INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 42 | mei 2023

MS-Liga Vlaanderen vzw

Bijlage MS-Link mei 2023

INFO WoMS
Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 42 | mei 2023

in dit nummer

Voorwoord - Prof. Bénédicte Dubois

4. De invloed van hormonen bij MS: bespreking van de belangrijkste hormonen
   Dr. Melissa Cambron

6. Is er een verhoogd risico op een opflakkering na in-vitrofertilisatie bij vrouwen met MS?
   Prof. Dr. Miguel D'haeseleer

8. De sociale determinanten van gezondheid bij MS
   Prof. dr. Marie D'hooghe

10. Zorgen BTK-inhibitoren en de c-kit inhibitor masitinib voor een klinisch significante verbetering bij patiënten met verschillende vormen van MS?
    Dr. Frederik Debruyne

13. Is er een verband tussen onze darmflora en MS?
    Dr. Dries De Wit & prof. dr. Bénédicte Dubois

16. Weefseldonaties voor MS-onderzoek: huidige status en suggesties voor verbetering
    Dr. Patrick Vanderdonckt

18. Polyfarmacie bij Multiple Sclerose
    Prof. dr. Bénédicte Dubois

MS-Liga Vlaanderen vzw
Boemerangstraat 4
3900 Pelt
T 078 48 20 82
secretariaat@ms-vlaanderen.be

MS-Liga Vlaanderen vzw

Editoriaal

Beste lezer,

Voor u ligt een nieuwe uitgave van WOMS Info, het tijdschrift waarin we u op een bevattelijke manier op de hoogte proberen te houden van nieuwe wetenschappelijke inzichten in MS.

In deze editie leest u over uiteenlopende aspecten, die vaak aan bod komen tijdens consultaties. Zo gaat het over de invloed van hormonen bij MS en het risico op een opflakkering na een in-vitrofertilisatieprocedure. Ook wordt er gesproken over de interactie van sociale determinanten, zoals opleidingsniveau en tewerkstelling, met het ziekteverloop van MS, en wordt het voorkomen van veelvuldig medicatiegebruik bij MS besproken. Er wordt een nieuwe klasse van behandelingen voorgesteld, de BTK-inhibitoren en cKIT receptor inhibitoren.

Tenslotte wordt het verband onderzocht tussen de darmflora en MS, en wordt duidelijk gemaakt dat weefselonderzoek veel uitdagingen kent, maar evenzeer onmisbaar is voor het bereiken van betere inzichten in het ziekteverloop en de behandelingsmogelijkheden bij MS.

Prof. Bénédicte Dubois, UZ Leuven

De invloed van hormonen bij MS: bespreking van de belangrijkste hormonen.

De oorzaak van Multiple Sclerose (MS) blijft tot op vandaag onduidelijk. Verschillende studies in het verleden suggereren dat bepaalde hormonen die door ons lichaam zelf geproduceerd worden, een belangrijke rol kunnen spelen in ons afweersysteem. Schildklierhormonen zouden volgens verschillende studies een beschermend effect kunnen hebben op ons centrale zenuwstelsel door ons afweersysteem te reguleren. Verder kan melatonine ontsteking tegengaan en op die manier beschermend werken.

Zoals bij verschillende andere auto-immuunaandoeningen, komt MS vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Tijdens de zwangerschap zorgen verschillende hormonen er dan weer voor dat MS minder actief is. Steroïden, zoals cortisone, hebben ook een onderdrukkend effect op het immuunsysteem waardoor auto-immuunaandoeningen zoals MS beter onder controle zijn.

MS blijft in belangrijke mate een ontstekingsziekte waarbij de myeline, de isolatielaag van de zenuwen, beschadigd raakt. En hoewel een behandeling met medicatie die het afweersysteem onderdrukt zeker een belangrijke rol speelt, zal het voor de uiteindelijke graad van handicap van de persoon met MS (PmMS) ook heel belangrijk zijn dat die myeline hersteld wordt. De myeline wordt aangemaakt en kan hersteld worden door de oligodendrocyten, speciale steuncellen in het centrale zenuwstelsel. Dit proces van myelineherstel en bescherming van de zenuwen (neuroprotectie) neemt af naarmate de leeftijd vordert. Daarom is het belangrijk om zo vroeg mogelijk het ontstekingsproces af te remmen.

Schildklierhormonen

De schildklierhormonen blijken een stimulerend effect te hebben op het ontwikkelen en activeren van de voorlopers van de oligodendrocyten en kunnen zo de myeline helpen beschermen en herstellen. Verder lijken ze ook een temperend effect te hebben op het immuunsysteem waardoor het auto-immune proces bij MS wat afgeremd wordt. De studies die gebeurd zijn, gingen voornamelijk over diermodellen of bevindingen in het labo. Bij de mens zijn er beloftevolle preliminaire resultaten van het gebruik van Sobetirome, een molecule die hard lijkt op het schildklierhormoon.

Melatonine

Melatonine is een hormoon dat een belangrijke rol speelt in ons dag-nachtritme, maar uit een studie bij personen met kanker of dementie blijkt dat het ook een belangrijke antioxidant is. Ook in MS-diermodellen lijkt het de ontsteking te verminderen en het herstel van de myeline te ondersteunen. Verder zien we ook vaker dat MS-patiënten lagere spiegels melatonine in hun bloed hebben en ook vaak klachten van vermoeidheid en slaapproblemen ervaren, wat mogelijk suggereert dat melatonine een belangrijke rol kan spelen in de MS-behandeling.

Er werd ook een kleine studie uitgevoerd in het verleden bij 36 PmMS bij wie men zag dat de patienten die melatonine kregen minder ontsteking en schade hadden. Wanneer men heel erg hoge dosissen melatonine geeft, neemt de ontsteking echter juist weer toe. Dus de dosering van de melatonine zal ook belangrijk zijn, maar er kan ook een verschil zijn tussen mannen en vrouwen. Dit moet nog verder onderzocht worden alvorens dit in de praktijk kan worden gebruikt.

Sexhormonen

Deze hormonen spelen vermoedelijk een bijzondere rol bij PmMS omdat we duidelijke verschillen merken tussen mannen en vrouwen. MS komt vaker voor bij jonge vrouwen en begint ook vaak vroeger bij vrouwen. Mannen hebben daarentegen een hogere frequentie van opflakkeringen. Verder hebben hormonaal gelinkte stadia zoals de puberteit, zwangerschap en de periode na de bevalling, maar ook de menopauze, een belangrijke impact op het voorkomen en de prognose van MS. Ook zullen PmMS vaker fysieke klachten ervaren in de periode vlak voor de menstruatie.

Doordat vrouwen met MS beduidend minder opflakkeringen hebben tijdens de zwangerschap, vermoedt men dat oestrogenen een ontstekingswerend effect hebben bij MS. Dit effect valt weg in de periode na de geboorte van het kindje, mogelijk doordat oestrogeen, progesteron maar ook glucocorticoid spiegels snel zakken in het bloed waardoor er meer ziekteactiviteit is. Er is weinig geweten over de effecten bij MS van de menopauze of andropauze (de tegenhanger bij mannen van de menopauze) en van een hormonale behandeling. Wetenschappelijk onderzoek bij diermodellen van MS lijkt een gunstig effect aan te tonen van oestrogeen op de ontsteking. Verder onderzoek bij mensen is echter nog nodig.

Conclusie

Hormonale ontregeling kan een belangrijke rol spelen in het pathofysiologisch proces van MS. Het positieve effect van belangrijke lichaamseigen hormonen zoals schildklierhormonen, melatonine en sexhormonen is reeds onderzocht, vooral in experimentele diermodellen. Bij PmMS is verder onderzoek echter nodig aangezien het een belangrijke stap zou kunnen zijn in de behandeling van MS.

Dr. Melissa Cambron,
AZ Sint-Jan Brugge, UGent

Referentie: Metabolic Brain Disease https://doi.org/10.1007/s11011-022-01138-7

Is er een verhoogd risico op een opflakkering na in-vitrofertilisatie bij vrouwen met MS?

Oudere studies associeerden in-vitrofertilisatie met een verhoogd risico op een opflakkering bij vrouwen met MS, maar de meer recente literatuur lijkt dit tegen te spreken. Een Frans studieteam verbonden aan de universiteit van Rennes onderzocht deze mogelijke associatie in de grootste populatie binnen dit domein tot nog toe, en kon een geruststellende boodschap brengen. Hieronder lichten we deze publicatie toe.

Inleiding

Multiple Sclerose (MS) treft meer vrouwen dan mannen en wordt meestal gediagnosticeerd op een leeftijd tussen de 20 en 45 jaar. Dit betekent dat de meeste vrouwen met hun ziekte geconfronteerd worden tijdens de vruchtbare fase in het leven. Zwangerschap zelf wordt beschouwd als een periode van relatieve bescherming tegen opflakkeringen, terwijl dit in de eerste drie maanden na de bevalling andersom is.

In-vitrofertilisatie (IVF) is een medische behandeling voor onvruchtbaarheid waarbij de bevruchting buiten het lichaam tot stand wordt gebracht. IVF start met stimulatie van de eierstokken door toediening van hormonen, waarna rijpe eicellen kunnen worden opgepikt uit het lichaam. Men brengt deze eicellen vervolgens in het laboratorium samen met de zaadcellen om bevruchting te bekomen. Nadien kunnen één of meerdere embryo's worden teruggeplaatst in de baarmoeder van de vrouw, wat dan tot een zwangerschap kan leiden. Oudere studies hebben IVF in verband gebracht met een verhoogd risico op een opflakkering bij vrouwen met MS, maar de meest recente literatuur lijkt dit tegen te spreken.

Doel en aanpak

Het hoofddoel van de studie van Mainguy en haar team was om het risico op een opflakkering na IVF bij vrouwen met MS opnieuw te onderzoeken, maar deze keer op een grotere en meer inclusieve populatie. Het betrof een retrospectieve cohortestudie waarin alle vrouwen met MS die van 2010 tot en met 2015 in Frankrijk een IVF-procedure ondergingen in beschouwing konden worden genomen. De gegevens werden immers verzameld uit de databank van het Franse nationale gezondheidsverzekeringssyteem, waarin 98% van de Franse bevolking vertegenwoordigd is. Dit systeem bevat een uitgebreide verzameling van gecodeerde data (onder andere een persoonlijk identificatienummer, geboortedatum, geslacht, aandoeningen, medische procedures, ziekenhuisopnames, gebruik van medicatie en overlijdensdatum) dat het studieteam op een geautomatiseerde manier kon raadplegen.

Het ziekteverloop van MS tijdens de eerste drie maanden na IVF werd geëvalueerd en vergeleken met de eerste drie maanden voor de procedure. Iedere vrouw fungeerde op die manier dus als haar eigen controle bij de analyses. Een belangrijke kanttekening is dat de MS-opflakkeringen werden weerhouden op basis van codes voor hospitalisatie en/of behandeling met corticosteroïden; dit betekent dat de studie enkel rekening hield met de ernstigere opflakkeringen.

Voornaamste resultaten

Er werden in de studie finaal 338 IVF-procedures bij 225 vrouwen weerhouden. Hun gemiddelde leeftijd was 35 jaar. IVF resulteerde in 32.2% van de procedures in een zwangerschap en tijdens 82 procedures (24.3%) stond de vrouw nog actief

onder een immunologische onderhoudsbehandeling voor haar MS. Het aantal opflakkeringen omgerekend per patiëntenjaar bedroeg 0.18 in de 3 maanden voor IVF versus 0.20 in de 3 maanden na IVF.

Hormonale stimulatie van de eierstokken kan op twee manieren plaatsvinden (via gonadotrofine-antagonisten of -agonisten). Ook wanneer er apart werd gekeken per stimulatieprotocol, kon er geen significant verschil worden waargenomen in het aantal opflakkeringen per patiëntjaar voor en na de procedure. Slechts 7.1% van de procedures werd gevolgd door een opflakkering (versus 7.7% vooraf) en een minderheid van de vrouwen (5.3%) ervaarde een stijging van het aantal opflakkeringen na de procedure, vergeleken met de periode vooraf.

Bespreking

Het team van Mainguy kon in deze studie geen verhoogd risico op een opflakkering na IVF terugvinden bij vrouwen met MS, ongeacht welke vorm van hormonale stimulatie hierbij gebruikt werd. Hun bevindingen brengen een geruststellende boodschap, maar staan wel in contrast met deze van oudere studies die wel een verhoogd risico terugvonden.

Deze verschuiving wordt hoofdzakelijk toegeschreven aan het sterk gewijzigde behandelklimaat van MS. We beschikken momenteel over een meer uitgebreid en krachtiger arsenaal aan immunomodulerende basistherapieën, die ook vroeger in het ziekteverloop worden ingezet. Sommige van deze behandelingen worden nu niet meer proactief gestopt (o.a. interferones, glatirameer acetaat en dimethyl fumaraat) voor conceptie en/of hebben een biologisch effect dat nog een lange tijd kan aanhouden na de laatste toediening (bv. ocrelizumab, cladribine, alemtuzumab). Vrouwen kunnen daardoor wellicht in meer stabiele omstandigheden aan hun IVF-traject starten.

Historisch werd het risico op een opflakkering na IVF bovendien vooral geassocieerd met het gebruik van gonadotrofine-agonisten terwijl deze nu minder courant gebruikt worden. De bevindingen van deze studie vloeien voort uit de grootste onderzoekspopulatie van vrouwen met MS die IVF hebben ondergaan, waarbij virtueel alle procedures uit een volledig land (Frankrijk) over een periode van 5 jaar (2010-2015) in rekening konden worden gebracht. De voornaamste zwaktes liggen dan weer in het feit dat enkel de meest ernstige opflakkeringen werden geteld, maar ook in het ontbreken van gegevens over eventuele radiologische ziekteactiviteit.

Conclusie

Op basis van de huidige studie kunnen vrouwen met MS en een onvervulde zwangerschapswens met een iets geruster gemoed naar een IVF-traject worden doorverwezen.

Prof. Dr. Miguel D'haeseleer,
Nationaal MS Centrum Melsbroek,
Universitair Ziekenhuis Brussel,
Vrije Universiteit Brussel

Referentie: Mainguy et al. Assessing the risk of relapse requiring corticosteroids after in vitro fertilization in women with multiple sclerosis. Neurology 2022 Aug 11; doi: 10.1212/WNL.0000000000201027.

De sociale determinanten van gezondheid bij MS.

Bij MS zijn er aanwijzingen dat factoren zoals levensstijl, gezondheidsgedrag, het hebben van andere chronische aandoeningen en het al dan niet behandeld worden met immuunmodulerende medicatie bijdragen aan het ziekteverloop bij MS. Sociale factoren hebben een effect op onze levensstijl en ons gezondheidsgedrag. Ze worden ook wel sociale determinanten genoemd. Onze kennis hierover is beperkt bij MS. Ze hebben geen duidelijke invloed op het neurologisch management. De sociale determinanten in kaart brengen en deze, waar mogelijk, beïnvloeden zou een fundamenteel verschil kunnen maken en leiden tot een betere gezondheid bij de personen met MS.

Wat zijn sociale determinanten van gezondheid?

De sociale determinanten van gezondheid worden door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gedefinieerd als de omstandigheden waarin mensen geboren worden, groeien, leven, werken en ouder worden. Deze omstandigheden worden meebepaald door economische, politieke en financiële mogelijkheden op globaal, nationaal en lokaal niveau. Sociale determinanten verwijzen naar de niet-medische factoren die onze gezondheid beïnvloeden. Ze zijn medeverantwoordelijk voor verschillen in gezondheid en potentieel vermijdbare verschillen in gezondheidszorg. Er werd eerder gesuggereerd dat de sociale determinanten van gezondheid verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor 30 tot 55% van de gezondheidsuitkomsten.

In deze review wordt een overzicht gegeven van de beschikbare kennis ter zake. Hiervoor baseren de auteurs zich op wetenschappelijke studies die de relatie tussen de sociale determinanten van gezondheid en het MS-verloop onderzoeken.

Methodiek van literatuurstudie

Op basis van vooraf bepaalde trefwoorden werden heel wat studies van de voorbije 20 jaar overlopen. Er werd nagegaan of sociale factoren zoals etnische achtergrond, tewerkstelling en sociale ondersteuning de uitkomsten bij MS kunnen beïnvloeden. Er werd een onderscheid gemaakt tussen individuele factoren zoals geslacht, ras, etniciteit, opleiding en tewerkstelling enerzijds en de meer structurele determinanten zoals een toegankelijke gezondheidszorg en blootstelling aan luchtverontreiniging anderzijds.

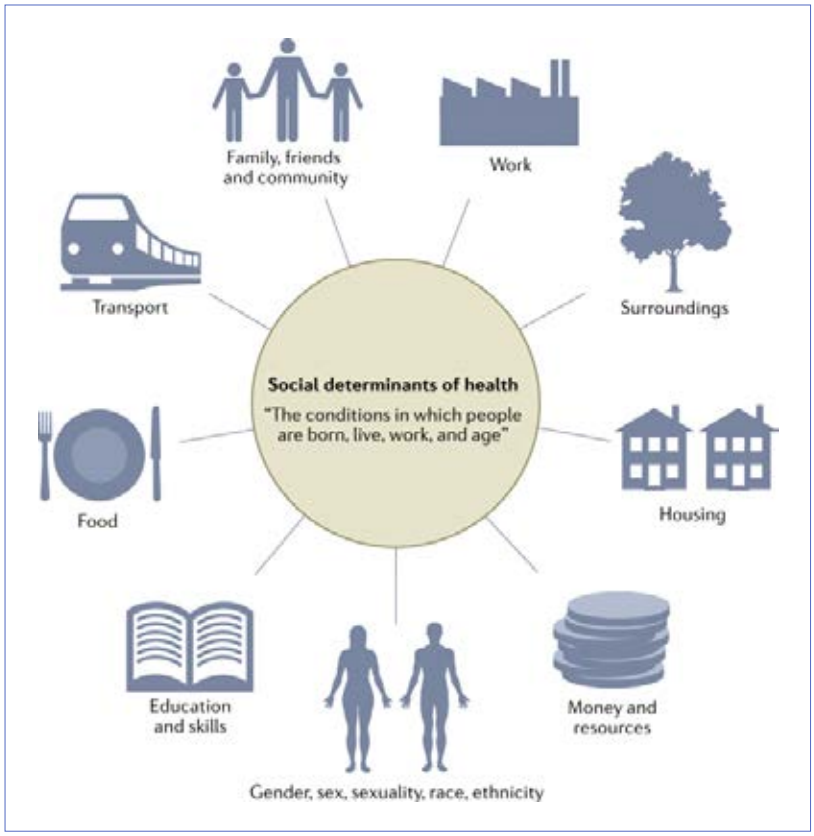
Individuele factoren zoals geslacht, ras en etniciteit hebben uiteraard ook een effect op gezondheid via een interactie met structurele of maatschappelijke ongelijkheid. Beide categorieën zijn dus niet altijd duidelijk apart af te lijnen. Er zijn invloeden in beide richtingen. Voor het doel van deze review wordt gefocust op MS gerelateerde uitkomsten zoals klinische, radiologische en patiënt-gerapporteerde uitkomsten.

Resultaten

Bij het doornemen van de verschillende studies in de wetenschappelijke literatuur is het erg moeilijk om de richting van de relatie tussen de sociale determinanten en de MS-uitkomsten uit te maken. Zo kunnen studies wel een effect van opleiding, tewerkstelling en socio-economische positie aantonen in relatie tot het ziekteverloop bij MS. Ze kunnen echter niet uitsluiten dat MS het al in een vroege fase moeilijk gemaakt heeft om een opleiding af te maken, tewerkgesteld te blijven en een socio-economische positie op te bouwen. Aangezien er een verband is tussen de socio-economische positie en gekende risicofactoren voor MS-progressie, zoals roken, obesitas en andere

chronische aandoeningen, moeten de studies van sociale determinanten hiermee ook rekening houden. Dat gebeurt doorgaans niet.

De COVID-pandemie maakte verder duidelijk dat het hebben van een chronische aandoening zoals MS, geleid heeft tot een toename van de gezondheidsongelijkheid tussen deze groep en de groep zonder chronische aandoening. Ook een verminderd mentaal welzijn en een afname van sociale steun werden gerapporteerd. De mogelijkheid van thuiswerk met een zekere flexibiliteit om met MS-symptomen om te gaan, werd in een studie door sommige personen met MS dan weer gewaardeerd.



Beperkingen

Het is belangrijk om te vermelden dat heel wat studies het risico inhouden op een zekere scheeftrekking van de resultaten, bijvoorbeeld omdat er enkel vertegenwoordigers zijn uit één specifieke groep van patiënten, terwijl andere groepen niet vertegenwoordigd zijn. Vaak ontbreken er degelijke screening instrumenten om de sociale determinanten in kaart te brengen en zijn er geen interventies gekend die deze sociale determinanten kunnen beïnvloeden. De complexe relaties tussen de verschillende sociale determinanten van gezondheid en MS-uitkomsten maken het bovendien moeilijk om tot een correcte interpretatie van de bevindingen en robuuste besluiten te komen.

Besluit

De sociale determinanten van gezondheid evolueren mee met de bredere sociale en politieke context, zoals ook geïllustreerd door de COVID-19 pandemie. Zo zou de digitale geletterdheid een belangrijke sociale determinant van gezondheid kunnen worden, waardoor de gezondheidsongelijkheid bij personen met een chronische aandoening kan toenemen.

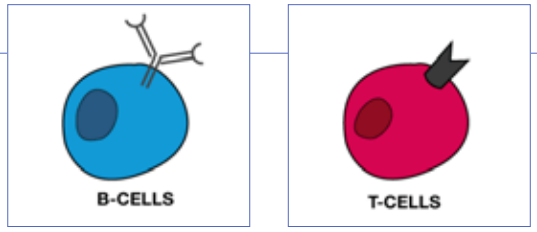
Globaal zijn er op basis van deze literatuurstudie voldoende aanwijzingen dat, mochten er effectieve interventies zijn om de sociale determinanten van gezondheid bij MS aan te pakken, deze substantiële effecten zouden kunnen hebben op de uitkomsten bij MS. Om die reden is het belangrijk om fondsen voor wetenschappelijk onderzoek vrij te maken. Bij het opzetten van studies is het belangrijk om aandacht te hebben voor het in kaart brengen en verbeteren van deze sociale determinanten van gezondheid.

Prof. dr. Marie D'hooghe,
NMSC Melsbroek en VU Brussel

Referentie: Social determinants of health in multiple sclerosis. Dobson R, Rice DR, D'hooghe M, Horne R, Learmonth Y, Mateen FJ, Marck CH, Reyes S, Williams MJ, Giovannoni G, Ford HL.
Nat Rev Neurol. 2022 Dec;18(12):723-734. doi: 10.1038/s41582-022-00735-5. Epub 2022 Nov 11.PMID: 36369488

Zorgen BTK-inhibitoren en de c-kit inhibitor masitinib voor een klinisch significante verbetering bij patiënten met verschillende vormen van MS?

Multiple Sclerose (MS) is een immuungemedieerde demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel. Demyelinisatie is de beschadiging van de beschermingslaag rond de zenuwen. MS zorgt ook voor chronische ontsteking, axonaal verlies (een axon is de uitloper van een zenuw) en neurodegeneratie. Een minderheid van de patiënten heeft primair-progressieve MS (PPMS). Het merendeel van de patiënten hebben relapsing-remitting MS (RRMS). In het verleden evolueerden veel patiënten met RRMS naar secundair-progressieve MS (SPMS), maar door de ontwikkeling van krachtigere medicaties, zien we dit minder vaak of later gebeuren.



Een B- en T-lymfocyt (bron: byjus)

Ontstaan van MS

Klassiek werden CD4+ T-cellen (= een subvorm van lymfocyten = witte bloedcellen), als de voornaamste ontstekingscellen in MS beschouwd. Recent werd aangetoond dat microglia een complexe rol spelen in het ontstaan van MS. Microglia zijn cellen die vreemd materiaal of beschadigde/dode cellen opruimen in het centrale zenuwstelsel. De voorbije 10 jaar heeft men ook gezien dat B-cellen (een andere soort lymfocyten) een rol spelen bij zowel de acute demyelinisatie als bij de ziekteprogressie.

De rol van BTK-inhibitoren in MS

Bruton Tyrosine Kinase (BTK) is een enzyme dat vooral in B-cellen wordt gevonden. BTK werd reeds in 1952 door Ogden Bruton ontdekt. Studies tonen dat BTK-activatie zorgt voor een toename van ontsteking. Vandaar dat er gekeken werd naar het ontstekingsverlagend effect door onderdrukking van BTK.

In tegenstelling tot de meeste huidig beschikbare medicaties voor MS, kunnen BTK-inhibitoren zoals evobrutinib en tolebrutinib, doordringen tot in de hersenen zelf en daar ter plaatse de ontstekingsactiviteit verlagen.

De rol van masitinib in MS

Masitinib is andere molecule die inwerkt op de c-KIT receptor. De c-KIT receptor speelt onder andere een rol bij de activatie van mastcellen. Mastcellen zijn een andere groep van ontstekingscellen. Volgens verschillende studies zouden mastcellen een rol spelen bij het ontstaan van MS. Het blokkeren van de c-KIT receptor vermindert de activatie van mastcellen en zou dus

op die manier de ziekteprogressie bij MS kunnen beheersen.

Onderzoeksvragen

Dit overzichtsartikel probeert 2 vragen te beantwoorden:

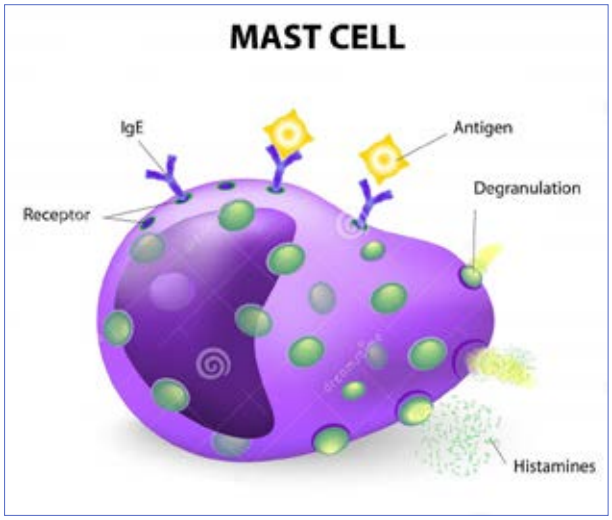
De 1ste vraag is of de klinische studies - dit wil zeggen studies bij gezonde personen en/of personen met MS (PmMS) - van BTK-inhibitoren een meetbaar positief resultaat hadden bij RRMS, SPMS met of zonder opflakkeringen, en PPMS.

De 2de vraag is of de mastcelinhibitor masitinib in klinische studies een positief effect had bij PPMS of SPMS zonder opflakkeringen.

Kritische beoordeling van het onderzoek

1. Evobrutinib trials

In de placebo-gecontroleerde studie van een orale BTK-inhibitor in MS tussen maart 2017 en juli 2018 zorgde evobrutinib 75 mg 1 of 2 keer per dag voor een significante verlaging van MRI-lesies op T1-beelden (dit is 1 van de verschillende soorten MRI-beelden). Er was echter geen verschil tussen evobrutinib en placebo voor de andere resultaten, meer bepaald de jaarlijkse opflakkeringen en EDSS-verandering. EDSS is een score ter beoordeling van de invaliditeit bij MS. In de groep die 2 keer per dag 75 mg evobrutinib nam, waren er meer nevenwerkingen onder de vorm van infectie van de bovenste luchtwegen en stijging van leverwaarden (AST en ALT).



Een mastcel (bron: dreamstime)

De resultaten van deze studie leidden tot het opstarten van de EVOLUTION RMS 1 en 2 trial, waarin evobrutinib onderzocht wordt bij RRMS. Evobrutinib 2 keer per dag, wordt hierin vergeleken met interferon β-1a (Avonex®).

2. Tolebrutinib trials

Tolebrutinib is wellicht de eerste BTK-inhibitor die ook in de hersenen doordringt en zo immuuncellen in de hersenen onderdrukt, maar hiernaast ook de microglia beïnvloedt die een rol spelen in de progressie bij MS.

In de eerste studie met tolebrutinib werden verschillende dosissen ten opzichte van placebo onderzocht. Hierbij kon een dosisafhankelijk effect worden aangetoond op het aantal T1 MRI-letsels.

Momenteel worden PmMS gerekruteerd voor de GEMINI 1 en 2 trials, waarin de efficiëntie van tolebrutinib wordt vergeleken met teriflunomide (Aubagio®). Hierbij wordt bij PmMS met RRMS en SPMS met opflakkeringen, gekeken naar het aantal klinische opflakkeringen binnen een periode van 36 tot 48 maanden, wat een langere termijn is ten opzichte van de EVOLUTION trials van evobrutinib.

Twee andere studies waarin tolebrutinib vergeleken wordt ten opzichte van placebo bij SPMS en PPMS zijn momenteel afgerond. Als deze studies een verschil kunnen aantonen in de invaliditeitsprogressie over 6 maanden, zou dit een belangrijk en nieuw therapeutisch voordeel betekenen voor deze vormen van MS.

3. Fenebrutinib, remibrutinib, orelabrutinib en BIIB091 trials

Momenteel worden PmMS gerekruteerd voor 2 fase III studies met fenebrutinib. Er is echter nog niet veel gekend over de mogelijke nevenwerkingen van deze molecule, noch van de mate waarin fenebrutinib doordringt in de hersenen. In de FENhance studie wordt fenebrutinib vergeleken met teriflunomide in het kader van

RRMS. Hierbij wordt vooral gekeken naar de jaarlijkse opflakkeringen en de invaliditeitsprogressie (cCDP12).

In de FENtrepid studie wordt fenebrutinib vergeleken met ocrelizumab in het kader van PPMS. Hierbij kijkt men vooral naar de invaliditeitsprogressie (cCDP12) maar onder andere ook naar het hersenvolume.

Orelabrutinib inhibeert BTK onomkeerbaar en dringt ook door tot in de hersenen. Van deze BTK-inhibitor wordt de efficiëntie onderzocht in een fase 2 studie ten opzichte van placebo; en dit bij RRMS. Aan de hand van deze studie wordt een efficiënte en veilige dosis van orelabrutinib gezocht, om deze dosering dan in een grotere fase 3 studie verder te onderzoeken.

Van een andere omkeerbare BTK-inhibitor (BIIB091) is enkel een fase 1 studie afgerond, waarin de werking en het effect op B- en andere immuuncellen is aangetoond.

Remibrutinib is een zeer selectieve en krachtige orale BTK-inhibitor, die momenteel in 2 fase 3 studies wordt onderzocht: REMODEL-1 en 2. Deze studies vergelijken remibrutinib ten opzichte van teriflunomide bij RRMS en actieve SPMS, vooral wat betreft jaarlijkse opflakkeringen. (nvdr: deze studie loopt ook in verschillende centra in België).

4. Masitinib trials

Masitinib inhibeert selectief de c-KIT receptor, en heeft vermoedelijk een neuroprotectief effect door mastcellen, microglia en macrofagen te blokkeren. Masitinib kan dus een voordeel geven bij (niet actieve) SPMS (naSPMS = SPMS zonder opflakkeringen) en PPMS.

In 2012 werd masitinib vergeleken ten opzichte van placebo bij patiënten met naSPMS of PPMS. Hierbij werd vooral gekeken naar de verandering van een functionele MS-score (de MS functional composite score). Er kon echter geen duidelijk effect van masitinib worden aangetoond, vermoedelijk omwille van het laag aantal deelnemers aan deze studie.

In 2020 werd een fase 3 studie opgestart waarbij 2 verschillende dosissen van masitinib ten opzichte van placebo werden onderzocht bij patiënten met naSPMS of PPMS. Hierbij werd vooral naar de evolutie van de EDSS-score gekeken. In de groep met een dosis van 4.5mg/kg/dag was er een voordeel, maar niet in de groep van 6mg/kg/dag. Omdat in de studies waarin masitinib werd onderzocht voor andere ziektes dan MS, het risico op ischemisch hartlijden verhoogd bleek te zijn, werden geen nieuwe patiënten meer opgenomen in deze studie. Uiteindelijk bleek de risicoverhoging zich echter niet te bevestigen.

Conclusie

Op dit ogenblik zijn er veel medicaties beschikbaar voor RRMS, maar voor PPMS of SPMS zijn er weinig opties. Recente studies zien bij deze vormen van MS een rol weggelegd voor BTK-inhibitoren en c-KIT/mastcel-inhibitoren.

Er zijn echter belangrijke beperkingen aan de tot nu toe uitgevoerde studies, maar toch zijn de voorlopige resultaten wel heel motiverend. Jammer genoeg is de interpretatie van de resultaten niet eenvoudig omdat elke studie wel een ander doel als maatstaf neemt. Ondanks deze beperking, zijn deze medicaties een nieuwe veelbelovende groep van therapieën, met een bewezen werking tegen de onderliggende processen bij RRMS, SPMS, naSPMS en PPMS.

Dr. Frederik Debruyne,
GZA ziekenhuizen Antwerpen

Referentie: Multiple sclerose and Related Disorders 67 (2022) 104164, Review article Shane Arsenault, Rochelle Y Benoit, Fraser Clift, Craig S. Moore.

Is er een verband tussen onze darmflora en MS?

De laatste jaren is er in het wetenschappelijk onderzoek veel aandacht voor het effect van onze darmflora ('het persoonlijke microbioom') op verschillende ziekten. In een grote studie onderzocht het iMSMS (International Multiple Sclerosis Microbiome Study, een internationaal samenwerkingsverband dat zich toespitst op MS en het microbioom) of er verschillen zijn in het microbioom van personen met MS vergeleken met personen zonder MS. Door gebruik te maken van gezonde gezinsleden van patiënten konden zij belangrijke vertroebelende factoren, zoals het effect van voeding, uitschakelen. Deze studie toonde aan dat bepaalde veranderingen in het microbioom geassocieerd zijn aan het risico op MS, het verloop van de ziekte en welke behandeling men krijgt. Of deze veranderingen oorzaak of gevolg zijn van de ziekte is momenteel nog onduidelijk. Een implicatie voor behandeling, bijvoorbeeld d.m.v. probiotica, is er vooralsnog niet, maar verder onderzoek zal dit uitwijzen.

Introductie

Multiple sclerose (MS) is een chronische ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel waarbij het immuunsysteem de hersencellen aanvalt. Hoe MS ontstaat blijft momenteel onduidelijk. Wel weten we dat er zowel genetische factoren als omgevingsfactoren een rol spelen. Veranderingen in de darmflora zijn al meerdere malen in verband gebracht met verschillende ontstekingsziekten omdat zij het immuunsysteem zouden kunnen beïnvloeden. Er zijn reeds verschillende studies uitgevoerd die aantoonden dat het microbioom van personen met MS verschilt van dat van mensen zonder MS. Maar omdat deze studies steeds zijn uitgevoerd in vrij kleine groepen en het microbioom erg kan verschillen onder invloed van bijvoorbeeld de regio waar iemand woont, voedingspatroon en medicatiegebruik, is het nog niet gelukt om een duidelijke conclusie te trekken.

Methoden

De onderzoekers van het iMSMS vonden 576 personen met MS met elk een gezinslid, dat niet genetisch verwant was (bijvoorbeeld hun partner), bereid om deel te nemen aan de studie. De patiënten waren afkomstig uit de Verenigde Staten (San Francisco, Pittsburgh, Boston en New York), Schotland (Edinburgh), Spanje (San Sebastian) en Argentinië (Buenos Aires). Ze namen thuis een stoelgangsstaal af, stopten dit in de diepvriezer en stuurden dit op met de post. Daarnaast vulden ze ook een formulier in met vragen over levensstijl, voedingsgewoonten, medicatiegebruik enzovoort. Vervolgens werd met DNA-analyse onderzocht welke bacteriën aanwezig waren in de stoelgang van de deelnemers. Er werd een analyse toegepast op de data om te kijken hoe divers het microbioom is binnen 1 persoon (met andere woorden, hoeveel verschillende bacteriën er in de darmflora aanwezig zijn). Dit wordt ook wel 'α diversiteit' genoemd. Er werd ook bekeken hoe algemeen verschillend de darmflora is tussen verschillende groepen van mensen, ook wel 'β diversiteit' genoemd. Nadien keek men welke specifieke bacteriën er juist verschillend waren.

Om in hun energiebehoeften te voorzien hebben bacteriën hun eigen stofwisseling, waarbij ze chemische stoffen opnemen en verwerken. Vervolgens worden deze verwerkte moleculen opnieuw vrijgegeven in de omgeving. Ook deze uitgescheiden

Ontwerp van de studie (figuur aangepast op basis van Cell. 2022; 185(19): 3467-3486.e16).
Uit 7 verschillende landen werden 576 huishoudens gerekruteerd, met telkens 1 persoon met MS en 1 gezond niet-genetisch verwant familielid. De deelnemers staan een stoelgangstaal en bloedstaal af en vullen een vragenlijst in over levensstijl, voedingsgewoonten, medicatiegebruik etc.

stoffen, ofwel 'metabolieten', werden bepaald in de stoelgang en in het bloed van de deelnemers.

Resultaten

Microbiële diversiteit
Er werd vastgesteld dat er geen verschil is in 'α diversiteit' tussen personen met MS en hun gezinsleden. De darmflora is dus even divers, ongeacht of iemand MS heeft of niet. Wel stelde men vast dat de 'β diversiteit' afwijkend was tussen personen met MS en hun gezinsleden. Er is dus wel degelijk een verschil op te merken in wélke bacteriën er in de darmen aanwezig zijn. Op grote schaal was er geen verschil te merken tussen patiënten die een MS-behandeling kregen en onbehandelde patiënten. Als men de abundantie (mate van voorkomen) van specifieke bacteriesoorten ging vergelijken (zie onder) waren er wel subtiele verschillen merkbaar.

Specifieke verschillen in bacteriële samenstelling
Vervolgens is men gaan kijken welke bacteriesoorten dan specifiek verschillen tussen personen met MS en hun gezonde gezinsleden. Hieruit bleken 7 soorten significant minder voor te komen bij personen met MS en 16 soorten meer. Verschillende soorten kwamen ook in meer of mindere mate voor, afhankelijk of de ziekte in een progressieve fase was en afhankelijk van de agressiviteit van de ziekte. Door deze informatie samen te leggen met informatie over de stofwisseling van deze bacteriën konden de onderzoekers ook verschillen in de aanwezigheid van stofwisselingspaden blootleggen.

Effect van behandeling
Voorgaande analyses betroffen personen met MS die nog geen behandeling hadden ondergaan. Wanneer men de behandelde personen met MS toevoegde aan de analyse, veranderden sommige resultaten. Sommige bacteriesoorten verschilden plots niet meer in abundantie, andere die voorheen niet verschilden, verschilden plots wel. Men zag ook verschillende stofwisselingspaden die meer actief waren bij bepaalde behandelingen. Hieruit concludeerde men dat naast de ziekte zelf, ook de behandeling van MS een verandering in het microbioom veroorzaakt.

Bacteriële stofwisseling
Om de stofwisselingspaden in kwestie beter in kaart te brengen, is men vervolgens metabolieten gaan meten in de stoelgang en het bloed van de deelnemers. Er werden 31 verschillen aangetoond, vooral in de stoelgang. De grootste verschillen werden gevonden in patiënten onder behandeling met fingolimod of interferon-β.

Effect van dieet
Wat we eten verklaart 20% van onze darmflora. In

deze studiegroep toonden de onderzoekers aan dat hoe gezonder de mensen aten, zowel personen met MS als hun gezinsleden, hoe diverser het microbioom was. Verrassend genoeg zag men dat personen met MS over het algemeen gezonder eten dan hun gezinsleden, mogelijk omdat ze zich meer bewust zijn van hun gezondheid. Gezond eten heeft dus een effect op het microbioom. Het effect van een gezonder dieet kon de verschillen in microbiële samenstelling van personen met MS versus hun gezinsleden in deze studie echter niet verklaren.

Besluit

Uit deze studie kunnen we besluiten dat er wel degelijk verschillen bestaan in de samenstelling en functie van de darmflora, afhankelijk of een persoon MS heeft en hiervoor al dan niet behandeld wordt. Door het relatief grote aantal deelnemers in deze studie en door de vergelijking te maken met gezinsleden - wat ervoor zorgt dat er minder vertroebelende factoren zijn - konden deze verschillen met grotere zekerheid dan voordien worden aangetoond. Deze studie kan nu dienen als uitgangspunt voor verder onderzoek naar de oorzaak van deze verschillen en of ze relevant zijn voor de patient, maar ook of deze veranderingen oorzaak of gevolg zijn van de ziekte. Een implicatie voor behandeling, bijvoorbeeld d.m.v. probiotica, is op dit moment dus nog voorbarig.

Dr. Dries De Wit & prof. dr. Bénédicte Dubois,
KU Leuven - UZ Leuven

Referentie: iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. Cell. 2022; 185(19): 3467-3486.e16.

Weefseldonaties voor MS-onderzoek: huidige status en suggesties voor verbetering.

Dit artikel is het resultaat van een achttal telemeetings binnen het Mystery Solved Project (MSP) met diverse MS-onderzoekers en specialisten. MSP werd binnen de European Charcot Foundation (ECF) opgericht om causaal onderzoek, en in het bijzonder de rol van het Epstein Barr virus, te promoten en dat in de hoop een meer oorzakelijk gerichte behandeling voor MS te vinden.

Inleiding

Veel van wat we weten over MS is afgeleid van experimenteel onderzoek op muizen. Het spreekt voor zich dat onderzoek op door MS aangetast hersen- of ruggenmergweefsel onmisbaar is om de oorzaak verder uit te klaren. Hierbij is men echter vooral aangewezen op autopsieweefsel. Uiterst zelden beschikt men over biopsieweefsel. Bijkomende moeilijkheid is dat vooral weefsel van actieve MS (vroeg stadium) nodig is voor oorzakelijk onderzoek.

Positief is evenwel dat vanuit de moleculaire biologie, de immunologie en de genetica nieuwe onderzoekstechnieken op dit weefsel kunnen worden toegepast die een veel preciezere celtypering en -werking mogelijk maken dan voorheen.

Huidige toestand

Autopsiehersenweefsel in de hersenbank
Momenteel beschikken de hersenbanken voornamelijk over weefsel van langdurige MS (primair of secundair-progressieve vorm), veel minder van de actieve relapsing-remitting vorm. Agressieve vormen met snel overlijden komen (gelukkig maar) door de betere behandelingen bijna niet meer voor.

Nederland en het Verenigd Koninkrijk hebben de grootste hersenbanken door een goed uitgebouwde strategie voor donorrekrutering met ook een vooraf bepaalde autopsieprocedure en gedetailleerde protocols voor weefselinzameling, -bewaring en -verdeling.

Verschillende onderzoekstechnieken vergen ook verschillende bewaringstechnieken (paraformaldehyde gefixeerd versus invriestechnieken). De nieuwe onderzoekstechnieken vereisen vers ingevroren weefsel, wat evenwel de correlatie met de klassieke weefselanalyses moeilijk maakt. Dit op elkaar afstemmen zou kunnen door gebruik te maken van 'mirror blocks', dit wil zeggen het aanliggend weefsel op beide manieren fixeren om te kunnen vergelijken.

Hersenbanken moeten ook beschikken over weefsel van andere chronische inflammatoire (ontsteking) neurologische aandoeningen om te kunnen vergelijken met MS. Zo heeft men bijvoorbeeld kunnen aantonen dat enkel bij MS ook myelineverlies optreedt in de hersenschors (en dus niet alleen in de witte stof).

Biopsie
Een hersenbiopsie wordt enkel genomen om een precieze diagnose te kennen bij een progressief ruimte innemend letsel in de witte stof van de hersenen. Dit gebeurt dan om uit te maken of het gaat om een tumor, een abces of MS. Men noemt dit tumefactieve MS. Dit is een zeldzame maar agressieve vorm van MS met naar schatting 3 gevallen per 1.000,000 personen per jaar. Een klein stukje weefsel wordt bekomen via stereotactische (techniek om precieze locatie te bepalen) naaldbiopsie. Er wordt daarbij vooral weefsel beoogd dat op

MR-onderzoek ook contrast opneemt, wat wijst op een actieve ontsteking. Vroeger werd dit weefsel enkel gefixeerd in formaldehyde en parafine. De nieuwe onderzoekstechnieken vergen evenwel een ingevroren staal.

Onderzoek op biopsieweefsel is enkel mogelijk wanneer weefsel overblijft na het diagnoseonderzoek. Door de kleine hoeveelheid gepreleveerd weefsel zal dit niet altijd mogelijk zijn. Er moet ook weefsel overblijven voor eventueel later controleonderzoek, maar ook omwille van medicolegale redenen. Onderzoek op dit weefsel mag niet zonder toestemming van de patiënt en kan alleen mits goedkeuring door een ethisch comité.

Biopsieweefsel bij MS is bijzonder interessant omdat het een vroeg stadium van de ziekte betreft en dus inzicht kan geven in de vroege immunopathologische (ziekte veroorzakende) processen. In tegenstelling tot autopsie is er geen interferentie van aan het overlijden gerelateerde omstandigheden.

Allerlei klinische en onderzoeksgegevens van de patiënt zijn in die omstandigheid beschikbaar en kunnen gemakkelijk worden opgevolgd. Beperkingen zijn de beperkte hoeveelheid weefsel, de moeilijk te bepalen precieze lokalisatie van het weefsel en tot op heden overwegend enkel parafine fixatie technieken.

Aanbevelingen

- De beschikbaarheid vergroten van hersenweefsel van patiënten met vroege MS. Patiënten en hun familieleden, maar ook neurologen en andere behandelende artsen moeten worden gesensibiliseerd voor het belang hiervan. Toestemming tot autopsie zou moeten bespreekbaar gemaakt worden.

- Weefselverwerking moet op gestandaardiseerde wijze plaatsvinden. De in de bestaande hersenbanken uitgewerkte protocollen voor weefselafname moeten zoveel mogelijk worden gevolgd. De procedures van de Nederlandse of Britse MS-Hersenbanken kunnen als voorbeeld dienen.

- Internationale documentatie over beschikbaarheid van weefsel. Hiervoor moet een internationale databank worden aangelegd zodat onderzoekers weten welk weefsel waar te bekomen is. De ECF zou dit kunnen ondersteunen.

- Financieringsmogelijkheden identificeren en beschikbaar stellen aan de hersenbanken en onderzoekers. Het is een algemeen probleem van hersenbanken dat het ter beschikking stellen van weefselmateriaal om ethische redenen niet kan worden gecommercialiseerd, en dat onderzoekssubsidies van gebruikers van hersenbanken de basiskosten voor weefselafname, karakterisering, opslag en weefselverspreiding niet dekken. Er is dus een adequate, permanente financiering nodig, die momenteel gedeeltelijk wordt verstrekt door de nationale MS-verenigingen. Men zou kunnen denken aan aanvullende financieringsbronnen via de ECF, eventueel met donaties van stichtingen en de farmaceutische industrie.

- Verbetering van de protocollen voor het onderzoek van gefixeerde weefsels met behulp van geavanceerde technologieën. Anders gezegd, de nieuwe onderzoeksmogelijkheden kunnen onder bepaalde voorwaarden toch worden toegepast op de oudere fixatietechnieken.

- Informatie over beschikbaar biopsiemateriaal moet via een internationale databank worden verstrekt, analoog als de autopsiedatabank.

Dr. Patrick Vanderdonckt,
AZ Groeninge Kortrijk

Referentie: Vanderdonckt P et al.,Tissue donations for multiple sclerosis research: current state and suggestions for improvement, Brain Communications, Volume 4, Issue 2, 2022, fcac094
https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac094

Polyfarmacie bij Multiple Sclerose

Ondanks het uitgebreide arsenaal aan medicijnen met invloed op het ziekteverloop bij MS (immunomodulerende therapieën), kan MS aanleiding geven tot heel wat symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. Personen die deze symptomen ervaren wensen hier vanzelfsprekend een oplossing voor, en vaak wordt hierbij beroep gedaan op medicijnen die deze klachten moeten onderdrukken (symptomatische therapieën). Aangezien er heel wat verschillende symptomen kunnen voorkomen bij MS, kan dit uitmonden in een situatie waarbij er gelijktijdig een hele reeks medicijnen wordt ingenomen. Onderstaand artikel gaat dieper in op het voorkomen van dergelijk veelvuldig gebruik van medicijnen bij personen met MS.

Inleiding

Polyfarmacie (of polymedicatie) wordt gedefinieerd als het gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen. Dit wordt geassocieerd aan een hoger risico op bijwerkingen, wat de gezondheid uiteraard ongunstig kan beïnvloeden en kan leiden tot meer contacten op spoedgevallendiensten en tot een toegenomen aantal ziekenhuisopnames. In Noord-Amerika gebruikt 10-15% van de volwassenen ouder dan 40 jaar en 30-35% van de 65-plussers minstens vijf medicaties tegelijkertijd. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft polyfarmacie dan ook geïdentificeerd als een van de belangrijkste uitdagingen en bezorgdheden rond de gezondheid van de algemene bevolking.

Personen met MS vertonen om verschillende redenen een hoger risico op polymedicatie. Zo kan MS aanleiding geven tot symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden waardoor getracht wordt ze te verlichten met medicatie. Ook leiden immuunmodulerende producten soms tot bijwerkingen die medicatie vereisen. Tenslotte komen bij MS ook meer andere aandoeningen voor, die op hun beurt leiden tot medicatiegebruik. Alhoewel er zeker een goede reden kan zijn om meerdere geneesmiddelen gelijktijdig te gebruiken is er ook evidentie dat het moeilijk kan zijn om gestarte medicijnen weer te stoppen, ook al is de oorspronkelijke reden van het gebruik soms niet meer van toepassing, of zelfs niet meer gekend. Hierdoor neemt het aantal gebruikte producten met de tijd vaak toe.

De bedoeling van deze studie was een inschatting te maken van het voorkomen van polyfarmacie gedurende één kalenderjaar in een grote cohorte personen met MS.

Studiemethode

Voor deze studie werd gebruik gemaakt van administratieve en medicatiegegevens die in British Columbia in Canada systematisch geregistreerd worden in het reguliere gezondheidszorgsysteem. Het gaat over betalingsgegevens die de dokters-bezoeken en de gestelde diagnoses weergeven, ontslaggegevens uit ziekenhuizen en databanken van voorgeschreven medicatie. De gegevens die in deze studie onderzocht werden hebben betrekking op het jaar 2017.

Polymedicatie werd in deze studie gedefinieerd als de gelijktijdige blootstelling aan minstens vijf geneesmiddelen gedurende meer dan 30 dagen.

Resultaten

De studiecohorte bestond uit 14227 personen met MS, van wie 74,5% vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 55.4 jaar en 4160 personen hadden naast MS minstens ook één andere ziekte. Polymedicatie kwam voor bij 28.1% van de studiedeelnemers. De kans op polymedicatie was hoger voor vrouwen, voor oudere personen en voor personen die naast MS minstens drie andere ziekten hadden.

Binnen de groep bij wie polyfarmacie werd vastgesteld was er op jaarbasis een blootstelling aan polyfarmacie gedurende een mediane duur van 273 dagen. Dit betekent dat de helft van de personen met polyfarmacie minstens 273 dagen (3/4 van het jaar) aan polymedicatie deden. 64.6% gebruikte verschillende medicijnen tegelijkertijd gedurende meer dan 180 dagen (de helft van het jaar). Binnen de volledige MS-populatie gebruikte 5% (716/14227) zelfs meer dan tien medicijnen gelijktijdig gedurende meer dan 30 dagen.

De meest gebruikte medicijnen waren antidepressiva, anti-epileptica, producten tegen maagzweren en gastro-oesofageale reflux, cholesterolverlagende producten en spierontspanners. Bij de personen met polyfarmacie maakte 43.3% ook gebruik van opioïden (morfine-analogen), in tegensteling tot 14.9% bij personen bij wie er geen sprake was van polyfarmacie.

Besluit

Aangezien deze studie zich baseert op reëel geregistreerde gegevens, geeft deze een goed beeld van het medicatiegebruik bij personen met MS. De studie besluit dat polyfarmacie frequent voorkomt bij MS.

Prof. dr. Bénédicte Dubois,
KU Leuven - UZ Leuven

Referentie: Chertcoff A. et al. MS Journal 2023; 29:107-118

At Ipsen we work with patients, for patients

Together, we deliver better access to information and innovation to improve lives

Our focus is on enabling patients suffering from debilitating and degenerative neurological disorders to take back control of their lives [1]

Our long-term commitment to advancing neuroscience and toxins research is evidenced by over 25 years of clinical experience

We work with more than 220 patient organizations worldwide across our three therapeutic areas

THE academy

Discover Ipsen Academy on our platform that provides up-to-date information, services for patients

1 - Ipsen Neurosciences https://www.ipsen.com/therapeutic-areas/neuroscience/

ALLSC-BE-000052 - Feb 2023

IPSEN Innovation for patient care