

## Om sambandet mellan CCSVI och MS

En italiensk forskargrupp med prof Zamboni från Ferrara i spetsen, har i publikationer visat att en kombination av förändringar av det venösa avflödet (bakåtlöde, minskat flöde, ändrat flöde) alltid förekommer hos människor med MS, men aldrig hos människor som inte har MS.<sup>9, 10</sup> Dessa avvikelser kallas kronisk cerebro-spinal venös insufficiens (CCSVI), och kombinationen av MS och CCSVI kallas MS-CCSVI. En ny hypotes har formulerats som innebär att det venösa bakåtlödet leder till järninlagring i det centrala nervsystemet, vilket de menar kan utlösa en autoimmun process.<sup>5</sup> Den italienska forskargruppen har också publicerat en studie där en grupp patienter med MS har opererats interventionellt med syfte att förbättra det venösa avflödet.<sup>8</sup> Resultaten från denna forskargrupp har kritiserats för allvarliga brister i vetenskapliga metoder.<sup>1, 2</sup>

På flera håll, t ex i Polen och Indien, erbjuder kliniker – mot betalning - ballongdilatering och stentning av främst den inre halsvenen (vena jugularis interna) och vena azygos. Dessa behandlingsmetoder och den nya MS-teorin har haft ett kraftigt genomslag i media. På internet bildades flera hemsidor och diskussionsgrupper på detta tema. Enligt Google Trends har dock intresset för CCSVI falnat betydligt under 2011-12. Många patienter har via Facebook och andra forum rapporterat om upplevd förbättring efter ingreppen.

Ingreppen är inte riskfria. Redan 2010 rapporterades ett dödsfall pga hjärnblödning i samband med blodförtunnande behandling efter stentning och ett fall där akut hjärtkirurgi krävdes pga ett stent som lossnat. Det finns inga resultat från randomiserade kontrollerade studier.

Den nya teorin är som MS-hypotes svår att acceptera av flera skäl. I en systematisk genomgång av kriterier för kausalitet uppfyllde CCSVI inget av dessa vad MS beträffar.<sup>1</sup>

Under 2010-11 publicerades mindre studier från andra forskargrupper som har testat den nya teorin, men ingen av dessa fann resultat som stöder densamma.<sup>3, 6, 7</sup> Därefter har två större studier publicerats som studerat förekomsten av CCSVI vid MS (RRMS och progressiv MS, PMS) inkl clinically isolated syndrome (CIS) och andra neurologiska sjukdomar (OND).

	Prevalens av CCSVI				
	CIS	RRMS	PMS	OND	Friska kontroller
Patti <sup>4</sup>	10% (2/20)	19% (28/148)	30%	5.0% (2/40)	6.4% (11/172)
Zivadinov <sup>11</sup>	38% (8/21)	49% (94/191)	70% (64/92)	42% (11/26)	23% (37/163)

I studien av Patti et al redovisades också förekomsten av CCSVI hos de med kort (<median) sjukdomsduration: 13% (10/79), respektive lång sjukdomsduration: 26% (18/69). I båda

studierna dras slutsatsen att resultaten talar mot ett orsakssamband där CCSVI skulle orsaka MS. Istället stöder resultaten att MS orsakar CCSVI eftersom förekomsten av CCSVI ökar med sjukdomsdurationen och grad av funktionsnedsättning.

På ECTRIMS oktober 2012 presenterades bl a följande studier:

En italiensk studie (Ghezzi et al) där 462 MS-patienter som genomgått endovaskulär CCSVI behandling följts upp efter i genomsnitt 30 veckor. Neurologisk funktionsbedömning var oförändrad efter behandlingen (medel EDSS innan 4.9, efter 5.2). Drygt tre procent drabbades av allvarliga biverkningar. Höga förväntningar av behandlingen ledandes till en tydlig placeboeffekt antogs vara viktigaste förklaringen till att merparten av de behandlade rapporterade en upplevd förbättring, t ex avseende trötthet.

En amerikansk studie jämförde resultat av undersökning med avseende på CCSVI hos patienter som inte hade druckit vätska på 12 timmar. Av sju patienter som uppfyllde kriterier för CCSVI så uppfyllde fem (71%) inte kriterierna efter att de druckit 1.5 liter Gatorade. D v s associationen till MS som setts i tidigare studier skulle delvis kunna bero på att denna patientgrupp druckit mindre vätska innan undersökning, t ex pga blåsdysfunktion.

På konferensen presenterades också den i särklass största studien av sambandet mellan CCSVI och MS. Studien (CoSMo) gjordes vid 35 centra i Italien och omfattade ultraljudsundersökningar av 1165 personer med MS (839 RR, 159 SP, 63 PP, 104 CIS), 376 friska kontroller och 226 personer med annan neurologisk sjukdom. Alla personer undersöktes lokalt, tolkning av resultatet gjordes dels av undersökaren men även centralt (blindat, max tre tolkningar vid oenighet). Förekomsten av CCSVI var 3.3% hos personer med MS (CIS 0%, RR 3.5%, SP 3.8%, PP 4.8%), 2.1% hos friska, samt 3.1% hos personer med annan neurologisk sjukdom. Dessa skillnader var inte statistiskt signifikanta. Däremot sågs signifikanta skillnader mellan olika centra och undersökare. Prof Comi som presenterade data drog slutsatsen att det inte finns någon association mellan CCSVI och MS eller annan neurologisk sjukdom.

### **SMSS bedömning är att:**

- Data från forskargruppen i Ferrara har inte hållit för vetenskaplig granskning.
- Det finns nu tydligt vetenskapligt stöd för att CCSVI inte orsakar MS. Den hittills största undersökande studien kan inte påvisa något samband mellan MS och CCSVI.
- Flera centra kommer fortsätta att konstatera CCSVI vid MS och erbjuda kärllirurgisk/interventionell behandling. Sådan behandling är förenad med risk för allvarliga biverkningar och vetenskapligt stöd för behandlingseffekt saknas.



## **Referenser:**

- 1 B. A. Bagert, E. Marder, and O. Stuve, 'Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis', *Arch Neurol*, 68 (2011), 1379-84.
- 2 C. Baracchini, J. M. Valdueza, M. Del Sette, G. Baltgaile, E. Bartels, N. M. Bornstein, J. Klingelhofer, C. Molina, K. Niederkorn, M. Siebler, M. Sturzenegger, B. E. Ringelstein, D. Russell, and L. Csiba, 'Ccsvi and Ms: A Statement from the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics', *J Neurol* (2012).
- 3 F. Doepp, F. Paul, J. M. Valdueza, K. Schmierer, and S. J. Schreiber, 'No Cerebrocervical Venous Congestion in Patients with Multiple Sclerosis', *Ann Neurol*, 68, 173-83.
- 4 F. Patti, A. Nicoletti, C. Leone, S. Messina, E. D'Amico, S. Lo Fermo, V. Paradisi, E. Bruno, G. Quattrocchi, P. Veroux, L. Di Pino, L. Costanzo, and M. Zappia, 'Multiple Sclerosis and Ccsvi: A Population-Based Case Control Study', *PLoS One*, 7 (2012), e41227.
- 5 A. V. Singh, and P. Zamboni, 'Anomalous Venous Blood Flow and Iron Deposition in Multiple Sclerosis', *J Cereb Blood Flow Metab*, 29 (2009), 1867-78.
- 6 P. Sundstrom, A. Wahlin, K. Ambarki, R. Birgander, A. Eklund, and J. Malm, 'Venous and Cerebrospinal Fluid Flow in Multiple Sclerosis: A Case-Control Study', *Ann Neurol*, 68, 255-9.
- 7 M. P. Wattjes, B. W. van Oosten, W. L. de Graaf, A. Seewann, J. C. Bot, R. van den Berg, B. M. Uitdehaag, C. H. Polman, and F. Barkhof, 'No Association of Abnormal Cranial Venous Drainage with Multiple Sclerosis: A Magnetic Resonance Venography and Flow-Quantification Study', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 (2011), 429-35.
- 8 P. Zamboni, R. Galeotti, E. Menegatti, A. M. Malagoni, S. Giancesini, I. Bartolomei, F. Mascoli, and F. Salvi, 'A Prospective Open-Label Study of Endovascular Treatment of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency', *J Vasc Surg*, 50 (2009), 1348-58 e1-3.
- 9 P. Zamboni, R. Galeotti, E. Menegatti, A. M. Malagoni, G. Tacconi, S. Dall'Ara, I. Bartolomei, and F. Salvi, 'Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Patients with Multiple Sclerosis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80 (2009), 392-9.
- 10 P. Zamboni, E. Menegatti, R. Galeotti, A. M. Malagoni, G. Tacconi, S. Dall'Ara, I. Bartolomei, and F. Salvi, 'The Value of Cerebral Doppler Venous Haemodynamics in the Assessment of Multiple Sclerosis', *J Neurol Sci*, 282 (2009), 21-7.
- 11 R. Zivadinov, K. Marr, G. Cutter, M. Ramanathan, R. H. Benedict, C. Kennedy, M. Elfadil, A. E. Yeh, J. Reuther, C. Brooks, K. Hunt, M. Andrews, E. Carl, M. G. Dwyer, D. Hojnacki, and B. Weinstock-Guttman, 'Prevalence, Sensitivity, and Specificity of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Ms', *Neurology*, 77 (2011), 138-44.