

## Multipele sclerose een vaataandoening?

**Bron 1:** Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;282:21-7.

**Bron 2:** Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;50:1348-58.

**Door:** mw. dr. S.C. Tromp, dhr. dr. S.T.F.M. Frequin, dhr. dr. E.L.J. Hoogervorst, neurologen, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein en Utrecht.

### Bron 1

**Achtergrond:** Er is nooit een goede verklaring gevonden voor de ijzerdeposities in de witte stof en de diepe grijze stof bij multipele sclerose (MS). Deze zijn mogelijk gerelateerd aan afwijkingen in de cerebrale afvoer van bloed door de venen, maar dit is nooit eerder onderzocht.

**Methoden:** Uit een cohort van 320 mensen werden, na toepassing van de exclusiecriteria, 109 MS-patiënten en 177 controles geselecteerd. De controles bestonden uit gezonde individuen met vergelijkbare leeftijd en geslacht, gezonde personen van oudere leeftijd en patiënten met andere neurologische aandoeningen. Zij ondergingen geblindeerd een transcraïeel en extracraïeel kleurendoppler ultrageluidsonderzoek, gericht op het onderzoeken van 5 parameters, die gerelateerd zijn aan de hemodynamiek van de cerebrale veneuze afvoer.

**Resultaten:** In totaal werden 1.430 ultrageluidsparemeters geanalyseerd. Bij de controles waren 861 paremeters normaal en 24 afwijkend, terwijl bij de MS-patiënten 288 paremeters normaal waren en 257 afwijkend. Elk van de paremeters had een hoge sensitiviteit en specificiteit, als deze vergeleken werd met de gereviseerde McDonald-criteria als gouden standaard voor de diagnose MS. Het vinden van 2 of meer afwijkende paremeters, hetgeen nooit voorkwam bij de controles, overlapte echter perfect met de diagnose MS (sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde, allen 100%).

### Bron 2

**Achtergrond:** Chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI) is een combinatie van stenosen van de belangrijkste extracraïële venen, zoals de vena (V.) jugularis interna of V. azygos, met het ontwikkelen van collateralen en een insufficiënte bloedafvoer. CCSVI is sterk geassocieerd met MS. In deze studie wordt de veiligheid onderzocht van de endo-

vasculaire behandeling van CCSVI en de invloed daarvan op de klinische uitkomst.

**Methoden:** Vijfenzestig opeenvolgende patiënten met CCSVI, onderverdeeld op basis van het type MS in 35 patiënten met relapsing remitting (RR)-MS, 20 met secundaire progressieve (SP)-MS en 10 met primaire progressieve (PP)-MS, ondergingen percutane transluminale angioplastiek (PTA). De gemiddelde follow-up was 18 maanden. De vasculaire uitkomstmaten waren postoperatieve complicaties, veneuze druk en het risico op re-stenose. Neurologische uitkomstmaten waren de cognitieve en motorische functies, het ontstaan van nieuwe recidieven van MS, het ontstaan van nieuwe met gadolium aankleurende MS-laesies op MRI en de kwaliteit van leven.

**Resultaten:** De poliklinische, endovasculaire behandeling van CCSVI was goed uitvoerbaar, met verwaarloosbare complicaties. De postoperatieve veneuze druk was significant lager in zowel de V. jugularis als de V. azygos. Het risico op re-stenose was hoger in de V. jugularis dan in de V. azygos. De endovasculaire behandeling verbeterde de klinische uitkomstmaten, vooral in de RR-groep: het percentage recidiefvrije patiënten verbeterde van 27% pre- naar 50% postoperatief en het percentage met aankleurende MRI-laesies daalde van 50% naar 12%. De fysieke en mentale kwaliteit van leven verbeterde vooral in de RR-MS-groep, iets minder in de PP-MS-groep en in nog mindere mate in de groep met SP-MS-patiënten.

**Conclusies:** PTA van veneuze stenosen bij patiënten met CCSVI is veilig en beïnvloedt vooral bij RR-MS-patiënten het klinische beloop positief. Re-stenose komt in de V. jugularis vaak voor, maar weinig in de V. azygos. De resultaten van deze pilotstudie vragen om een gerandomiseerde vervolgstudie.

### Commentaar:

Sinds professor Zamboni, directeur van het Vascular Diseases Center in Ferrara, Italië en echtgenoot van een MS-patiënte, de eerste resultaten publiceerde over de relatie tussen CCSVI en MS, staan de internetfora van de MS-patiëntenverenigingen hier wereldwijd bol van. De veelbelovende resultaten doen ook Nederlandse patiënten naar bijvoorbeeld Polen gaan, om zich te laten onderzoeken en behandelen. Maar is dat terecht?

Wat is allereerst het achterliggende idee? Veneuze afvoerbelemmering zorgt voor stase van het bloed, met als gevolg het uittreden van stoffen uit de vaten, zoals ijzer, waardoor ontstekingsreacties in gang worden gezet. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de typische afwijkingen bij MS gelokaliseerd zijn rond de venen, dus daar zit wat in. De bevindingen van Zamboni en collega's zijn echter

wel heel zwart-wit: bij 100% van de MS patiënten zijn 2 of meer van de 5 ultrageluidsparemeters afwijkend, terwijl dit in de controlegroep absoluut niet voorkomt. Een sensitiviteit en specificiteit van 100%; zo zwart-wit is het in de geneeskunde (bijna) nooit. Daarna toonde beeldvorming stenosen of stricturen aan van verschillende venen, met name van de V. jugularis interna of de V. azygos. Vervolgens zijn die stenosen bij 65 patiënten met behulp van endovasculaire ingrepen behandeld, waarna een betere kwaliteit van leven en minder relapsen het resultaat waren. Zamboni heeft deze behandeling zelf de naam 'liberation treatment' gegeven. De beperkingen van dit laatste onderzoek zijn echter duidelijk en worden door de auteurs zelf ook onder ogen gezien: het was niet geblindeerd, er was geen controlegroep en iedere patiënt gebruikte naast de endovasculaire behandeling zijn/haar eigen medicatie.

Ondertussen verschijnen sporadisch berichten van onafhankelijke klinieken met resultaten. In New York werd bij 55% van 256 MS-patiënten en bij 26% van de controles veneuze stenosen gevonden. Minder zwart-wit dus. Het VU medisch centrum heeft 20 MS-patiënten en 20 controles met magnetische resonantie venografie (MRV) onderzocht en vond geen verschillen in het vóórkomen van veneu-

ze afwijkingen. In het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein wordt op dit moment ultrageluids-onderzoek gedaan om te zien in hoeverre de resultaten van Zamboni gereproduceerd kunnen worden.

Ondanks de kritiek op de studies en de noodzaak tot verder onderzoek, zijn ondertussen verschillende centra, vaak onder druk van (en betaling door) patiënten, begonnen met endovasculaire behandelingen, zonder dit in gecontroleerd studieverband te doen. In Stanford, Californië, is men daarmee gestopt, nadat eerst een 51-jarige patiënte was overleden aan een ponsbloeding door de antistolling vanwege een stentplaatsing, en vervolgens bij een andere patiënt een openhartoperatie nodig was om een stent te verwijderen die vanuit de V. jugularis naar het rechteratrium was gemigreerd. De roep om een gecontroleerde/gerandomiseerde studie om de veiligheid en effectiviteit van de procedures beter te onderzoeken, wordt hiermee alleen maar groter. Maar de roep van patiënten die dagelijks met hun chronische ziekte geconfronteerd worden en niet nog een paar jaar willen wachten op een voor hen hoopvolle behandeling is ook groot. Als het aan hen ligt, zullen de neurologen die zich met MS bezighouden, in korte tijd moeten veranderen in vasculair neurologen.