

Cerebrospinal venös insufficiens som orsak till MS har svagt stöd

Inte rimligt att nu erbjuda ballongvidgande behandling

DAVID BERGQVIST, professor emeritus
david.bergqvist@surgsci.uu.se
ANDERS WANHAINEN, docent, överläkare, ordförande i Svensk förening för kärlkirurgi; båda

institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, och kärlkirurgiska sektionen, VO kirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Multipel skleros (MS) är en kronisk neurologisk sjukdom, där etiologin fortfarande är oklar och där förloppet ofta i hög grad påverkar patienters och närståendes livskvalitet. MS progredierar oftast långsamt men kan karakteriseras av ett fluktuerande förlopp med perioder av skov och remission. På senare år har en ny teori för uppkomsten av MS diskuterats, nämligen att det föreligger en kronisk cerebrospinal venös insufficiens (chronic cerebrospinal venous insufficiency, CCSVI). Denna teori har lanserats av professor Paulo Zamboni från Ferrara i Italien, och han själv och andra har mot denna bakgrund föreslagit och beskrivit god effekt av åtgärder riktade mot CCSVI, oftast i form av ballongvidgning av förträngt avflöde, eventuellt i kombination med stentning.

Fallrapporter och patientvittnesmål har delvis varit entusiastiska, och naturligt nog har detta lett till ett stort intresse och öppnat för kontroversiella åsikter och inte minst ett lättförståeligt hopp hos patientgruppen med MS. Sålunda har patienter rapporterat god effekt av ballongvidgning, som kan erhållas på privat basis i exempelvis Polen [1], och hittills har minst 30 svenska MS-patienter själva bekostat och fått sådan behandling. Hos docent Zivadinov i Buffalo, New York, står mer än 8 000 patienter på väntelista! Optimism blandad med skepsis och avståndstagande har polariserat debatten.

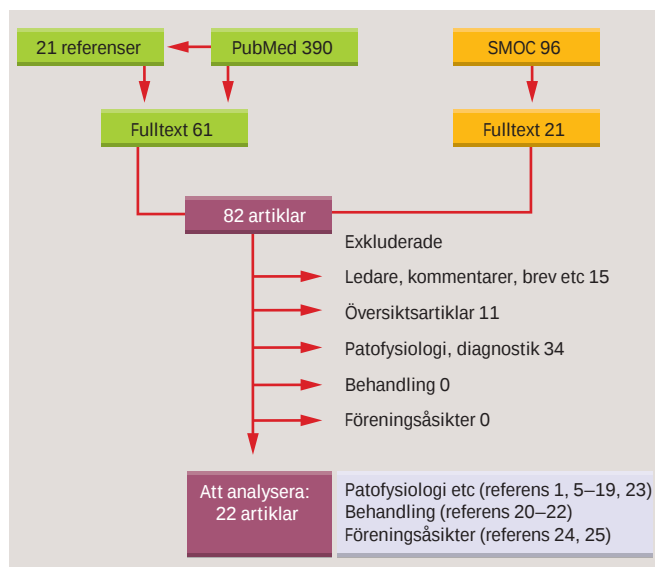
Svensk förening för kärlkirurgi har av patientföreningar och enskilda MS-patienter fått frågan om hur vi ser på CCSVI. Föreningen har därför funnit det angeläget att kritiskt och systematiskt granska den litteratur som behandlar relationen mellan CCSVI och MS samt analysera de studier som inriktat sin behandling mot åtgärdande av CCSVI. I denna artikel sammanfattas vår utredning. En fullständig rapport finns publicerad på föreningens webbplats <www.karlkirurgi.se>.

Litteratursökning

Litteratursökning har gjorts i databasen PubMed (Medline) till och med 2010. »Multiple sclerosis« har kombinerats med »venous disease«, »venous insufficiency«, »venous anatomy« (390 artiklar). Dessutom har referenslistor från relevanta arbeten granskats (22 artiklar) liksom litteraturlista från Svenska MS/CCSVI-föreningen (SMOC) (96 artiklar). De 82 studier som utifrån titel eller abstrakt har bedömts relevanta, dvs behandlar MS som en kärlsjukdom och inriktar behandlingen mot kärlförändringar, har granskats i fulltext och sammanfattas i det följande. Figur 1 visar sökstrategin.

Patologi och patofysiologi

Sedan tidigt 1900-tal har engagemang av venoler i MS-plack



Figur 1. Sökstrategi och utfall i form av granskade artiklar.

beskrivits, liksom förekomst av perifilebit och inflammatoriska infiltrat runt venoler [2] med venös stas och ökad venslingrighet [3, 4]. Hypoxiska skador [5, 6] och endotelcellsseparation med läckage [7] av bla erythrocyter skulle kunna förklara iakttagna hemosiderininlagringar [8–10]. Att järninlagringar skulle vara specifika för MS har också ifrågasatts [11].

En rad publikationer från Zambonis grupp har fokuserat på kronisk cerebrospinal venös insufficiens som orsak till MS. Utgångspunkten var observationer av likheter mellan MS och kronisk venös insufficiens i nedre extremiteterna, bla inflammatoriska förändringar, perivenös järn deposition och perikapillär fibrinkuff [12–14]. Ett flertal studier har därefter varit inriktade på CCSVI och MS. Delvis samma patientmate-

■ sammanfattat

Kronisk cerebrospinal venös insufficiens (CCSVI) har nyligen lanserats som en hypotes för att förklara etiologin bakom MS.

Fallrapporter och patientvittnesmål om åtgärder riktade mot CCSVI, i form av ballongvidgning av förträngt avflöde, har delvis varit entusiastiska och har lett till stort intresse och inte minst ett lättförståeligt hopp hos pa-

tientgruppen med MS.

Vi presenterar här en systematisk granskning av den litteratur som behandlar relationen mellan CCSVI och MS samt analyserar de studier som inriktat sin behandling mot åtgärdande av CCSVI.

Evidensen är för närvarande mycket mager, och det är inte rimligt att utanför korrekt upplagda studier erbjuda denna behandling.

rial förekommer i flera publikationer, och detta är inte alltid lätt att upptäcka.

I en fall-kontrollstudie påvisades reflux med transkranieell duplex i åtminstone en djup cerebral ven (Rosenthals ven, Galenos ven, vena cerebri interna) i relation till MS-lesioner, vilket aldrig sågs hos kontrollpatienter [15]. Den venösa kollateral-cirkulationen och det venösa avflödet cerebrospinalt är utomordentligt komplext [16, 17], vilket medför en mycket stor kollateralpotential om stenoser och ocklusioner skulle inträffa.

I nästa fall-kontrollstudie undersöktes olika ultraljudsparametrar: 1) flödesriktning i v jugularis interna och v vertebralis, 2) flödesriktning i djupa cerebrala vener, 3) proximal stenosis i v jugularis interna, 4) flöde i v jugularis interna och/eller v vertebralis, 5) postural kontroll av cerebralt venöst avflöde [16]. Om ≥ 2 av parametrarna var patologiska, något som aldrig sågs hos kontrollpatienter, var diagnosen MS klar.

I ytterligare en fall-kontrollstudie kunde man hos patienter med positiva ultraljudskriterier påvisa multipla extrakraniella venösa stenoser med selektiv venografi av v azygos och v jugularis interna [18]. I studien ställs två rimliga frågor: Påverkas det kliniska förloppet av den cerebrospinala venösa insufficiensen och är den venösa stenosen orsak till MS eller en konsekvens av sjukdomen?

I en MR-studie fann man signifikant högre järnkonzentration i talamus, globus pallidus och hippocampus vid högre grad av positiva ultraljudskriterier för MS [19]. Järnkonzentrationen var vidare korrelerad med längre sjukdomsduration, ökad symtomgrad och minskad hjärnvolymer.

Zamboni har sammanfattat sina fynd i flera artiklar, där framför allt två ger goda översikter [20, 21]. Han poängterar här hur den abnorma venösa refluxen är typisk för MS och inte har återfunnits vid andra neurodegenerativa sjukdomar med järninlagring, såsom Parkinsons sjukdom, morbus Alzheimer och amyotrofisk lateralskleros. Med utgångspunkt från Zambonis hypotes om kronisk cerebrospinal venös insufficiens som primär händelse i MS-utvecklingen har flera forskargrupper angripit detta problem och ansett sig kunna verifiera ett samband [22, 23].

I en fall-kontrollstudie från Umeå utfördes MR-undersökning utan påvisbara skillnader avseende flödesdynamik i blod och cerebrospinalvätska [24], och man drog slutsatsen att om CCSVI ingår i MS-bilden är sambandet svagare än vad som föreslagits av Zamboni, och det finns tills vidare inget stöd för endovaskulär behandling. I ytterligare studier har man påvisat att venösa anomalier är relativt vanliga och förekommer i likartad utsträckning hos MS-patienter och friska individer [25-27] samt att venös stenosis sannolikt är ett sekundärt fenomen, som uppkommer sent i sjukdomsförloppet vid MS [28].

I en kritisk översikt från ett flertal neurologer från såväl Nordamerika som Europa [29] pekar man på en rad faktorer som inte stämmer med hypotesen om venös insufficiens: immunologi, omgivningsfaktorer, debutålder i förhållande till utveckling av den venösa insufficiensen, rikliga venokollateralsystem och det faktum att radikal halsdissektion vid cancer inte ger motsvarande cerebrala förändringar. Man är också kritisk till Zambonis ultraljudsteknik och skeptisk till den utomordentligt höga diagnostiska träffsäkerhet hans kriterier ger.

Endovaskulär behandling

Mot bakgrund av påvisad venös patologi har Zambonis grupp föreslagit endovaskulär behandling av extracerebrala venösa stenoser [30]. 65 konsekutiva patienter behandlades med per-

kutan transluminal angioplastik (PTA) som dagkirurgiskt ingrepp i lokalbedövning. Efter 18 månaders uppföljningstid sågs i 96 procent av fallen primärt öppetstående v azygos och i 53 procent primärt öppetstående v jugularis interna.

Restenosrisken var högst nio månader efter ingreppet. Andelen recidivfria patienter ökade från 27 till 50 procent ($P < 0,001$). Speciellt gruppen med skov/remission förbättrades signifikant avseende ett funktionellt MS-mått och olika livskvalitetsmått. Man avslutar med orden »the results of this pilot study warrant a subsequent randomized control study«.

31 patienter (sannolikt från förra studien) som behandlades med ballongdilatation uppvisade signifikant förbättring efter tolv månader avseende trötthet [31]. Två skalor användes: Fatigue severity scale och Modified fatigue impact scale. Sex minuters gångtest var signifikant förbättrat efter en månad, men resultaten efter tolv månader anges inte. Zamboni kallar sin endovaskulära dilatationsteknik för »the liberation procedure« [21].

Från Simkas grupp i Polen finns en rapport om endovaskulär behandling av 331 MS-patienter med CCSVI [32], som är helt inriktad på tekniska resultat. 192 ballongdilatationer utfördes, och stentning av minst en ven gjordes i 152 fall. I två av dessa senare fall ockluderade stenten och i ett fick man öppna v femoralis för att extrahera dilatationsballongen (1,5 procent allvarliga komplikationer). I 6,8 procent av fallen sågs mindre allvarliga komplikationer. Några resultat i fråga om MS-sjukdomen redovisas inte.

Tekniken började användas av bl a Michael Dake, känd endovaskulär interventionist i Stanford, men efter ett dödsfall och en stentvandring till hjärtat, som krävde operation, slutade man använda tekniken i väntan på randomiserade studier [33].

Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) har också kritiskt kommenterat Zambonis teori [34], där en viktig punkt är frånvaron av tryckgradient, vilket motsäger att eventuella stenoser och obstruktioner har hemodynamisk betydelse. CIRSE anser till och med att PTA-resultaten kan tillskrivas en placeboeffekt. MS-sjukdomens spontanförlopp med remissioner och skov gör att inget annat än en randomiserad, kontrollerad studie är att förordas.

Även Society of Interventional Radiology (SIR) med stöd från Canadian Interventional Radiological Society har uttalat sig [35]. Man sammanfattar sina åsikter i fem punkter: 1) Det föreligger ett stort behov av mer effektiv behandling av MS-patienter. 2) MS-patienter tillhör en vulnerabel patientgrupp, där säkerhet är ett primärt intresse när nya behandlingsmetoder införs. 3) Publicerad litteratur anses vara inkonklusiv med avseende på om CCSVI är en kliniskt viktig faktor när det gäller uppkomst av och/eller utveckling av MS och om PTA med eller utan stent är kliniskt effektiv. 4) Interventionella radiologer borde ha ideal kompetens att med största möjliga effektivitet och säkerhet behandla MS endovaskulärt (om interventionell MS-terapi visar sig effektiv). 5) SIR ger starkt stöd åt högkvalitativ klinisk forskning och arbetar aktivt för att initiera och utföra de studier som behövs.

Konklusion

Evidensen för cerebrospinal venös insufficiens som orsak till MS och för att sjukdomen framgångsrikt kan behandlas med endovaskulär teknik är mycket svag. Underlaget är så pass bristfälligt att det inte är rimligt att utanför korrekt upplagda studier erbjuda patienter denna behandling. Med tanke på det stora intresset som CCSVI som orsak till MS rönt och med den potentiella endovaskulära behandlingsmetoden som föresla-

gits förefaller emellertid den enda rimliga slutsatsen vara att genomföra en randomiserad studie med blindad utvärdering.

Det är inte etiskt försvarbart att ge patienter förhoppningar om potentiella möjligheter till bot, inte heller att undanhålla patienter en behandlingsmetod om den är effektiv. Det är vidare inte etiskt försvarbart att som nu utsätta en del patienter för denna behandling till höga kostnader trots att dess eventuella effektivitet inte är dokumenterad. Uppläggningsen av en sådan studie är inte helt enkel, framför allt med tanke på hur kontrollpatienterna ska behandlas. Studiens storlek och studieprotokollet måste fastställas, samarbete med neurologisk expertis måste etableras och finansieringsfrågan måste lösas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Brännström I. Polsk operation gav livskvalité. Norrländska Socialdemokraten. 16 sept 2010.
3. Putnam T, Adler A. Vascular architecture of the lesions of multiple sclerosis. *Arch Neurol Psych.* 1937; 38:1-13.
6. Lassmann H. Hypoxia-like tissue injury as a component of multiple sclerosis lesions. *J Neurol Sci.* 2003;206(2):187-91.
7. Talbot DG. Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2008;70(6): 1112-7.
9. Craelius W, Migdal MW, Luessenhop CP, Sugar A, Mihalakis I. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch Pathol Lab Med.* 1982;106(8):397-9.
11. Walton JC, Kaufmann JC. Iron deposits and multiple sclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(9): 755-6.
12. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med.* 2006;99(11):589-93.
18. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(4):392-9.
19. Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol.* 2010;29(2):158-75.
20. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(12): 1867-78.
21. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Mascoli F, Dall'Ara S, et al. Rationale and preliminary results of multiple sclerosis, the liberation procedure. In: Greenhalgh R, editor. *Vascular and endovascular controversies update.* London: Biba; 2009. p. 71-9.
24. Sundström P, Wählin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol.* 2010;68(2):255-9.
25. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68(2):173-83.
26. Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, et al. No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(4): 429-35.
28. Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib RH, Fawaz A, Salame J, et al. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(11):1341-8.
30. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giansini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2009;50(6):1348-58. e1-3.
31. Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, Manfredini F, Basaglia N, Salvi F, et al. Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study. *Int Angiol.* 2010;29(2):176-82.
32. Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, Hartel M, Swierad M, Piegza J, et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe? *Phlebology.* 2010;25(6):286-95.
33. Samson K. Experimental multiple sclerosis vascular shunting procedure halted at Stanford. *Ann Neurol.* 2010;67:A13-A15.
34. Reekers JA, Lee MJ, Belli AM, Barkhof F. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe commentary on the treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(1): 1-2.
35. Vedantham S, Benenati JF, Kundu S, Black CM, Murphy KJ, Cardella JF. Interventional endovascular management of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a position statement by the Society of Interventional Radiology, endorsed by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(9): 1335-7.