

Onderwerp:	De behandeling van Multiple Sclerose (MS) met (veronderstelde) chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI) met veneuze angioplastiek voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk
Samenvatting:	Aan veneuze angioplastiek als behandeling van MS ligt het begrip CCSVI ten grondslag. Het begrip CCSVI, al of niet als veronderstelde oorzaak van MS, heeft geen algemene ingang gevonden. Er zijn geen bewijzen gevonden voor de effectiviteit van de behandelingsmethode die daarop is gebaseerd, te weten angioplastiek (ballondilatatie, dotteren) van de afvoerende vaten van hersenen en ruggemerg.
Soort uitspraak:	AaZ = Adviesaanvraag Zvw
Datum:	23 mei 2011
Uitgebracht aan:	SKGZ
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg

Onderstaand de volledige uitspraak

Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van veneuze angioplastiek als behandeling van (veronderstelde) chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI) bij Multiple Sclerose (MS), uitgevoerd in Emsland (Duitsland).

Vooraf merkt het College op dat de adviestaak van het College beperkt is tot de vraag of een verzekerde aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het College kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Het geschil

In geschil is de vergoeding van veneuze angioplastiek als behandeling van (veronderstelde) CCSVI bij MS. De behandelend huisarts heeft bij verzoeker afwijkingen gevonden in het veneuze systeem hoofdhals. Verzoeker heeft ook MS. Na verwijzing door de huisarts werd door de behandelend specialist ontdekt dat bij verzoeker sprake was van vernauwde aderen in zijn hals/hoofd (CCSVI). Verzoeker stelt zich op het standpunt dat angioplastiek de gangbare behandeling is voor deze aandoening en dat de omstandigheid dat verzoeker MS heeft niet relevant is in het kader van de vergoedingsvraag. Verweerder stelt zich op het standpunt dat de behandeling van CCSVI bij MS door middel van veneuze angioplastiek niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Wet en regelgeving

In dit advies zijn de volgende bepalingen van belang.

Zorgverzekeringswet en Besluit zorgverzekering

Artikel 10, onder a Zorgverzekeringswet. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (hierna: Besluit Zv).

Artikel 2.1, eerste lid Besluit Zv regelt dat de zorg en overige diensten, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet de vormen van zorg of diensten omvatten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15.

Artikel 2.4 Besluit Zv bepaalt dat geneeskundige zorg zorg omvat zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden.

Artikel 2.1, tweede lid Besluit Zv bepaalt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk.

Polisvoorwaarden

Deze regelgeving is correct weergegeven in de De Friesland Basisverzekering Noord-Nederland Polis (artikels 2 en 16).

Stand wetenschap en praktijk

De behandeling van (veronderstelde) CCSVI bij MS door middel van veneuze angioplastiek kan slechts worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie indien het voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

Werkwijze College

Het College volgt, ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, de principes van evidence based medicine (EBM).

De methode van EBM integreert de medische praktijk en wetenschappelijke inzichten.

De methode houdt rekening met internationale literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gepubliceerde expert-opinies.

Evidence based wil niet zeggen dat voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Bij de beoordeling worden ook zachte eindpunten, zoals bijvoorbeeld kwaliteit van leven en patiënttevredenheid betrokken.

Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence") waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Uiteindelijk neemt het College een standpunt in over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beoordeling medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn met een zo hoog mogelijke bewijskracht.

Het College kan van dit vereiste afwijken, maar motiveert in dat geval waarom genoeg wordt genomen met bewijs van een lager niveau.

Alleen als de te beoordelen interventie gelijkwaardig is aan, of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, concludeert het College dat er sprake is van zorg conform het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het College beoordeelt of een interventie voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk, verwijst het College naar zijn rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. (CVZ 2007, 254).

Medische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het College dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur.

De medisch adviseur heeft onderzoek gedaan naar de stand van de wetenschap en praktijk van behandeling van (veronderstelde) CCSVI bij MS door middel van veneuze angioplastiek. Het volledige rapport is bijgevoegd. Onderstaand treft u een korte samenvatting en de conclusie aan.

Aan veneuze angioplastiek als behandeling van MS ligt het begrip CCSVI ten grondslag. Het begrip CCSVI, al of niet als veronderstelde oorzaak van MS heeft geen algemene ingang gevonden. Er zijn geen bewijzen gevonden voor de effectiviteit van de behandelingsmethode die daarop is gebaseerd, te weten angioplastiek (ballondilatatie, dotteren) van de afvoerende vaten van hersenen en ruggemerg.

De behandeling van MS (met veronderstelde CCSVI) met veneuze angioplastiek voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Opgemerkt zij overigens, dat de stelling dat de CCSVI-behandeling onafhankelijk gezien kan worden van de MS, onjuist is.

Juridische beoordeling

Het College heeft kennisgenomen van de stukken. Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering en het advies van de medisch adviseur, is het College van oordeel dat verzoeker niet in aanmerking komt voor het gevraagde.

In artikel 16 van de De Friesland Basisverzekering Noord-Nederland Polis is, voor zover voor het onderhavige geschil van belang, bepaald dat de inhoud en omvang van de verzekerde zorg of diensten onder andere worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald. Zorgvormen die niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk komen niet voor vergoeding of verstrekking ten laste van de zogenoemde 'basisverzekering' in aanmerking.

Nu de medisch adviseur heeft aangegeven dat behandeling van MS (met veronderstelde CCSVI) met veneuze angioplastiek niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, betreft het geen verzekerde zorg en komt verzoeker niet in aanmerking voor vergoeding hiervan.

Advies

Gelet op het bovenstaande adviseert het College tot afwijzing van het verzoek.

Rapport

**Achtergrondrapportage beoordeling stand
van de wetenschap en praktijk van
behandeling van MS/CCSVI middels
verwijding van cerebrospinale aderen**

ICD-10 code: G35 Multiple sclerosis

Multiple sclerosis (of):

- NOS
- brain stem
- Multiple sclerosis (of):
- cord
- disseminated
- generalized

Datum: 23 mei 2011

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Zaaknummer</i>	2011028062
<i>Volgnummer</i>	2011033132
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteurs</i>	Drs. A. Veerman, arts; drs H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 64

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave

Samenvatting

1. Inleiding.....	1
1.a. Aanleiding	1
1.b. Achtergrond Multiple Sclerose.....	1
1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek	3
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies.....	4
3. Resultaten.....	5
3.a. Resultaten literatuursearch	5
3.b. Standpunten en richtlijnen.....	5
4. Bespreking.....	6
5. Inhoudelijke consultatie	7
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk	8
7. Literatuurlijst.....	9

Bijlage 1: literatuursearch

Samenvatting

Aan veneuze angioplastiek als behandeling van multiple sclerose (MS) ligt het veronderstelde pathofysiologische mechanisme van chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI) ten grondslag. Het begrip CCSVI, al of niet als veronderstelde oorzaak van MS, heeft geen algemene ingang gevonden.

Er zijn geen bewijzen gevonden voor de effectiviteit van angioplastiek als behandeling van MS. De behandeling van MS (met veronderstelde CCSVI) met veneuze angioplastiek voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Tussen een zorgverzekeraar en een verzekerde met multiple sclerose is in geschil of de verzekerde aanspraak kan maken op een angioplastiek (percutane ballonplastiek, “dotteren”) van de afvoerende aderen (venen) van hersenen en ruggenmerg. Er zou bij de verzekerde sprake zijn van “cerebrospinale veneuze insufficiëntie” (CCSVI). Om in aanmerking te komen voor (vergoeding van) deze behandeling ten laste van de basisverzekering dient angioplastiek bij MS/CCSVI te voldoen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Deze achtergrondrapportage gaat hier nader op in.

1.b. Achtergrond Multiple Sclerose

Begrippen

Multiple sclerose (MS): een chronisch ziekte van het centraal zenuwstelsel, zie voor de beschrijving de volgende alinea’s.
Dotteren, angioplastiek, ballondilatatie (al of niet met achterlating van een stent): een techniek om vernauwingen in (slag)aderen te behandelen via intraveneuze katheters.
Veneuze insufficiëntie: onvoldoende afvoer van bloed via de aderen
Cerebrospinale aderen (venen): vena jugularis en vena azygos

(Patho)fysiologie

De oorzaak van MS is onbekend. Over het pathofysiologisch proces is wel veel bekend. De oorzaak van de verschijnselen van MS zijn ontstekingshaarden (niet van infectieuze aard), die bij een MS-patiënt op allerlei plaatsen in de witte stof van hersenen en ruggenmerg kunnen optreden. De plaats van de ontstekingshaarden, de mate waarin die haarden actief zijn en de mate waarin die haarden tot blijvende schade hebben geleid, zijn bepalend voor de symptomen en klachten op een bepaald moment.

Spontaan beloop

Doorgaans beginnen de eerste verschijnselen van MS tussen het twintigste en veertigste jaar. Afhankelijk van de plaats van de ontstekingen kan dat zijn met visusstoornissen, spraakstoornissen, oogbewegingsstoornissen, coördinatioestoornissen van de ledematen, spastische verlamingsverschijnselen, gevoelsstoornissen of urine-incontinentie. De verschijnselen treden doorgaans periodiek op, met de neiging om bij elke ziekteperiode (terugval, relapse, “Schub”) ernstiger te worden en ernstiger verschijnsel achter te laten. Vaak ontstaat er op de duur een chronisch progressief beloop, eindigend in ernstige aantasting van de motoriek, en vaak ernstige meervoudige invaliditeit. Individueel is het beloop zeer verschillend en onvoorspelbaar. Naast het bovenbeschreven ernstige beloop kan het ook betrekkelijk goedaardig verlopen, en bereikt de patiënt de oude dag met betrekkelijk geringe beperkingen¹.

Prevalentie	MS komt in de verschillende regio's van de wereld niet evenveel voor. De prevalentie varieert van 1-30 per 100.000 in equatoriale gebieden tot meer dan 100 per 100.000 in Schotland en omgevende eilandengroepen. In Noordwest Europa worden getallen van 30 tot 100 per 100.000 vermeld. Bij vrouwen komt MS ongeveer twee keer zo vaak voor dan bij mannen. De cijfers kunnen variëren afhankelijk van de gekozen diagnostische criteria ^{1,2} .
Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling	Er zijn geen middelen of methoden bekend, die MS kunnen genezen. Wel zijn er middelen die het beloop gunstig kunnen beïnvloeden. Van sommige farmaca is bewezen dat die invloed hebben op het ziektebeloop bij MS-patiënten. Deze middelen bereiken hun effect door invloed op het immunologische systeem. Zo worden bij terugvallen corticosteroïden toegepast, en worden thans ter vermindering van het aantal terugvallen bèta-interferonen, glatirameeracetaat en eventueel natalizumab toegepast ³ .
Hypothese achter de nieuwe interventie	Zamboni ontwikkelde de theorie ⁴ , dat de ontstekingshaarden bij MS veroorzaakt zouden zijn door veneuze stuwung. Dit idee kwam voort uit de veronderstelde gelijkenis van MS-haarden met ijzerafhankelijke ontstekingen zoals die bij veneuze stuwung in de benen wel gezien worden. Later onderzoek door hem ⁵ zou een sterke correlatie hebben aangetoond tussen klinisch vastgestelde MS en veneuze afvloed via de vena jugularis en vena azygos. Deze aderen verzorgen de afvoer van bloed van hersenen respectievelijk ruggenmerg. Hij noemde deze toestand: chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI). Tot op dat moment werd het begrip CCSVI niet gehanteerd als diagnostische categorie.
Hypothese bestreden	Het begrip CCSVI, dat door Zamboni specifiek in omloop gebracht is als mogelijke oorzaak van MS, heeft geen algemene erkenning gekregen als diagnostische of pathofysiologische categorie. De bevindingen van Zamboni en de mogelijke therapeutische consequenties hebben geleid tot veel discussie. In dat kader vonden Wattjes et al ⁶ bij onderzoek geen enkele correlatie tussen MS en het bestaan van vaatafwijkingen. Ghezzi ¹⁰ et al vonden eveneens geen aanknopingspunten voor een verband tussen de hoedanigheid van cerebrospinale venen en MS. Zowel bij MS-patiënten als bij controles was er een grote variabiliteit in het verloop en de wijdte van die venen. Anderzijds is een onderzoek met 1000 proefpersonen gaande (CTEVD-study in Buffalo). Bij tussentijdse analyse van de eerste 500 door Zivadinov et al ⁷ waren de cijfers consistent met een toegenomen prevalentie van veneuze hemodynamische beperkingen in de cerebrospinale venen. De resultaten over de hele groep zijn nog niet gepubliceerd.
Nieuwe interventie,	De CCSVI-hypothese heeft sommige artsen er toe gebracht, om

onderwerp van dit rapport MS te behandelen met interventies aan de betreffende venen, met de bedoeling om de, al of niet veronderstelde, vernauwingen op te heffen: angioplastiek. Dit kan door middel van ballondilatatie (ook wel “dotteren” genoemd), al of niet met achterlating van een stent om het bloedvat goed open te houden.
De vraag ligt dus voor, of in de praktijk op deugdelijke wijze aangetoond is dat angioplastiek helpt bij MS. Omdat het uiteindelijk niet gaat om de validiteit van het begrip CCSVI, maar om de effectiviteit van veneuze angioplastiek bij MS, gebruiken wij de term verder hoogstens in de zin van “veronderstelde CCSVI”.

1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling Voldoet veneuze angioplastiek als behandeling van MS (met veronderstelde CCSVI) aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?

Patiëntenpopulatie Patiënten die lijden aan MS in enige vorm.

Relevante uitkomstmaten Alle klinische uitkomstmaten, die de ernst van de neurologische symptomen en/of de frequentie en duur van remissies en exacerbaties weergeven.

Relevante follow-up duur Het natuurlijke beloop van MS is individueel zeer variabel en onvoorspelbaar en strekt zich uit over vele jaren. Een goede conclusie over de werkzaamheid of onwerkzaamheid van de behandeling kan daarom pas na een follow up van meerdere jaren met goede monitoring van het klinisch beeld.

Vereiste methodologische studiekenmerken Om dezelfde redenen als waarom een lange follow-up duur nodig is, is het voor een goede conclusie onontbeerlijk om een goed gerandomiseerde vergelijkende studie-opzet te kiezen, in een voldoende omvangrijke onderzoekspopulatie, op basis van een poweranalyse.

2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

<i>Zoektermen</i>	Het CVZ heeft in april 2011 een literatuur search verricht naar publicaties waarin verslag gedaan wordt van de effecten van angioplastiek van de cerebrospinale vaten op het beloop van MS. In Medline (PubMed) werd gezocht met het algoritme: (MS OR multiple sclerosis) AND (CCSVI OR Chronic cerebrospinal venous insufficiency). Daaruit werden de artikelen geselecteerd die betrekking hadden op behandeling met angioplastiek (bijlage 1).
<i>Databases & websites</i>	De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, zonder tijdsrestricties. Gezocht is voorts in het Trial Register.
<i>Selectiecriteria</i>	Selectie uit de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.
<i>In- en exclusiecriteria</i>	Alleen artikelen die in getal en maat verslag deden van de effecten op het beloop van MS kwamen in aanmerking. Studies die op andere uitkomstmaten gericht waren, zoals bijvoorbeeld veiligheid en uitvoerbaarheid, kwamen niet in aanmerking omdat ze voor de vraagstelling van dit rapport pas relevant zijn als er enige aanwijzingen zijn voor gunstige effecten op het beloop van MS. Met minder dan vergelijkend onderzoek kan geen genoeg genomen worden. Vooral omdat het hier gaat om een ziekte met een zeer geschakeerde symptomatologie en een onvoorspelbaar en wisselend beloop.

3. Resultaten

3.a. Resultaten literatuursearch

Uit de literatuursearch kwam geen enkel artikel voor inclusie in aanmerking. Twee studies van Zamboni et al^{8,9} werden uitgesloten. Deze vermeldden weliswaar een vorm van klinische uitkomstmaten zoals QoL en MS-verschijnselen, resp. uitblijven van relapse, maar er was geen enkel vergelijkend element. Of de uitkomsten het natuurlijk beloop lieten zien, of het gevolg waren van niet-specifieke effecten of van selectie-bias is niet te zeggen.

Geen enkele vergelijkende studie werd gevonden waarin in maat en getal verslag werd gedaan van het beloop van MS na een angioplastiek-behandeling.

In het trialregister waren vier lopende trials naar de effecten van angioplastiek bij MS te vinden (Zie in bijlage 1: study 1 t/m 4). De voorgenomen einddata van de onderzoeken liggen tussen 2010 en 2015. Resultaten daarvan zijn nog niet beschikbaar.

3.b. Standpunten en richtlijnen

Er werden geen standpunten of richtlijnen gevonden waarin het begrip CCSVI of de behandeling van MS met angioplastiek een rol speelde. In de recent gepubliceerde CBO conceptrichtlijn MS komen die begrippen niet voor.³

4. Bespreking

Er is een grote variabiliteit van verloop en wijde van de cerebrospinale venen gevonden, zowel bij MS-patiënten als controles¹⁰. Onderzoeken naar de correlatie tussen veneuze vernauwingen en MS spreken elkaar tegen⁶. Het begrip CCSVI is niet algemeen aanvaard. Van de daarop gebaseerde behandeling met angioplastiek van MS-patiënten, al of niet met veronderstelde CCSVI, blijken in de peer-reviewed literatuur geen behoorlijke evaluaties te bestaan.

5. Inhoudelijke consultatie

Het concept van dit rapport is door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie doorgestuurd aan de voorzitter van de werkgroep MS-richtlijn, de neuroloog dr. L. H. Visser, met het verzoek om zijn commentaar aan het CVZ toe te sturen. Hij deelde mee dat het rapport een goed overzicht geeft van de huidige stand van zaken m.b.t. veneuze angioplastiek bij MS. Hij ondersteunt de conclusie van het rapport volledig. Op zijn suggestie zijn de verwijzingen opgenomen naar de recente CBO-conceptrichtlijn³. Tevens wees hij op de recent gepubliceerde tussentijdse resultaten van de CTEVD-study in Buffalo⁷.

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Er zijn geen wetenschappelijke bewijzen voor de effectiviteit van verwijding van cerebrospinale vaten bij MS-patiënten. De behandeling van MS (met veronderstelde CCSVI) met veneuze angioplastiek voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

7. Literatuurlijst

-
- ¹ Minderhoud JM, et al Multiple sclerose. 2^e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghem, 1999.
- ² Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1997: 905-8.
- ³ CBO. Conceptrichtlijn Diagnostiek, Behandeling en Functioneren bij Multiple Sclerose. Utrecht, 2011.
- ⁴ Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006; 99: 589-93.
- ⁵ Zamboni P and Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* 2010; 25: 269-79.
- ⁶ Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, 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: 429-35.
- ⁷ Zivadinov R, Marr K, Cutter G, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011 Apr 13 [Epub ahead of print]
- ⁸ Zamboni P and Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* 2010; 25: 269-79.
- ⁹ Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1348-58.
- ¹⁰ Ghezzi A, Comi G, Federico A. Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCVSI) and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2011; 32: 17-21.

Bijlage 1: literatuursearch

Behandeling van CCSVI bij patiënten met multiple sclerose

Searchdatum: 14-04-2011

Zaaknr 2011028062

Medline (PubMed)

(MS[tiab] OR multiple sclerosis)

AND

(CCSVI[tiab] OR Chronic cerebrospinal venous insufficiency)

Selectie van artikelen (therapie)

Clinical trial

1. Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe? *Phlebology* 2010; 25: 286-95.

Abstract: OBJECTIVES: The aim of this report is to assess the safety of endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI). Although balloon angioplasty and stenting seem to be safe procedures, there are currently no data on the treatment of a large group of patients with this vascular pathology. METHODS: A total of 564 endovascular procedures (balloon angioplasty or, if this procedure failed, stenting) were performed during 344 interventions in 331 CCSVI patients with associated multiple sclerosis. RESULTS: Balloon angioplasty alone was performed in 192 cases (55.8%), whereas the stenting of at least one vein was required in the remaining 152 cases (44.2%). There were no major complications (severe bleeding, venous thrombosis, stent migration or injury to the nerves) related to the procedure, except for thrombotic occlusion of the stent in two cases (1.2% of stenting procedures) and surgical opening of femoral vein to remove angioplastic balloon in one case (0.3% of procedures). Minor complications included occasional technical problems (2.4% of procedures): difficulty removing the angioplastic balloon or problems with proper placement of stent, and other medical events (2.1% of procedures): local bleeding from the groin, minor gastrointestinal bleeding or cardiac arrhythmia. CONCLUSIONS: The procedures appeared to be safe and well tolerated by the patients, regardless of the actual impact of the endovascular treatments for venous pathology on the clinical course of multiple sclerosis, which warrants long-term follow-up

Pub. type: Clinical Trial

Journal Article

ISSN: 1758-1125

Review

1. Zamboni P and Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* 2010; 25: 269-79.

Abstract: Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) is a syndrome characterized by stenoses of the internal jugular and/or azygous veins (IJVs-AZ) with opening of collaterals and insufficient drainage proved by reduced

cerebral blood flow and increased mean transit time in cerebral MRI perfusional study. The present review is aimed to give a comprehensive overview of the actual status of the art of the diagnosis and treatment of this condition. As far as the origin of venous narrowing is concerned, phlebographic studies of the IJVs and AZ systems demonstrated that venous stenoses were likely to be truncular venous malformations; mostly, they are intraluminal defects such as malformed valve, septa webs. CCSVI condition has been found to be strongly associated with multiple sclerosis (MS), a disabling neurodegenerative and demyelinating disease considered autoimmune in nature. In several epidemiological observations performed at different latitudes on patients with different genetic backgrounds, the prevalence of CCSVI in MS ranges from 56% to 100%. To the contrary, by using venous MR and/or different Doppler protocols, CCSVI was not detected with the same prevalence. Two pilot studies demonstrated the safety and feasibility in Day Surgery of the endovascular treatment of CCSVI by means of balloon angioplasty (PTA). It determines a significant reduction of postoperative venous pressure. Restenosis rate was found out elevated in the IJVs, but negligible in the AZ. However, PTA seems to positively influence clinical and QoL parameters of the associated MS and warrants further randomized control trials

Pub. type: Journal Article

Review

ISSN: 1758-1125

Overige studies

1. Reekers JA, Lee MJ, Belli AM, et al. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe commentary on the treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 1-2.

Abstract: Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) is a putative new theory that has been suggested by some to have a direct causative relation with the symptomatology associated with multiple sclerosis (MS) [1]. The core foundation of this theory is that there is abnormal venous drainage from the brain due to outflow obstruction in the draining jugular vein and/or azygos veins. This abnormal venous drainage, which is characterised by special ultrasound criteria, called the "venous hemodynamic insufficiency severity score" (VHISS), is said to cause intracerebral flow disturbance or outflow problems that lead to periventricular deposits [2]. In the CCSVI theory, these deposits have a great similarity to the iron deposits seen around the veins in the legs in patients with chronic deep vein thrombosis. Zamboni, who first described this new theory, has promoted balloon dilatation to treat the outflow problems, thereby curing CCSVI and by the same token alleviating MS complaints. However, this theory does not fit into the existing bulk of scientific data concerning the pathophysiology of MS. In contrast, there is increasing worldwide acceptance of CCSVI and the associated balloon dilatation treatment, even though there is no supporting scientific evidence. Furthermore, most of the information we have comes from one source only. The treatment is called "liberation treatment," and the results of the treatment can be watched on YouTube. There are well-documented testimonies by MS patients who have gained improvement in their personal quality of life (QOL) after treatment. However, there are no data available from patients who underwent unsuccessful treatments with which to obtain a more balanced view. The current forum for the reporting of success in treating CCSVI and thus MS seems to be the Internet. At the CIRCE office and the MS Centre in

Amsterdam, we receive approximately 10 to 20 inquiries a month about this treatment. In addition, many interventional radiologists, who are directly approached by MS patients, contact the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) for advice. Worldwide, several centres are actively promoting and performing balloon dilatation, with or without stenting, for CCSVI. **Thus far, no trial data are available, and there is currently no randomized controlled trial (RCT) in progress. Therefore, the basis for this new treatment rests on anecdotal evidence and successful testimonies by patients on the Internet.** CIRSE believes that this is not a sound basis on which to offer a new treatment, which could have possible procedure-related complications, to an often desperate patient population

Pub. type: Journal Article
ISSN: 1432-086X

2. Vedantham S, Benenati JF, Kundu S, et al. 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: 1335-7.

Pub. type: Editorial
Practice Guideline
Research Support, N.I.H., Extramural
ISSN: 1535-7732

3. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1348-58.

Abstract: OBJECTIVE: Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) is characterized by combined stenoses of the principal pathways of extracranial venous drainage, including the internal jugular veins (IJVs) and the azygous (AZY) vein, with development of collateral circles and insufficient drainage shown by increased mean transit time in cerebral magnetic resonance (MR) perfusion studies. CCSVI is strongly associated with multiple sclerosis (MS). This study evaluated the safety of CCSVI endovascular treatment and its influence on the clinical outcome of the associated MS. METHODS: Sixty-five consecutive patients with CCSVI, subdivided by MS clinical course into 35 with relapsing remitting (RR), 20 with secondary progressive (SP), and 10 with primary progressive (PP) MS, underwent percutaneous transluminal angioplasty (PTA). Mean follow-up was 18 months. Vascular outcome measures were postoperative complications, venous pressure, and patency rate. Neurologic outcome measures were cognitive and motor function assessment, rate of MS relapse, rate of MR active positive-enhanced gadolinium MS lesions (Gad+), and quality of life (QOL) MS questionnaire. RESULTS: Outpatient endovascular treatment of CCSVI was feasible, with a minor and negligible complication rate. Postoperative venous pressure was significantly lower in the IJVs and AZY ($P < .001$). The risk of restenosis was higher in the IJVs compared with the AZY (patency rate: IJV, 53%; AZY, 96%; odds ratio, 16; 95% confidence interval, 3.5-72.5; $P < .0001$). CCSVI endovascular treatment significantly improved MS clinical outcome measures, especially in the RR group: the rate of relapse-free patients changed from 27% to 50% postoperatively ($P < .001$) and of MR Gad+ lesions from 50% to 12% ($P < .0001$). The Multiple Sclerosis Functional Composite at 1 year improved significantly in RR patients ($P < .008$) but not in PP or SP. Physical QOL improved significantly in RR ($P < .01$) and in PP patients ($P < .03$), with a positive trend in SP ($P < .08$). Mental QOL showed significant improvement in RR ($P < .003$) and in PP ($P < .01$), but not in SP. CONCLUSIONS: PTA of venous

strictures in patients with CCSVI is safe, and especially in patients with RR, the clinical course positively influenced clinical and QOL parameters of the associated MS compared with the preoperative assessment. Restenosis rates are elevated in the IJVs but very promising in the AZY, suggesting the need to improve endovascular techniques in the former. The results of this pilot study warrant a subsequent randomized control study

Pub. type: Journal Article

ISSN: 1097-6809

Richtlijn (in voorbereiding)

NICE. Balloon angioplasty with or without stenting for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in MS. Verwacht zomer 2011. Informatie beschikbaar via <http://guidance.nice.org.uk/IP/891>.

Google Scholar

Dorne H, Zaidat O, Fiorella D. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and the doubtful promise of an endovascular treatment for multiple sclerosis. *J NeuroIntervent Surg* 2010;2:309-1. [Editorial]

Recently, a radically different concept regarding the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) has been proposed. Termed chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI), it suggests that macro occlusive abnormalities of the extracranial venous drainage pathways of the brain and spinal cord can cause or contribute to MS. As a consequence of this theory, it has been suggested that angioplasty and possibly stenting of the internal jugular and/or azygos veins can improve the signs and symptoms of MS. These interventions have been performed sporadically across the globe in an open label fashion and never in the context of a well designed, controlled, randomized and blinded clinical trial. Despite this, the procedure has been labeled by some as 'liberation procedure' and caused a firestorm of interest in the medical and MS communities, both for and against its utilization. The arguments on all sides are passionate, ranging from the belief that venous intervention is a miracle cure that must not be withheld from patients, to the feeling that the procedure is ineffective and unwarranted at best and dangerous at worst. The various camps commonly protest that those with differing views are not acting in the best interest of their patients.

As neurointerventionalists interested in interventional treatment of neurological disorders, it is time to take a thorough and objective look at CCSVI. This commentary will examine the origin of the CCSVI theory and discuss the data supporting and refuting its existence. An attempt will be made to critically analyze the available data and provide constructive recommendations about whether or not endovascular therapy represents a reasonable option at this point in time for patients with MS.

Conference abstracts

1. Hall M, Fischbach T, Duprat G. Ultrasound and venographic correlation and the clinical response to balloon angioplasty in CCSVI. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: S50.

Abstract: Purpose: Central cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) has recently been proposed as a contributing factor in the pathophysiology of multiple sclerosis (MS). The primary goal of this prospective single center study is to correlate ultrasound and venographic findings in patients evaluated for CCSVI. Secondary objectives of this study include the safety of balloon angioplasty in the treatment of CCSVI and the short-term clinical outcome. Materials and Methods: This study was IRB approved. 30 patients were enrolled in this single-center prospective study. All patients underwent comprehensive ultrasound evaluation and venography. All patients undergoing angioplasty were assessed with ultrasound postoperatively. Short-term follow-up was obtained at 3-5 months. Patients were assessed for treatment complication and clinical outcome (frequency and severity of MS attacks pre-and post-operatively). Results: 27 of the 30 patients demonstrated abnormal ultrasound findings. All but one of these patients with positive US findings also had positive findings at venography. 2 of the 3 patients with negative ultrasound findings had positive venographic findings. 28 patients were treated with balloon angioplasty. Technical success was achieved in all patients. There were no minor or major complications. Clinical outcomes are currently being reviewed. Conclusion: There was found to be a strong correlation between ultrasound and venographic findings in this prospectively evaluated group. There were 2 false negative findings at ultrasound and one false positive. Balloon angioplasty was safe and technically successful for all treated patients. Post-operative clinical evaluations are still in process
ISSN: 1051-0443

2. Haskal Z and Quish A. Feasibility evaluation of catheter-directed interventions in multiple sclerosis CCSVI patients. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: S155.

Abstract: Purpose: To report the feasibility results of balloon angioplasty and stent placement for treatment of multiple sclerosis related CCSVI symptoms. Materials and Methods: 18 consecutive patients (5M, 13F), mean age 48 yrs (r, 35-64) with relapsing remitting (n= 10), secondary progressive (n=5), post-progressive (n=1), primary progressive (n=2), unknown (n=1) underwent 19 single-operator procedures. Standardized intervention protocol included IVUS, left and right internal jugular (LIJV, RIJV), azygous venograms in 3-head positions, imaging intensifier angulations, quiet breathing, no sedation. 3-month follow-up; clopidogrel for stents, ASA for PTA. Results: There were 18/19 RIJV and 19/19 LIJV valvular flow restrictions were treated with 10-16mm PTA (most common 14mm RIJV, 12mm LIJV). Mid RIJV (n=2), LIJV (n=5); high LIJV (n=2); and azygous arch stenoses (13/19) with 6-8 mm PTA. 10 tapered and non tapered nitinol stents in 9/19 cases: n=2 azygous, LIJV (n=5, 2mid, 1 upper, 2 valve/lower), RIJV (3 mid/lower overlap). IVUS improved confirmation of MRV stenoses in all cases. % valve stenoses could not be quantified due to dynamic function. Patient self-reported outcomes by interview and MS-QOL: uniformly positive, heterogeneous change except index case. Examples: improved motor function (eg stair climb, foot drop, ability to drive, abandoned of assistive devices, swallowing, breathing effort); sensory (eg resolved/reduced numbness in extremities, better balance); fatigue (reduction), cognitive (reduced/nearly vanished impairment), visual (clarity and color); temperature sensitivity (coldness and heat tolerance). Direct physician clinic observation confirms self-reported motor and balance change. Complications included 1 resolved allergy to clopidogrel; 1 contained LIJV valve rupture, resolved with balloon tamponade, and bare stent.

Conclusion: Catheter directed interventions in MS CCSVI patients can be safely accomplished. Feasibility results confirm strong positive early self reported improvements, some confirmed by direct observation. Conventional thresholds for intervention are not initially predictive, suggesting new scales will need development

ISSN: 1051-0443

3. Mandato K, Johnson JF, Siskin G, et al. The incidence of May-Thurner syndrome in patients with multiple sclerosis (MS) undergoing endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI). *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: S18.

Abstract: Purpose: To determine the incidence of May-Thurner syndrome (MTS) in patients with MS undergoing pelvic venography prior to endovascular treatment of CCSVI. Materials and Methods: A retrospective analysis of MS patients undergoing pelvic venography during an evaluation for CCSVI was performed. Medical records were reviewed to determine if symptoms classically attributed to MTS were present. Pelvic venograms were reviewed to diagnose MTS; findings were graded based upon the degree of left common iliac vein compression and the presence of pelvic collateral veins (Table 1). Grade 2 and Grade 3 findings were considered positive for MTS. These findings were compared with historical controls. Results: 160 patients (mean age 47 years; range 25-68 years) were included in this retrospective analysis. 66% (105/160) of these patients were female and 34% (55/160) were male. Based on the pelvic venography findings, 17% of patients were found to have MTS (Grade 2 or Grade 3 findings on venography). 74.1% (20/27) of these patients were female, but this difference was not significant ($p = 0.378$). None of the patients with MTS had a history of deep venous thrombosis (DVT) or left lower extremity swelling. (Table presented) Conclusion: In patients with MS undergoing pelvic venography as part of a CCSVI evaluation, there was a 17% incidence of May-Thurner syndrome. Historically, there is a reported incidence of MTS in 6.3-24% of an asymptomatic population [1,2]. This data therefore suggests that MS patients do not have an increased incidence of MTS. Given these findings, and the fluoroscopic exposure time and contrast dose required to evaluate the pelvic vasculature for MTS as part of a CCSVI venogram, we do not support the routine performance of pelvic venography during these procedures, unless the patient has a history of DVT or leg swelling

ISSN: 1051-0443

4. Mandato K, Hegener P, Siskin G, et al. Safety of outpatient endovascular treatment of the internal jugular and azygos veins for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in multiple sclerosis: A retrospective analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: S4.

Abstract: Purpose: To evaluate the safety of outpatient endovascular treatment of the internal jugular and azygos veins in MS patients with CCSVI. Material and Methods: A retrospective analysis of MS patients with CCSVI undergoing endovascular treatment of the internal jugular and/or azygos veins was performed to identify and describe the adverse events occurring within 30 days. Results: Over 7 months, 247 procedures were performed in 231 patients. The mean patient age was 48.2 years (range: 25.7-70.2 years); 63.7% were female and 36.3% were male. 49.0% (121/247) of the procedures were performed in a hospital and 51.0% (126/247) were performed in the office setting. 92.7% (229/247) were primary procedures while 7.3% (18/247) were secondary due to restenosis. For patients treated primarily, 86.5% (198/229) underwent angioplasty and 11.4% (26/229) underwent stent placement of at least one vessel; the remaining 5 patients were not treated. For patients treated due to restenosis, 50% (9/18) underwent angioplasty and 50% (9/18)

underwent stent placement. After 99.2% (245/247) of the procedures, patients were discharged within 3 hours. A post-procedure, transient headache was reported in 8.5% (21/247); this persisted beyond 30 days in 1 patient. Neck pain was reported in 15.8% of patients (39/247); 53.8% (21/39) of these patients underwent stent placement. 1.7% (4/231) of patients were retreated within 30 days due to symptomatic restenosis. Sustained cardiac arrhythmias were observed in 3 patients during the procedure with 2/3 patients requiring hospital admission. One of these patients, who underwent a complex procedure for in-stent thrombosis, required a prolonged hospitalization due to a stress-induced cardiomyopathy. Conclusion: Endovascular treatment of CCSVI in MS patients is a safe procedure when performed on an outpatient basis. Cardiac monitoring is essential to permit detection and rapid treatment of patients with procedure-induced arrhythmias. Post-procedure ultrasound is recommended to detect venous thrombosis. In addition, consideration should be given to performing complex re-interventions in a hospital given the complication risk in this sub-population of patients

ISSN: 1051-0443

5. Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, et al. Endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the management of multiple sclerosis. *Vascular* 2010; 18: S81.

Abstract: Background: Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) is characterized by stenoses of the internal jugular veins or the azygous vein, or both. It has been recently reported that this condition contributes to severe dis-regulation of the physiologic mechanisms of cerebral venous outflow in patients with multiple sclerosis (MS). Endovascular treatment (EVT) was demonstrated to be a safe and effective CCSVI treatment, but only in an unblinded clinical evaluation. Methods: We designed an open-label, magnetic resonance imaging (MRI)-blinded, two-center, randomized, EVT intervention parallel-group, 12-month study (EVTMS) after an initial cross-sectional (CVIMS) study. CVIMS enrolled 16 relapsing-remitting MS patients (8 from Ferrara, Italy and 8 from Buffalo, NY). All 16 patients who completed the CVIMS study and presented severe Doppler venous hemodynamic (VH) anomalies accepted participation in the EVT intervention prospective study (EVTMS). Half of the cohort, the early intervention group (4 from Buffalo and 4 from Italy), was randomly selected to have the EVT procedure in Italy at 3 months, whereas 6 patients comprised the delayed control intervention group (late group) at 6 months; 2 patients were followed-up without any EVT. The EVT procedure consists of selective venography complemented by balloon dilatation when significant stenoses are detected. All patients will be prospectively evaluated at 3, 6, 9, and 12 months with ultrasound imaging, MRI, and clinical examinations. Results: For the CVIMS cross-sectional study, mean age at baseline was 36.1 +/- 7.3 years, mean disease duration was 7.5 +/- 1.9 years, and median Expanded Disability Status Scale (EDSS) was 2.5. The mean number of gadolinium-active lesions at baseline was 0.38 +/- 1.5. The mean number of T2 lesions was 27.1 +/- 10.5. Median of VH of CCSVI was 4 (range, 2-5). The six MS patients investigated and none of the HCs met the VH criteria for CCSVI (P 2

Background: Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) is characterized by stenoses of the internal jugular veins (IJVs) and/or the azygous vein. This condition contributes to disregulation of the physiologic mechanisms of cerebral venous return in patients with multiple sclerosis (MS). Endovascular treatment (EVT) of CCSVI in MS was never evaluated in blinded condition. Methods: We designed a MRI-blinded, randomized, EVT intervention parallel-group, 12-month study (EVT-MS). Fifteen relapsing-remitting MS patients were enrolled. The cohort was subset into early intervention group

(EIG) were randomly selected to have the EVT procedure at baseline, whereas seven patients (delayed intervention group, DIG) 6 months later. The EVT procedure consists of selective venography complemented by balloon dilatation when significant stenoses are detected. Results: The EVT-MS is safe and well tolerated because we did not register major complications, and the treatment was feasible in local anesthesia in a day surgery setting. Rate of restenosis/ineffective EVT was 29% limitedly to the IJVs. The risks of neurological relapses of the associated MS, although not significant for the dimension of the sample, were higher in the DIG respect to the EIG: four cases versus one case, respectively, OR = 14, 95% CI 0.9435 to 207.74. The analysis of the blinded MRI measures are under way from the independent statistician. Conclusions: The EVT-MS is a safe and well-tolerated procedure, feasible in daily clinical setting. This study should provide valuable data on preliminary efficacy of EVT for CCSVI associated to MS
ISSN: 1708-5381

6. Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: A longitudinal, magnetic resonance imaging, blinded pilot study. *J Vasc Surg* 2010; 51: 794.

Abstract: Background: Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) is characterized by stenoses of the internal jugular veins or the azygous vein, or both. It has been recently reported that this condition contributes to severe dis-regulation of the physiologic mechanisms of cerebral venous outflow in patients with multiple sclerosis (MS). Endovascular treatment (EVT) was demonstrated to be a safe and effective CCSVI treatment, but only in an unblinded clinical evaluation. Methods: We designed an open-label, magnetic resonance imaging (MRI)-blinded, two-center, randomized, EVT intervention parallel-group, 12-month study (EVTMS) after an initial cross-sectional (CVIMS) study. CVIMS enrolled 16 relapsing-remitting MS patients (8 from Ferrara, Italy and 8 from Buffalo, NY). All 16 patients who completed the CVIMS study and presented severe Doppler venous hemodynamic (VH) anomalies accepted participation in the EVT intervention prospective study (EVTMS). Half of the cohort, the early intervention group (4 from Buffalo and 4 from Italy), was randomly selected to have the EVT procedure in Italy at 3 months, whereas 6 patients comprised the delayed control intervention group (late group) at 6 months; 2 patients were followed-up without any EVT. The EVT procedure consists of selective venography complemented by balloon dilatation when significant stenoses are detected. All patients will be prospectively evaluated at 3, 6, 9, and 12 months with ultrasound imaging, MRI, and clinical examinations. Results: For the CVIMS cross-sectional study, mean age at baseline was 36.1 +/- 7.3 years, mean disease duration was 7.5 +/- 1.9 years, and median Expanded Disability Status Scale (EDSS) was 2.5. The mean number of gadolinium-active lesions at baseline was 0.38 +/- 1.5. The mean number of T2 lesions was 27.1 +/- 10.5. Median of VH of CCSVI was 4 (range, 2-5). The six MS patients investigated and none of the HCs met the VH criteria for CCSVI (P

Trials

Study 1:

Title: Multi-center Registry for CCSVI Testing and Treatment
Recruitment: Recruiting
Study Results: No Results Available
Conditions: CCSVI|Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency|Venous Malformations|Multiple Sclerosis
Interventions:
Study Types: Observational
Completion Date: September 2015
URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205633>

Study 2:

Title: Evaluation of Angioplasty in the Treatment of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in Multiple Sclerosis
Recruitment: Recruiting
Study Results: No Results Available
Conditions: Multiple Sclerosis
Interventions: Procedure: Angioplasty|Other: Observation
Study Types: Interventional
Completion Date: August 2013
URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201707>

Study 3:

Title: Study To Evaluate Treating Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in Multiple Sclerosis Patients
Recruitment: Recruiting
Study Results: No Results Available
Conditions: Multiple Sclerosis
Interventions: Procedure: Venoplasty|Procedure: Sham procedure (non-treatment)
Study Types: Interventional
Completion Date: September 2011
URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089686>

Study 4:

Title: Endovascular Treatment for Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI)
Recruitment: Recruiting
Study Results: No Results Available
Conditions: Multiple Sclerosis
Interventions: Procedure: balloon angioplasty and/or stenting|Procedure: balloon angioplasty and/or stenting
Study Types: Interventional
Completion Date: December 2010
URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264848>

Trials in Buffalo:

CTEVD-study: diagnostische studie.

This is a comprehensive, blinded study of over 1,000 patients with multiple sclerosis (MS) and other related diseases. Researchers use information from magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and neck veins to test the controversial chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) theory. They also study the results of Doppler ultrasound tests that monitor the rate of blood flow to and from the brain. Using blood samples, they look at genetic and environmental factors that may cause MS and also review the participants' responses to a detailed environmental questionnaire. Finally, each subject has a clinical examination by an MS Specialist from the Baird MS Center, part of the Jacobs Neurological Institute, University at Buffalo.

The results of the first 500 subjects were presented by Dr. Robert Zivadinov and his research team at the AAN annual conference in March, 2010. The study is continuing and the results are under submission in major neurological journals.

With data on over 500 MS patients and controls, BNAC's CTEVD study is one of the largest in the world and our researchers and technicians gained considerable experience studying CCSVI. This unique expertise is critical in the analysis of how constriction of venous blood flow relat

PREMiSe (Prospective Randomized Endovascular therapie in Multiple Sclerosis).

BNAC is conducting this research in collaboration with the University at Buffalo's Department of Neurosurgery. The **study is testing safety and efficacy of the balloon** angioplasty in 30 multiple sclerosis (MS) participants that are followed over 6 months. The results are expected by summer of 2011. As the first IRB approved placebo-controlled clinical trial to test the safety and efficacy of CCSVI treatment, this study is receiving international attention from among all the medical and patient communities interested in MS.

VU: [nieuws](#) over het onderzoek bij de VU.