien pas veel later kon doen. En tenslotte kan men op de KST-beelden zien hoe de letsels mettertijd evolueren en kan men zich op basis van objectieve gegevens een oordeel vormen over de voortschrijding van de ziekte. Die techniek is ook zeer nuttig om te zien welke uitwerking een behandeling heeft.

Tot dusver was het ook onmogelijk geweest om aan te tonen dat er in het bloed of in het CSV van MS-patiënten biologische merkers aanwezig zijn waarvan de concentraties zouden variëren naar gelang van de fluctuerende evolutie van de ziekte. Zo weet men bijvoorbeeld dat men bij diabetes met herhaalde metingen van het suikergehalte in het bloed kan uitmaken of het goede suikerevenwicht van een patiënt te danken is aan het dieet dat hij volgt of aan de insuline die hem wordt toegediend. In het geval van MS zou dat een tweevoudig voordeel bieden : wij zouden vooraf kunnen weten wanneer er zich een opflakking zal voordoen (op basis van het feit dat wij weten dat de klinische stoornissen voorafgegaan worden door inflammatoire en immunitaire processen), en wij zouden onze immunotherapieën kunnen aanpassen naar gelang van de vastgestelde wijzigingen in die biologische merkers. De verwezenlijking van die droom van de onderzoekers lijkt niet veraf meer te liggen. Met moleculair-biologische technieken kon onlangs worden aangetoond dat de hoeveelheid van een cytokine dat de immuniteit stimuleert (TNF- α) merkkelijk toeneemt in de loop van de vier weken die aan een opflakking voorafgaan, daar waar de hoeveelheid van twee cytokines die een immunosuppressieve uitwerking hebben (nl. TGF- β en IL-10) duidelijk afneemt. Tussen de opflakkingen in blijven die hoeveelheden evenwel stabiel. Met diverse technieken konden die gegevens worden bevestigd, wat goede beloften inhoudt. Diezelfde onderzoeken hebben tevens de aanwezigheid aangetoond van grote hoeveelheden TNF- α bij patiënten die lijden aan een progressieve vorm van MS, wat dus wijst op een permanente hyperactiviteit van het immuunsysteem, althans wat de chemische mediators betreft. Naar alle waarschijnlijkheid zullen die technieken binnenkort voor klinische toepassingen kunnen worden aangewend.

Maar nu wij op de drempel van het derde millennium staan, ligt de belangrijkste vooruitgang die wij hebben geboekt ontegensprekelijk in de houding van de neurologen en van de farmaceutische laboratoria ten opzichte van de behandeling van MS. De publicatie

van de resultaten van de eerste studie met IFN- β heeft de verdienste gehad zowel de eerst- als de laatstgenoemden ervan te overtuigen dat een causale behandeling van MS niet langer een utopie is. Op het vlak van het klinisch voordeel vertegenwoordigt dit slechts een kleine stap, en uit een recente studie is gebleken dat de patiënten meer spectaculaire resultaten hadden verwacht; wat evenwel niet wegneemt dat in de MS-geschiedenis dit een enorme stap in de goede richting betekent.

Het gaat hem hier overigens niet alleen om het wetenschappelijk belang. Analysten hebben uitgerekend dat de markt voor IFN- β nagenoeg anderhalf miljard dollar zou vertegenwoordigen in 1998, zelfs al zou het product enkel tegen de remittente vormen van MS worden gebruikt. Maar het staat vast dat een behandeling met IFN- β ter vermindering van de frequentie van de opflakkingen en ter afremming van de aanvang van de progressieve fase in principe kan worden verantwoord voor alle personen bij wie recentelijk een MS-diagnose werd gesteld.

Na een periode van begrijpelijk enthousiasme geeft de wetenschappelijke wereld zich er rekenschap van dat IFN- β niet geldt als het definitief behandelingsmiddel tegen MS, en dat de stand van onze huidige fundamentele kennis ons moet doen inzien dat wij moeten doorgaan met onderzoeken om nog andere chemische mediators te vinden die misschien nog werkzamer en patiëntvriendelijker zullen zijn. Sedert 1992 hadden er in de Verenigde Staten drie bijeenkomsten plaats ter bespreking van de speerpunttechnieken ter causale behandeling van MS. In 1993 waren er 11 presentaties die uitgingen van universiteiten en 8 die uitgingen van researchlaboratoria van farmaceutische bedrijven. In 1995 waren er evenveel bijdragen vanwege de farmaceutische sector als vanwege de universitaire laboratoria. Het is dus evident dat er vanwege de farmaceutische sector sedert kort een grote belangstelling is ontstaan voor de behandeling van MS, en dat kan zeer goed nieuws zijn voor de patiënten. Het voornaamste probleem dat in verband met dat researchwerk rijst is het probleem van de investeringen die daarvoor nodig zijn. Dat researchwerk is immers nog duurder dan voor klassieke moleculen, omdat de kosten voor het produceren van die nieuwe geneesmiddelen met de allermooiste middelen van de genetische engineering nu eenmaal zeer hoog liggen.

De heroplevende belangstelling, zowel vanwege het grote publiek als vanwege neurologiespecialisten, voor de behandeling van MS heeft ertoe geleid dat nieuwe klinische onderzoeken worden gestart met recente en minder toxische immunosuppressiva. Dat researchwerk is belangrijk, want nu zou er sneller een antwoord kunnen komen - ook al zou dat nog een voorlopig antwoord kunnen zijn - op het probleem van de behandeling van de progressieve vormen van MS, vormen waarin de ziekte zich eigenlijk vaker voordoet en die leiden tot een hogere graad van invalidering.

Zoals men weet zijn de immunitaire mechanismen die een rol spelen bij MS, van bij de aanvang zeer complex, en die complexiteit verhoogt nog naarmate de ziekte vordert. De immunotherapieën die globaal inwerken op de immuniteit (de immunosuppressiva) bieden

dus meer kans om het gewenste effect te hebben dan de immunotherapieën die selectief inwerken op een of ander mechanisme (immunomodulatoren). Het nadeel dat zij bieden is, zoals men weet, het feit dat zij eveneens inwerken op andere cellen die zich aan het vermenigvuldigen zijn, en dat zij soms het risico inhouden dat zij definitieve steriliteit zouden veroorzaken, of dat zij op lange termijn tot kanker zouden leiden. Het is paradoxaal te moeten constateren dat de meeste kankerbestrijdende agentia (waartoe ook de immunosuppressiva behoren) zelf in staat zijn op hun beurt kanker te veroorzaken. Kankerspecialisten zijn zeer begaan met dit probleem, en daarom hebben zij de laatste jaren substanties ontwikkeld die minder risico's inhouden en die toch nog sterk - en soms zelfs sterker - immunosuppressief werken. Voor verscheidene van die substanties hebben klinische testen in fase II uitgewezen dat zij een gunstig effect hebben op de afremming van het aantal opflakkingen en van de verergering van de invaliditeit, en dat zij bovendien goed worden verdragen. Er zou dus moeten worden gestart met fase III-onderzoekingen, temeer daar zeer recente resultaten de bevestiging hebben gebracht dat sommige immunosuppressiva in de progressieve fase en in de snel evoluerende gevallen een efficiëntere werkzaamheid hebben dan de immunomodulatoren.

Praktisch gezien zou het daarom thans aangewezen zijn een evaluerende studie te maken over een tiental mogelijke behandelingen, zowel met immunomodulatoren als met immunosuppressiva. Nog nooit voordien in de gehele geschiedenis van MS hebben wij zoveel therapeutische mogelijkheden in het vooruitzicht gehad, allemaal mogelijkheden die stuk voor stuk stoelen op wetenschappelijk gefundeerde argumenten.

Hoe snel wij de best mogelijke behandeling zullen vinden hangt van verscheidene factoren af. Het verhaal van de substantie IFN- β is kenschetsend wat de termijn betreft die verloopt tussen de eerste positieve studie in fase I en het ogenblik waarop het geneesmiddel officieel als werkzaam behandelingsmiddel wordt erkend. De eerste studies in fase I die aantoonen dat de resultaten positief waren, werden in 1981 gepubliceerd. Dezelfde auteurs hebben hun waarnemingen nog eens bevestigd in 1985. Nog vijf jaar later werd met een preliminaire studie in fase II de dosis bepaald waarmee de beste resultaten worden behaald en die het best verdragen wordt. De conclusies van de studie in fase III werden in april 1993 bekendgemaakt. Dan heeft het nog eens drie maand geduurd voordat de "U.S. Food and Drug Administration" het medicament IFN- β heeft erkend als efficiënt middel voor de causale behandeling van de ambulatoire remittente vormen van MS.

Er zijn dus twaalf jaar verlopen tussen de eerste positieve klinische studie en de officiële erkenning van de behandeling. Die lange termijn is het gevolg van de samenloop van verschillende factoren, waaronder de weigerige houding van de farmaceutische nijverheid om te investeren in een onderzoeksproject waar de kansen op succes traditioneel als zeer miniem worden beschouwd. De organisatie van een klinische studie inzake MS is immers een risicovolle, complexe, minutieuze en geldverslindende onderneming. Verscheidene klinische en paraklinische parameters moeten regelmatig worden gecontroleerd om uit te maken welk effect een nieuwe behandeling heeft. Op klinisch vlak is de maatstaf voor de

evolutie de frequentie van het aantal opflakkingen per jaar en de verergering van de invaliditeit, gemeten op basis van diverse schalen. Op radiologisch vlak is de activiteit van de ziekte zichtbaar door de binnendringing van een contrastmiddel op de plaatsen waar er zich zogenaamde actieve plaques bevinden; die plaatsen worden gelokaliseerd door om de maand nieuwe KST-opnamen te maken. De verergering van de hersenletsels wordt beoordeeld door de van jaar tot jaar gemaakte KST-beelden te vergelijken om te zien of er een verhoging van het aantal en/of van het volume van de MS-plaques vast te stellen valt. Op biologisch vlak zal het op basis van de geserieerde doseringen van bepaalde cytokines zijn dat men zal kunnen uitmaken hoe de immunitaire reacties evolueren. De opgetekende doseringen worden vermeld in de latere protokols.

Het minimumaantal zieken waaruit de verschillende groepen moeten bestaan om het effect van de behandeling op een statistisch significante wijze te kunnen objectiveren, moet door een statisticus worden bepaald. Indien bijvoorbeeld dat effect enkel zal worden beoordeeld op basis van klinische criteria en men vooropstelt dat de behandeling een resultaat zal behalen dat 50 % beter is dan bij de placebogroep, zal elke groep moeten bestaan uit 75 patiënten die dan twee jaar lang regelmatig moeten worden gevolgd. Bij die werkwijze komt men dan tot een statistische geldigheid van 90 %. Indien er een geringer beterschapspercentage (40 %) wordt verwacht, moeten de twee groepen elk 125 patiënten tellen. Hoe werkzamer een behandeling dus is, hoe minder patiënten er nodig zijn om op een statistisch valabele wijze de efficiëntie ervan te objectiveren. Als men zich voor de meting van het effect van een behandeling kan baseren op de evolutie van de actieve MS-plaques zoals die evolutie blijkt uit maandelijkse KST-controles, mogen de vergeleken groepen veel kleiner zijn (een twintigtal patiënten per groep) en mag de onderzoeksperiode veel korter zijn (zes tot negen maanden). Dit is te danken aan het feit dat de radiologische activiteit gemiddeld vijfmaal sterker is dan de klinische activiteit. Maar naast het voordeel van minder tijd in beslag te nemen, biedt deze methode dan weer het nadeel dat de kosten van het werken met KST-technieken zeer hoog oplopen en dat met deze methode de evolutie van de ziekte enkel wordt bestudeerd wat de ermee gepaard gaande inflammatoire verschijnselen betreft.

Verder is ook de beschikbaarheid van het geneesmiddel een belangrijke factor. Als het gaat om een substantie die werd ontwikkeld in een universitair laboratorium, beschikt dat laboratorium vaak niet over de nodige technische en financiële middelen om voldoende grote hoeveelheden van het geneesmiddel te produceren. Dan moet er een farmaceutisch laboratorium worden gevonden dat bereid is te investeren in de productie van een molecule waarvan de werkzaamheid en de rendabiliteit nog vraagtekens vertonen. Bovendien moet er dan nog, wegens technische en veiligheidsredenen, ongeveer vijf jaar worden gewacht alvorens het farmaceutisch bedrijf zijn op grond van genetische engineering werkende productiemiddelen kan aan het werk zetten om het nieuwe geneesmiddel ter beschikking te stellen van researchers om het in fase I-studies uit te testen.

Het gebeurt ook vaak dat het geneesmiddel waarvan wordt aangenomen dat het werkzaam

zal zijn tegen MS, één van de nieuwe moleculen is die door de farmaceutische nijverheid werden ontwikkeld voor de behandeling van kanker of van andere auto-immunitaire ziekten. Dat is het geval voor het merendeel van de recent ontwikkelde immunosuppressiva. In dat geval hangt de organisatie van een klinische studie over de werkzaamheid ervan als middel tegen MS hoofdzakelijk af van het belang dat een farmaceutisch bedrijf aan een onderzoeksproject hecht. Dat belang zal afhangen van de gegevens die werden ingewonnen uit fundamenteel researchwerk, welke gegevens moeten doen vermoeden dat het betroffen product een interessante uitwerking zal hebben. Dat vermoeden zal dan nog moeten worden gesterkt door de preliminaire klinische gegevens. Ook de omvang van de vereiste investering en de voorziene rendabiliteit indien de werkzaamheid van het product onomstootbaar kan worden aangetoond, evenals nog enkele andere factoren, zullen een rol spelen. De kosten voor een klinische studie in fase III liggen altijd zeer hoog. De opvolging van één enkele patiënt gedurende één jaar op medisch en biologisch vlak (KST-kosten dus nog niet meegerekend) vertegenwoordigt een kostprijs van ongeveer 3.000 dollar. Daarbij komen dan nog de kosten voor het geneesmiddel en voor het placebo, voor de instandhouding van een administratief team om in te staan voor het goede verloop van de studie, de kosten voor de statistische interpretatie van de resultaten, enz. Daarom is het belangrijk dat farmaceutische bedrijven eerst grondig alle factoren afwegen alvorens de kosten voor een studie in fase III voor een nieuw product ten laste te willen nemen.

Nog een andere belangrijke factor tenslotte is de medewerking waarop men vanwege de patiënten moet kunnen rekenen. Daar dieren geen MS kunnen krijgen, kunnen wij enkel door middel van klinische testen te weten komen of een nieuwe molecule in staat is de natuurlijke evolutie van MS gunstig te beïnvloeden. De duur van een studie hangt grotendeels af van de tijd die nodig is om het vereiste aantal patiënten allemaal de voorziene studie-onderzoeken te doen ondergaan. Voor sommige studies heeft dat maar drie maand in beslag genomen, voor andere heeft dat wel twee jaar geduurd. Die termijn hangt vooral af van de motivering van de patiënten en van hun belangstelling voor het zoeken naar een betere behandeling.

Om de huidige stand van zaken te resumeren, kunnen wij zeggen dat de geneeskunde thans, en dit voor het eerst in de geschiedenis van MS, een behandeling (IFN- β) te bieden heeft waarvan de wetenschappelijke gegrondheid en de efficiëntie universeel worden erkend. Toch is het zo dat deze behandeling niet alle problemen oplost. Het middel is vooral werkzaam als afremmer van het aantal opflakkingen, maar krijgt ze dus nog niet volledig onder controle. Naar het schijnt - maar dat moet nog worden bevestigd - zou de snelheid waarmee de invaliditeitsgraad toeneemt met 75 % worden verminderd. Anders uitgedrukt betekent dit dat de tijd die verloopt om tot een verergering van één eenheid te komen op de EDSS-schaal, 3 jaar bedraagt voor niet behandelde patiënten, tegen 5.5 jaar voor de patiënten die IFN- β toegediend krijgen. Maar er blijven nog een aantal vragen op te lossen : keuze tussen een omzeggens gelijkaardig product of een molecule die volkomen identiek is aan natuurlijk menselijk IFN- β ; bepaling van de dosis waarmee de beste resultaten worden bereikt; periodiciteit van de injecties, nl. dagelijks of

wekelijks; toedieningswijze, nl. subcutaan, intramusculair of misschien oraal; hoge kostprijs voor de productie van het geneesmiddel; terugbetaling door de sociale zekerheid; categorie van zieken die met dit geneesmiddel het best geholpen zijn; enz. In de huidige stand van onze ervaring geldt deze behandeling vooral voor de remittente en/of de remittent-progressieve vormen van een MS-geval dat zich nog in het beginstadium van zijn evolutie bevindt, en waar de betroffene patiënt zich nog zonder grote moeilijkheden kan verplaatsen. Rekening houdend met al die factoren, vertegenwoordigt dit slechts ongeveer 35 % van het totaal van alle MS-lijdende onder een bepaalde bevolking. Dat maakt dat er nog 65 % zieken overblijven die blijven zitten met hun constante apprehensie voor een dreigende verergering van hun handicap; voor hen moeten wij nog een geneesmiddel vinden dat die voortschrijding kan afremmen.

De resultaten die bij de remittente vormen met IFN- β werden geboekt, vormen voor ons een aansporing om onze therapeutische testen toe te spitsen op de afremming van de verergering van de invaliditeitsgraad; om dat doel te bereiken, moet worden uitgetest welke de beste weg is om ons zover te brengen.

De immunomodulators - doorgaans gaat het om chemische mediators die normaal een rol spelen in de werking van de immunitaire mechanismen en waartoe ook IFN- β behoort - worden nog maar sedert enkele jaren bestudeerd. Op experimenteel vlak lijken zij veelbelovende resultaten te zullen opleveren, en thans is men ze aan het uittesten op een zeer klein aantal zieken. Voor de meeste van die immunomodulators zullen wij naar alle waarschijnlijkheid de eerste jaren na het jaar 2000 moeten afwachten vooraleer men ze op grote schaal gaat bestuderen. Dat het nog zolang zal duren is niet uitsluitend te wijten aan financiële problemen. Wij hebben immers nog geen precies idee van de toxiciteit van die substanties op korte en vooral lange termijn. Daarom zal er eerst een zekere tijdsspanne nodig zijn om die graad van toxiciteit te bepalen, om pas daarna van een laboratoriumcontext naar een klinische context te kunnen overstappen. Bovendien gaat het bij die substanties om eiwitten die een tegen hen gerichte ongewenste immunoreactie kunnen uitlokken, een nadeel dat de immunosuppressiva niet vertonen daar zij organische substanties zijn.

Het merendeel van de recente immunosuppressiva zijn direct beschikbaar, en werden vaak reeds aangewend ter behandeling van andere immuunziekten. Zodoende weet men reeds welke nevenwerkingen zij kunnen veroorzaken. Sommige van die middelen blijken uiterst werkzaam te zijn en zouden zelfs in staat zijn om een verdere evolutie van de ziekte te blokkeren. Wegens hun toxiciteit moet de toedieningsperiode soms beperkt blijven tot enkele jaren, maar het is niet onredelijk in het vooruitzicht te stellen dat men een middel zal vinden dat maakt dat ze beter worden verdragen, bijvoorbeeld door gelijktijdig of achtereenvolgens te werken met verschillende moleculen. Die techniek wordt vaak aangewend bij de behandeling van kanker. Indien de wetenschappelijke onderzoekers daar met nadrukkelijke vastberadenheid zouden op aansturen, en indien de gemeenschap hun de daartoe vereiste middelen ter beschikking zou stellen, zouden er nu meteen een tiental klinische studies kunnen worden georganiseerd, die alle redenen zouden bieden om

te geloven dat dan nog vóór het einde van deze eeuw een behandeling zou kunnen worden ontwikkeld die de verergering van de handicap blokkeert.

Het lijkt geen twijfel dat de voor de deur staande XXI-ste eeuw nog zeer jong zal zijn als ze reeds zeer interessante vooruitzichten te bieden zal hebben inzake de behandeling van MS. Toch kunnen wij alsnog geen antwoord bieden op de essentiële vraag die op de lippen van alle MS-patiënten ligt, namelijk : wanneer zullen zij de behandeling kunnen toegediend krijgen die hen definitief van hun ziekte zal verlossen ? Voor één derde van alle MS-patiënten (de ambulatoire vormen) en voor al diegenen die in de komende jaren het verdict van een MS-diagnose te horen zullen krijgen, is IFN- β tot dusver de enige erkende behandeling, maar het staat nu al vast dat er binnenkort nog andere behandelingen beschikbaar zullen zijn, met een nog efficiëntere werking en met minder stringente implicaties. Wat de MS-patiënten betreft die zich nu reeds in de progressieve fase bevinden, en bij wie de invaliditeits-graad heimelijk voortschrijdt, beschikken wij over substanties waaromtrent wij alle redenen hebben om te geloven dat zij efficiënte behandelingsmiddelen zullen zijn. Maar hoe snel wij uiteindelijk kunnen uitmaken welke van die middelen de beste resultaten zullen bieden, hangt af van de kredieten die zullen worden vrijgegeven om met de nodige wetenschappelijke striktheid de in aanmerking komende middelen klinisch uit te testen.

In de Verenigde Staten beschikken de "National Institutes of Health (NIH)" over belangrijke fondsen, zodat zij soms in samenwerking met de farmaceutische nijverheid bepaalde klinische onderzoeksprojecten mee kunnen financieren. De NIH's zijn instellingen die wetenschappers van hoog niveau tewerk stellen, evenals statistici, economen, enz. Voor een farmaceutisch laboratorium geldt de medesubsidiëring van een klinische studie door een NIH als een waarborg voor de wetenschappelijke gegrondheid ervan en voor de verantwoorde wijze waarop de resultaten zullen worden geïnterpreteerd. Wat natuurlijk niet belet dat het farmaceutisch bedrijf toch eerst nog zal moeten afwachten of die resultaten als positief of als negatief zullen worden beoordeeld.

Wat Europa betreft, werd er in het kader van het nieuwe programma van de Europese Unie dat "Biomedical and Health Research" (Biomed 2) werd gedoopt, beslist dat 5 % van het programmabudget (dat 336 miljoen ECU bedraagt) zal worden besteed aan "demonstratieve activiteiten". Daarmee bedoelt men nieuwe technologieën en/of nieuwe evaluatiemethoden waarmee een maximum aan bruikbare informatie kan worden ingewonnen over de uitwerkingen van een nieuwe behandeling, en waarmee de complexiteit van de studies kan worden vereenvoudigd en de duur ervan kan worden ingekort. Verder is de balansrubriek "Farmaceutisch onderzoek" een vaste post geworden die ondermeer wordt aangewend om nieuwe behandelingsmiddelen te evalueren aan de hand van klinische studies. Er valt te hopen dat wetenschappelijke onderzoekers en farmaceutische laboratoria gebruik zullen maken van die nieuwe activiteiten van de Europese Unie om projecten op te starten om sneller de best mogelijke behandeling tegen MS te vinden.

Als de vereiste middelen maar spoedig en gedurende de nodige tijd ter beschikking worden gesteld, mogen wij de hoop koesteren dat de geneeskunde reeds in de eerste jaren van de komende eeuw in staat zal zijn om, al was het maar gedeeltelijk, de twee klinische problemen onder controle te krijgen die maken dat MS een moeilijk te dragen ziekte is, namelijk de onvoorzienbare frequentie van de opflakkingen en de onstuitbare verergering van de handicap.