

Al Ministro della Salute Renato Balduzzi

Ministero della Salute – Lungotevere Ripa, 1

00144 ROMA

e p.c.:

Agli Assessorati alla Salute Regionali Italiani - LORO SEDI

Al Presidente della Commissione d'Inchiesta

sull'Efficacia e Sicurezza del SSN, Senatore Ignazio Marino

Egregio Ministro Renato Balduzzi,

le scriventi Associazioni italiane e internazionali, che si occupano a livello nazionale o locale di assistenza ai malati di Sclerosi Multipla (SM) e Insufficienza Venosa Cronica Cerebro Spinale (CCSVI), hanno ritenuto urgente rivolgersi a Lei al fine di tutelare l'importante ricerca italiana sulla CCSVI, minacciata dalle recenti dichiarazioni provenienti dalla Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM).

**Premessa:**

L'AISM, in occasione dell'ECTRIMS 2012 (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) che si è svolto a Lione dal 10 al 13 ottobre, ha presentato alla comunità scientifica dei neurologi e alla stampa i risultati del proprio studio epidemiologico CoSMo atto a misurare la correlazione tra la Sclerosi Multipla (SM) e l'Insufficienza Venosa Cronica Cerebro Spinale (CCSVI). Lo studio CoSMo deporrebbe per una sostanziale non correlazione tra CCSVI e SM, dato che solo nel 3,26 % delle persone con SM è stata riscontrata la CCSVI, e che analoghe percentuali di correlazione sono state rilevate nei pazienti con altre malattie neurologiche e nei controlli sani.

Lo studio Cosmo non è stato ancora pubblicato. Questo significa che la comunità scientifica internazionale, e quella dei malati, è tuttora impossibilitata ad analizzarlo approfonditamente e a valutarne criteri, metodi e peso scientifico. Le informazioni disponibili sono ricavabili dall'abstract dello studio, dai comunicati pubblicati da AISM per promuoverlo, e dalle dichiarazioni dei ricercatori che l'hanno presentato ad alcuni congressi.

Ciononostante l'AISM, contestualmente alla pubblica diffusione delle anticipazioni sulle proprie evidenze, ha promosso un pesante attacco alla libertà di ricerca scientifica, rivolgendosi nei propri numerosi comunicati anche ai ricercatori e alle pubbliche istituzioni che governano la sanità in Italia affinché vengano fermate le ricerche in corso sulla CCSVI, con particolare riferimento a quelle interventistiche, auto promuovendo il proprio studio come definitivo e risolutivo della ricerca su CCSVI e SM.<sup>1</sup>

Tutto ciò premesso osserviamo e rileviamo che:

## **Dal punto di vista giuridico: la libertà di ricerca e il diritto alla salute**

La nostra costituzione tutela la libertà di ricerca con due articoli tra loro correlati logicamente: l'articolo 33 comma 1 della costituzione, in cui si afferma il principio che l'arte e la scienza sono libere e libero ne è l'insegnamento, e l'articolo 9 comma 1 costituzione, in cui si dichiara che "la Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica."

In definitiva il principio della libertà della scienza, enunciato dall'articolo 33, mentre sta a significare che lo Stato assume tra i suoi compiti e le sue funzioni la promozione della ricerca scientifica, esclude il principio della cosiddetta scienza ufficiale e implica invece il dovere dei pubblici poteri di astenersi da sottoporre la ricerca a restrizioni od imporre ai ricercatori determinati orientamenti. La nostra costituzione tutela inoltre "il diritto alla salute" con l'art. 32 che recita: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività....".

Pertanto le richieste fatte da AISM, sull'interruzione della ricerca sulla CCSVI, contrastano nettamente con i dettami della nostra costituzione e violano i diritti dei malati.

Ci permettiamo di rammentare che la Conferenza Internazionale della Sanità (New York, 1946) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definiscono la salute come "uno stato di completo benessere fisico, mentale, sociale che non consiste soltanto nell'assenza di malattie o infermità. Il possesso del migliore stato di sanità che si possa raggiungere costituisce uno dei diritti fondamentali di ciascun essere umano, qualunque sia la sua razza, la sua religione, le sue opinioni politiche, la sua condizione economica e sociale. I Governi hanno la responsabilità della sanità dei loro popoli: essi per farvi parte devono prendere le misure sanitarie e sociali appropriate."

Da questa definizione si delinea come compito dello Stato la prevenzione e la limitazione delle situazioni di non-benessere, che possono impedire al soggetto una vita dignitosa. Il diritto alla salute rappresenta, quindi, uno dei diritti fondamentali della persona, diritto che ne riconosce la dignità, che deve essere salvaguardato anche attraverso l'azione dei pubblici poteri.

## **Sul piano scientifico del complesso degli studi internazionali su CCSVI e SM**

### **Studi sonologici, studi venografici**

A partire dalla pubblica diffusione, nel 2009, delle evidenze scientifiche del team del prof. Zamboni, la comunità scientifica internazionale ha prodotto un numero elevatissimo di pubblicazioni che hanno indagato la possibile correlazione tra CCSVI e SM, utilizzando diverse metodiche diagnostiche, con risultati differenti.

In generale, valutando il complesso degli studi diagnostici prodotti, si rileva indubbiamente un problema di ampia variabilità nei risultati degli studi sonologici (eseguiti mediante tecnica doppler TCCS-ECD) che vanno dallo 0% al 100% di correlazione giungendo a conclusioni discordanti.<sup>2</sup>

Nonostante l'alta variabilità dei risultati evidenziati dagli studi sonologici, la loro complessiva significatività statistica è stata comunque dimostrata da uno studio di meta-analisi, condotto da un



gruppo multidisciplinare di esperti del Canadian Institutes of Health Research, il cui ultimo aggiornamento è stato presentato proprio all'ECTRIMS 2012.<sup>3</sup>

Su un totale di 595 studi esaminati, il gruppo di esperti canadese, ne ha arruolati 14 di carattere diagnostico-sonologico riscontrando una differenza complessiva nella prevalenza di CCSVI altamente significativa tra soggetti SM e controlli sani: Odds ratio (OR) = 8.11, il che sta ad indicare che la CCSVI è 8 volte più frequente nei pazienti SM che non nei sani, ovvero conferma una associazione molto forte tra CCSVI ed SM.

Se si osservano inoltre gli studi che indagano la CCSVI mediante venografia con catetere delle vene giugulari interne e della vena azygos, sin'ora considerata il "gold standard" per la diagnosi delle anomalie vascolari nella CCSVI, si riscontra una concorde elevata prevalenza di anomalie venose nei pazienti SM. Alla data luglio 2012, sono stati pubblicati 14 studi<sup>4</sup> con riscontro venografico, provenienti da otto diversi paesi (Stati Uniti, Italia, Belgio, Polonia, Bulgaria, Serbia, Libano e Georgia). Gli autori hanno trovato una prevalenza molto elevata di anomalie venose in pazienti con SM, dal 92,3% al 100%. In alcuni casi i pazienti erano stati preselezionati con test diagnostici non invasivi (TCCS-ECD), confermando così la correttezza dei criteri diagnostici standardizzati da Zamboni. In altri casi l'altissima correlazione (92,3-98,3%) è riscontrata su gruppi di pazienti non preselezionati mediante TCCS-ECD.

#### **Le ragioni della discordanza dei risultati degli studi diagnostici**

Le ragioni della discordanza delle percentuali di correlazione CCSVI-SM, in funzione della tecnica diagnostica utilizzata (TCCS-ECD vs venografia), sono presumibilmente da ricondursi al fatto che l'esame TCCS-ECD dei vasi venosi è altamente operatore-dipendente e l'operatore necessita di adeguato e specifico training anche quando sia un sonologo già esperto.

E' stato dimostrato che la variabilità inter-ropatore decresce notevolmente dopo training mirato (da  $K = 0.47$  a  $K = 0.80$ ) raggiungendo livelli accettabili<sup>5</sup>.

Inoltre, i criteri di diagnosi per la CCSVI sono stati definiti in rapporto ad una precisa procedura con indicazioni tecnologiche, metodologiche ed operative, descritte nelle pubblicazioni di Zamboni e colleghi, che devono essere scrupolosamente seguite per cogliere i fenomeni connessi alla CCSVI. Differenze di tecnica e metodo possono quindi giustificare le prevalenze molto basse di CCSVI nella SM riscontrate in alcuni studi.

Per superare il problema dell'alta dipendenza dall'operatore della diagnosi via doppler, i ricercatori stanno sperimentando nuove tecniche diagnostiche non invasive, come la pletismografia proposta dallo stesso Prof. Zamboni<sup>6</sup>, tecnica rapida ed economica, non operatore dipendente, adatta allo screening; come indagine di secondo livello, mini invasiva, si va affermando, a completamento della venografia selettiva, l'ultrasonografia intravascolare (IVUS) che impiega una microsonda a ultrasuoni e fornisce un'immagine in 3D dall'interno della vena e che risulta particolarmente adatta alla rilevazione dei difetti intraluminari.

#### **Le ricerche di ambito vascolare danno per assodata l'alta correlazione CCSVI-SM**

I principali gruppi di ricerca internazionali che in questi anni hanno approfondito lo studio della CCSVI (Ferrara, Buffalo – NY, Detroit, Albany – NY, San Diego - California, Cleveland, Ontario - Canada, Pszczyzna

-Polonia, Belgrado - Serbia, ecc.) da tempo hanno superato la fase del semplice studio sulla associazione tra alterazioni sonologiche e diagnosi di SM per affrontare da una parte le difficoltà diagnostiche (variabilità tra operatori del TCCS-ECD) con modalità multimodali che utilizzano, oltre all'Ecodoppler, la pletismografia, la venografia mediante risonanza magnetica, la venografia selettiva con catetere, la tecnica IVUS; dall'altra gli aspetti interventistici, studiando la sicurezza ed efficacia della angioplastica percutanea transluminale (PTA).

Tutto ciò testimonia del fatto che decine di qualificati centri di ricerca a livello internazionale ormai danno per assodata una associazione tra CCSVI e SM, pur essendo tema di intenso dibattito il tipo di nesso che lega le due entità.

Alcuni esempi:

Al congresso annuale dei radiologi interventisti SIR 2012 (Society of Interventional Radiology) tenutosi a San Francisco, i ricercatori dell'Albany Medical Center, (Albany, NY) hanno presentato uno studio che attesta di aver trovato al doppler, su 310 soggetti, il 72% di positivi ed il 28% di negativi. Ma sottoponendo tutti alla venografia, si accorgono che i pazienti SM negativi sono al 99% falsi negativi che, alla venografia con catetere, rivelano una stenosi del calibro >50%, o una stenosi <50% ma con anomalie del flusso. Alla fine sottopongono a PTA 300/310 pazienti, cioè il 97%.<sup>7</sup>

Allo stesso congresso è stato presentato uno studio a cura del qualificato centro universitario americano dell'University Medical Center di Chicago, in cui non viene eseguita l'indagine doppler come screening preliminare alla indicazione di venografia: viene fatta a tutti direttamente la venografia, completata con l'ultrasonografia intravascolare (IVUS). Si noti che questa procedura è approvata dal IRB (Istitutional Review Board, l'analogo del nostro Comitato Etico), segno che l'IRB ha ritenuto sufficienti, alla data, le evidenze sonologiche di correlazione CCSVI-SM e quelle degli studi preliminari in ordine alla efficacia, per consentire l'accesso alla fase di sperimentazione interventistica. L'indagine combinata venografia + IVUS è molto meno condizionata dalla soggettività dell'operatore che non il TCCS-ECD. Lo studio riscontra una associazione CCSVI-SM del 94,9 %.<sup>8</sup>

Al congresso 2012 dell'ECTRIMS il gruppo di studio di Buffalo (USA) facente capo a Karmon e Zivadinov ha presentato uno studio di comparazione tra la venografia e l'IVUS che ha evidenziato la maggiore sensibilità di quest'ultima tecnica rispetto alla tradizionale venografia con catetere<sup>9</sup>, particolarmente per lo studio delle vene azygos, ove riscontrano lo 86.4 % di positivi con IVUS contro il 44%.4% con la sola venografia, al punto che l'IVUS si candida ad essere il nuovo "gold standard" dell'indagine diagnostica delle malformazioni che caratterizzano la CCSVI.

E' recentissima la pubblicazione su Phlebology di un lavoro anglo-italiano che dimostra, mediante pletismografia cervicale che nei pazienti con sclerosi multipla e CCSVI il sangue refluo dal cervello incontra una maggiore resistenza idraulica a causa degli ostacoli al deflusso venoso<sup>10</sup>.

E' di prossima pubblicazione uno studio del prof Veroux (Università di Catania), già oggetto di comunicazione in convegni<sup>11</sup>, che evidenzia alla venografia con catetere, mediante uno studio standardizzato dei tempi di svuotamento delle vene del collo, marcati ritardi di svuotamento in almeno una delle vene del collo nel 90% dei 300 pazienti SM indagati; tale alterazione, rilevata con metodo



“oggettivo”, è presente, con prevalenza sostanzialmente invariata, sia nelle fasi precoci che in quelle tardive della malattia.

Con l'avvio delle attività di intervento mediante PTA sulla CCSVI-SM a livello planetario, diversi autori hanno confermato il profilo di sostanziale sicurezza della procedura di angioplastica venosa. Sono disponibili tre ampi studi esplicitamente mirati agli aspetti di sicurezza (Ludyga, 2010; Petrov, 2011; Mandato, 2011) per un totale di 1032 pazienti. Le complicanze maggiori si sono riscontrate nel 1.5-3% dei casi (trombosi di stent, dissecazione o rottura del vaso, aritmie con ospedalizzazione); le complicanze minori nel 2,5 -5% dei casi (inconvenienti tecnici, sanguinamenti nel punto di accesso, aritmie minori); i rischi si riducono quando non vengono utilizzati stent (come raccomandato da Zamboni). Tali evidenze sono state sostanzialmente confermate negli innumerevoli studi di efficacia della PTA a tutt'oggi eseguiti nel mondo e consentono di affermare che la procedura è sostanzialmente sicura, pur tenendo conto che trattasi comunque di procedura invasiva, con esposizione a radiazioni e con necessità di somministrazione di anticoagulanti.

Attualmente presso il National Institutes of Health statunitense risultano registrati 12 studi, a vari stadi di realizzazione, di cui 8 a carattere interventistico sulla sicurezza ed efficacia della angioplastica venosa nella CCSVI-SM<sup>12</sup>, in centri di ricerca degli USA (The Vascular Group di Albany-NY), Inghilterra (Università di Stirling), Polonia (Euromedic Specialis Clinic, Katowice), Italia (Università di Ferrara). Dal 1° novembre 2012 è iniziato in Canada il reclutamento dei pazienti per uno studio interventistico su 100 pazienti, studio promosso grazie ai finanziamenti del Governo Canadese e della Multiple Sclerosis Society of Canada<sup>13</sup>.

L'opportunità di attuare trials clinici che testino l'efficacia della procedura interventistica è stata indicata dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE), che ha emanato linee guida (2011) per l'effettuazione della procedura<sup>14</sup>. Analoga posizione è stata assunta, negli Stati Uniti, dalla Society of Interventional Radiology (come riportato nelle stesse linee guida del NIHCE).

Sono numerosi gli studi interventistici attuati a tutt'oggi, ove l'efficacia terapeutica dell'intervento è valutata, senza randomizzazione e gruppo di controllo, mediante rilevazione soggettiva di sintomatologie tipiche della SM. Seppur non univocamente, in prevalenza depongono per un miglioramento sintomatologico nel breve periodo (le valutazioni vengono fatte per lo più a 6 mesi o ad un anno dall'intervento), talora in parte reversibile. Di maggior interesse è l'osservazione longitudinale a due anni<sup>15</sup> di 29 dei 65 pazienti del primo studio interventistico di Zamboni: si registra una riduzione significativa ( $p = 0.021$ ) del tasso annuale di ricadute (da 0.76 a 0.45) ed una riduzione significativa della disabilità, misurata con la scala EDSS (da 2.27 a 1.98,  $p = 0.037$ ). Trials dal disegno più rigoroso (con randomizzazione, gruppo di controllo e doppio cieco) hanno preso avvio in Italia (studio "Brave Dreams" - coordinatore P. Zamboni - finanziamento pubblico), negli USA (uno presso l'Albany Medical Center - NY, studio su 130 pazienti sponsorizzato dalla Community Care Physicians; uno presso The Vascular Group, Albany - NY) ed in Canada.

Mentre quindi il mondo scientifico internazionale che fa riferimento all'ambito vascolare e radiologico ha imboccato con convinzione la strada della ricerca sulla CCSVI, si rileva invece che la neurologia (salvo rare eccezioni) continua a guardare a questa ricerca con forte scetticismo, e a produrre studi dai risultati scoraggianti.

## **Il razionale scientifico della ricerca sulla CCSVI**

Osserviamo che in generale, il razionale della ricerca sulla CCSVI, trova conferme rilevanti da ampi settori della ricerca scientifica.

**Genetica:** nei loci HLA-A (al cui livello eventuali alterazioni possono essere correlate ad una maggiore suscettibilità alla SM) vi sono geni regolatori non solo della funzione immunitaria, ma anche dello sviluppo vascolare; una loro alterazione potrebbe condizionare alterazioni genetiche della parete vasale.<sup>16</sup>

**Anatomo-isto-patologia:** dopo lo studio di Diaconu di Cleveland<sup>17</sup> presentato all'ECTRIMS 2011 che ha evidenziato la forte prevalenza di membrane e difetti valvolari nelle giugulari dei pazienti SM, il recente studio italo-svizzero "Altered collagen expression in jugular veins in multiple sclerosis"<sup>18</sup>, coordinato dal Dr. Matteo Coen dell'Università di Ginevra, dimostra con un marker istologico che le pareti delle giugulari dei pazienti con CCSVI ed SM hanno una struttura del collagene diversa da quella dei soggetti normali, non del tipo susseguente ad infiammazione; è ipotizzabile che tali alterazioni siano genetiche.

**Metabolismo del ferro:** con tecniche avanzate di MRI, Haacke e coll<sup>19</sup> hanno dimostrato un aumento della concentrazione del ferro nei gangli della base cerebrale di pazienti SM, con un modello di distribuzione associato alle vie di drenaggio venoso, come potrebbe verificarsi in caso di stasi venosa.

**Emodinamica:** numerosi studi evidenziano, nei pazienti SM, una riduzione del flusso ematico cerebrale<sup>20</sup>. Tale riduzione è generalizzata; interessa anche la materia bianca apparentemente normale; è correlata alle alterazioni delle vene extracraniche<sup>21</sup>; è presente anche nelle forme precoci di malattia. Tutto ciò depone contro l'ipotesi che la CCSVI possa essere un effetto della SM piuttosto che uno dei fattori causali o di rischio.

E' stato infine rilevato che i fattori di rischio per la CCSVI sono ampiamente coincidenti con quelli per la sclerosi multipla<sup>22</sup>.

In conclusione, è da tutto il complesso di dati emergenti dai campi più diversi della ricerca che potrà scaturire un giudizio scientificamente fondato, sulla questione della CCSVI-SM.

## **Sul piano scientifico/metodologico dello studio CoSMo**

CoSMo è il più ampio studio osservazionale e multicentrico sinora effettuato, avendo analizzato sonologicamente un totale di 1767 casi tra pazienti SM, controlli sani (HC) e pazienti con altre malattie neurologiche (OND). Vi hanno partecipato 35 centri italiani. Non si tratta del primo studio in cieco (Zivadinov nel 2011 aveva pubblicato uno studio<sup>23</sup> sonologico in cieco su 499 soggetti attestante l'alta significatività della prevalenza CCSVI-SM), ma si tratta del primo studio che ha applicato un doppio livello di cecità nella lettura dei dati, la prima effettuata presso i centri locali dove sono state eseguite le indagini diagnostiche, la seconda effettuata da tre lettori centrali che hanno riletto gli esami per la loro valutazione finale.



Cosmo è uno studio privato: per quanto sponsorizzato da una importante associazione di malati (AISM), non può costituire la base di opzioni di sanità pubblica se non trova solide conferme in studi di carattere pubblico ed indipendente.

Rimandando ad un'analisi più approfondita ed esaustiva quando lo studio sarà pubblicato, sulla base dei dati finora disponibili, emergono alcuni evidenti punti critici:

#### **La lettura dei dati**

- L'analisi dei dati rilevati sui singoli centri fa emergere un'alta eterogeneità dei risultati ottenuti, poichè i CCSVI positivi variano da quasi 0 ad oltre il 60% segno evidente di una non omogenea applicazione del protocollo, o della metodica diagnostica, o dell'addestramento degli operatori. Sono risultate altamente significative le differenze tra centri diagnostici ( $p=0,013$ ) e tra ecografi ( $p=0,011$ ). Ciò può far supporre che i fattori tecnologici e un insufficiente addestramento CCSVI-specifico degli operatori abbiano potuto pesare in modo rilevante sul risultato finale.

- La lettura centrale dei dati rileva una quantità elevatissima di discordanze rispetto alle letture periferiche, ribassando la media di prevalenza della CCSVI negli SM drasticamente dal 15,89% al 3,26%. Circa lo 80% dei casi CCSVI-positivi localmente, risulta negativo centralmente (per brevità indichiamo questi casi, impropriamente, come "falsi positivi"). Un evento decisamente anomalo che confermerebbe, quantomeno, che qualcosa non abbia funzionato nelle letture locali e/o centrali. I ricercatori hanno giustificato l'elevato numero di "falsi positivi" adducendo l'ipotesi che sia venuta a mancare, nei centri locali, una assoluta cecità e che quindi i lettori locali siano stati influenzati dal contatto con il soggetto esaminato. Ma, analizzando con attenzione i dati, si nota che la lettura centrale rileva "falsi positivi" in misura pressochè costante (intorno allo 80%) nei tre gruppi in studio: pazienti SM, ove la prevalenza di CCSVI passa da 15,89% a 3,26%; pazienti con altre patologie neurologiche (OND), da 15,04% a 3,10%; soggetti sani (HC), da 11,97% a 2,13%); dunque la giustificazione data dai ricercatori non appare plausibile, essendo evidente che l'ipotizzata insufficiente cecità dei lettori locali avrebbe dovuto produrre uno scenario ben diverso: pochi "falsi positivi" tra i sani e molti "falsi positivi" tra i malati. La percentuale elevatissima di falsi positivi resta dunque senza una evidente spiegazione, che non sia la difformità sostanziale di criteri di valutazione degli esami tra lettori locali e lettori centrali. Segno evidente, di nuovo, di una non omogenea applicazione del protocollo, o della metodica diagnostica, o dell'addestramento degli operatori.

- La lettura centrale dei dati abbatte consistentemente i CCSVI positivi in tutti sottogruppi di pazienti SM: primari progressivi (PP), secondari progressivi (SP), recidivanti remittenti (RR), sindromi clinicamente isolate (CIS). Nel fare questo, la lettura centrale cancella il trend in ordine crescente delle prevalenze nei gruppi CIS->RR->SP->PP, che nelle letture locali era risultato altamente significativo; trend già segnalato da qualche altro autore, che suggerisce vi sia un qualche significato biologico in queste differenze. Il fatto che la lettura centrale annulli il trend di cui sopra, solleva ulteriori dubbi sulla validità metodologica della doppia lettura (locale e centrale) per un esame come il TCCS-ECD in cui l'interpretazione è strettamente legata al diretto controllo della operatività.

- Infine, notiamo che tra i 35 centri di ricerca che hanno partecipato allo studio Cosmo, ve ne sono alcuni che si erano già cimentati in studi sull'argomento CCSVI-SM, pubblicandone i risultati. E' singolare il fatto che proprio da questi centri, per i quali è possibile supporre una qualche maggior dimestichezza con il problema, siano emersi risultati che contraddicono le conclusioni di Cosmo.

Citiamo a questo proposito:

- Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia: Bastianello S. *et al.*<sup>24</sup> in uno studio multicentrico (sei centri) rilevano una prevalenza complessiva di CCSVI positivi in pazienti SM dello 86%, con una variazione tra centri dal 74% al 96%.
- Centro Neurologico dell'Università di Bari: Ciccone MM *et al.*<sup>25</sup> rilevano come un adeguato addestramento di due sonologi consenta di ridurre ad un livello trascurabile la variabilità tra osservatori; riscontrano inoltre che la presenza di malformazioni intraluminari sonologicamente rilevate è fortemente associata al reflusso venoso nelle vene intracraniche ( $p < 0,0001$ ), ad altri singoli parametri sonologici della CCSVI e ad alcuni segni clinici della SM. Gli autori concludono evidenziando che la SM è fortemente associata alla CCSVI.
- Clinica Neurologica dell'Università degli Studi di Napoli Federico II: Mancini M. *et al.*<sup>26</sup> rilevano il 77% di CCSVI nei pazienti SM contro il 28% nei soggetti sani ( $p < 0.0001$ ).
- Istituto di Scienze Neurologiche - Università degli Studi di Catania: Patti *et al.*<sup>27</sup> rilevano il 18.9% di CCSVI positivi tra i pazienti SM contro il 6.4% nei soggetti sani, differenza altamente significativa (OR 3.41; CI 1.63-7.13;  $p < 0,001$ ).

### Le scelte metodologiche

- CoSMo è stato progettato e realizzato tutto all'interno della classe neurologica: il suo comitato scientifico ha una netta prevalenza di specialisti di estrazione neurologica e non include figure di estrazione vascolare o radiologi e le indagini diagnostiche sono state eseguite quasi esclusivamente da neurosonologi, preferiti rispetto ai sonologi di estrazione radiologica, nonostante esistessero in tutta Italia diversi centri radiologici di eccellenza già formati all'indagine della CCSVI. Questa gestione chiusa e sostanzialmente monodisciplinare di uno studio che, occupandosi di un tema che interessa diverse discipline scientifiche avrebbe dovuto essere invece multidisciplinare ed aperto, non può avere giovato al suo svolgimento.

- La scelta di subordinare le conclusioni dello studio alla lettura centrale ridimensiona fortemente per Cosmo il significato di studio "multicentrico", essendo stato attribuito ai tre esperti lettori centrali un potere conclusivo eccessivo soprattutto tenuto conto delle caratteristiche dell'esame doppler.

- Invocare giudizi definitivi sulla base di uno studio diagnostico esclusivamente basato sul TCCS-ECD appare oggi impostazione obsoleta, visto l'ampio sviluppo della ricerca su nuove tecniche di diagnosi, sulla sicurezza della venografia con catetere, sulla sicurezza della angioplastica venosa; visto anche l'avvio di studi randomizzati controllati sulla efficacia della PTA in diversi paesi (Italia, USA; Canada), ove i rispettivi "Comitati etici" hanno ritenuto di dare l'assenso alla sperimentazione interventistica.

- Le prevalenze finali dello studio risultanti dalla lettura centrale dei dati appaiono in stridente contrasto con tutto quanto sino ad ora pubblicato in letteratura (meta-analisi canadese, venografie selettive, studi su flussi e perfusione, studi anatomopatologici...).

In conclusione, sulla base dei dati sinora accessibili dello studio Cosmo, è nostra opinione che le modalità attuate nella doppia lettura in cieco degli esami, una possibile carenza di addestramento specifico alla rilevazione TCCS-ECD della CCSVI e le differenze di attrezzatura, abbiano prodotto risultati finali poco affidabili. E tutto questo fa inevitabilmente riecheggiare alla mente i rilievi di carenze metodologiche denunciati dal Prof. Zamboni quando si dimise nel 2010 dal gruppo di studio di Cosmo, prendendone nettamente le distanze.



**Conclusione:**

Per tutte le ragioni fin qui esposte, riteniamo che non debba trovare seguito quanto auspicato da AISM, ovvero che Cosmo costituisca una ragione di freno alla libera ricerca scientifica sulla CCSVI, e auspichiamo che questo studio sia valutato come uno dei tanti studi sonologici finora prodotti, il cui significato ultimo a noi sembra quello di confermare il peso dei fattori di variabilità, in questo caso particolarmente amplificati, sui risultati dell'indagine sonologica, piuttosto che fornire informazioni sul livello di associazione tra CCSVI ed SM.

Roma, 18 dicembre 2012

**Firmato da (in ordine alfabetico):**



Matteo Scibilia – AIC Onlus



Rodolfo Daini – Assi.SM Emilia Romagna Onlus

Marco Sangiorgio – Assi.SM Lazio Onlus



Celeste Covino - CCSVI Campania Onlus



Gisella Pandolfo - CCSVI nella Sclerosi Multipla Onlus



Marianna Bulciolu - Isola Attiva Onlus



Ignazia Cucci – L'ABBRACCIO Onlus



Luca De Nunzio - SclerosiMultipla.com



Sergio Dalla Verde - Fondazione Smuovilavita Onlus

Adesioni in Allegato:

1. Attestazione di adesione alla lettera di Michele Findlay – MS-CCSVI-UK
2. Attestazione di adesione alla lettera di Kerry Cassidy – CCSVI-AUSTRALIA
3. Attestazione di supporto di Sandra Birrell – National CCSVI Society – Canada
4. Attestazione di adesione alla lettera di Kevin Campbell – VITAL NOW - UK



## Note e Riferimenti Bibliografici

---

<sup>1</sup> "AISM invita ogni ricerca scientifica in atto in Italia e nel contesto internazionale a prendere atto dei risultati ottenuti da CoSMo, nel comune interesse di tutelare la salute delle persone e di non sottoporle a rischi non motivati. AISM sollecita il Ministero della Salute, le Regioni e tutte le istituzioni preposte al governo delle politiche socio-sanitarie a tenere conto dei risultati resi disponibili dallo studio CoSMo nella definizione dei percorsi di cura per la sclerosi multipla e a fornire nuove raccomandazioni alle persone e alle strutture sanitarie"  
([http://www.aism.it/index.aspx?codpage=2012\\_10\\_ricerca\\_ccsvi\\_cosmo](http://www.aism.it/index.aspx?codpage=2012_10_ricerca_ccsvi_cosmo))

<sup>2</sup> Zamboni P et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;282:21-7.

Al-Omari MH et al. Jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010;29:115-20.

Simka M et al. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010;29:109-14.

Doepf F et al. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:173-83.

Zamboni P: Regarding "No Cerebrocervical Venous Congestion in Patients with Multiple Sclerosis. Intraluminal Jugular Septation" *Ann Neurol*. 2010 Nov

Baracchini C et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011;69:90-9

Zivadinov R. et al. Comment on No Evidence of CCSVI at Multiple Sclerosis Onset *Annals of Neurology* Giugno 2011 (v. anche la replica di Baracchini nello stesso numero della rivista).

Avruscio G. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and susceptibility to multiple sclerosis *Annals of Neurology* Luglio 2011 ((v. anche la replica di Baracchini nello stesso numero della rivista).

Zivadinov R et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology*. 2011 Jul 12;77(2):138-44. Epub 2011 Apr 13.

Auriel E, et al. Extra-cranial flow in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; doi:10.1016/j.jns.2011.07.005.

Marder E et al. No cerebral or cervical venous insufficiency in US veterans with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011; doi:10.1001/archneurol.2011.185.

Centonze D et al. Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict MS risk nor MS severity. *Ann Neurol* 2011; doi: 10.1002/ana.22436.

Tanaka M et al. Evaluation of blood flow and the cross-section area of internal jugular vein in Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients. *Clinica Neurol* 2011;51:430-2.

Tsivgoulis G et al. Extracranial venous hemodynamics in multiple sclerosis. A case-control study. *Neurology* 2011;77:1241-5.

Zivadinov R et al. Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency. *BMC Neurology* 2011;11:128.

Bavera P. M. et al. Venous extracranial Duplex ultrasound and possible correlations between multiple sclerosis and CCSVI: an observational study after 560 exams. *Acta Phlebologica*. 2011 August

Bastianello S. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicentre study. *BMC Neurology* 2011 October

---

Zaniewski M et al. Neck duplex Doppler ultrasound evaluation for assessing chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Phlebology* 2012; doi: 10.1258/phleb.2011.011070

Blinkenberg Met al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and venous stenoses in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.*2012; doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01671.x.

Simka Met al. Diagnostic accuracy of current sonographic criteria for the detection of outflow abnormalities in the internal jugular veins. *Phlebology* 2012; doi: 0.1258/phleb.2012.011125.

Radak D et al. Morphological and haemodynamic abnormalities in the jugular veins of patients with multiple sclerosis. *Phlebology* 2012; doi:10.1258/phleb.2011.011004

Amato MP et al. No association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; doi: 10.1177/1352458512445943

Mehrpour M et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a case-control study from Iran. *Perspect Med* 2012; doi: 10.1016/j.permed.2012.02.037

Ciccione MM et al. Multigate Quality Doppler profiles and morphological/ hemodynamic alterations in multiple sclerosis patients. *Curr Neurovasc Res*2012; [Epub ahead of print]

<sup>3</sup> J.M. Burton et al. A systematic review of the association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis  
[http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=156022&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=171&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=156022&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=171&XNMASKEN_ID=900)

<sup>4</sup> Zamboni P et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-9.

Hojnacki D et al., Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Int Angiology* 2010

Yamout B, Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult Scler.*2010 Nov;16(11):1341

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

Simka M et al., Prevalence of extracranial venous abnormalities: results from a sample of 586 multiple sclerosis patients. *Funct Neurol* 2011;26:197-203

Petrov I et al., Safety profile of endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Endovasc Ther*2011;18:314-23.

Kostecki J et al., An endovascular treatment of chronic cerebro-spinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients - 6 month follow-up results. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:557-62.

Ludyga T et al., Early results of a prospective open-label study on endovascular treatments for chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with associated multiple sclerosis. *Phlebol Rev* 2011;19:9-14.

Kipshidze N et al., Endovascular treatment of patients with chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Georg Med News* 2011;10:29-33

Mandato K Det al., Safety of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a report of 240 patients with multiple sclerosis. *J Vasc Intervent Radiol* doi:10.1016/j.jvir.2011.09.019

Lugli M et al., The hypothesis of patho-physiological correlation between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: rationale of treatment. *Phlebology* 2012; doi: 10.1258/phleb.2012.012524



---

Milic DJ et al., Liberation procedure in the treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency - is chronic cerebro-spinal venous insufficiency related to brain congestive syndrome rather than multiple sclerosis. *J Vasc Surg* 2012;55:302-3.

Simka Met al., Diagnostic accuracy of current sonographic criteria for the detection of outflow abnormalities in the internal jugular veins. *Phlebology* 2012; doi: 0.1258/phleb.2012.011125.

Beelen R et al., Evolution in quality of life and epidemiological impact after endovascular treatment of chronic cerebro-spinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *Phlebology* 2012; doi: 10.1258/phleb.2012.012S10

<sup>5</sup> Menegatti E, Genova V, Tessari M, et al. The reproducibility of color doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis. *Internl Angiol.* 2010;29:121–6.

Zivadnov R, Ramanathan M, Dolic K, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: diagnostic, pathogenetic, clinical and treatment perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:1277–94

<sup>6</sup> P.Zamboni et al., Assessment of cerebral venous return by a novel plethysmography method- *J Vasc Surg.* 2012 Sep; 56(3):677-85

<sup>7</sup> SIR 2012 - Society of Interventional Radiology (SIR) 2012 (March 24 – 29, 2012, San Francisco) -The Diagnostic Utility of Ultrasound for Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in patients with Multiple Sclerosis - J. G. Almond, M. Englander, K. Mandato, S. Parikh, G. Siskin

<sup>8</sup> SIR 2012 - Society of Interventional Radiology (SIR) 2012 (March 24 – 29, 2012, San Francisco) - Clinical Experience in the Management of CCSVI: Single Center Experience - H. Ferral, G. Behrens, Y. Tumer, T. Souman

<sup>9</sup> Y. Karmon, R. Zivadnov, B. Weinstock-Guttman, K. Dolic, C. Kennedy, K. Marr, V. Valnarov, A. Siddiqui (Buffalo, US), Comparison of intravascular ultrasound to gold standard catheter venography for detection of extra-cranial venous abnormalities indicative of CCSVI: results of the PREMise (Prospective Randomized Endovascular therapy in Multiple Sclerosis) study

[http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=157035&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=171&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=157035&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=171&XNMASKEN_ID=900)

<sup>10</sup> C Beggs, S Shepherd and P Zamboni - Cerebral venous outflow resistance and interpretation of cervical plethysmography data with respect to the diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency – *Phlebology* 11 oct 2012

<sup>11</sup> [http://www.youtube.com/watch?v=nUhWV\\_XbPos](http://www.youtube.com/watch?v=nUhWV_XbPos)

<sup>12</sup> <http://www.clinicaltrials.gov/>

<sup>13</sup> <http://www.cihir-irsc.gc.ca/e/45919.html>

<sup>14</sup> <http://guidance.nice.org.uk/IPG420>

<sup>15</sup> Salvi F et al, Venous angioplasty in multiple sclerosis: neurological outcome at two years in a cohort of relapsing-remitting patients – *Functional Neurology* 2012;27(1): 55-59

<sup>16</sup> Ferlini A, Bovolenta M, Neri M, et al. Custom CGH array profiling of copy number variations (CNVs) on chromosome 6p21.32 (HLA locus) in patients with multiple sclerosis. *BMC Medical Genetics* 2010;11:64–74.

<sup>17</sup> C. Diaconu, S. Staugaitis, J. McBride, C. Schwanger, A. Rae-Grant, R. Fox (Cleveland, US), Anatomical and histological analysis of venous structures associated with chronic cerebro-spinal venous insufficiency

[http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=137778&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=150&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=137778&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=150&XNMASKEN_ID=900)

<sup>18</sup> Coen M, Menegatti E, Salvi F, Mascoli F, Zamboni P, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML., Altered collagen expression in jugular veins in multiple sclerosis.

<sup>19</sup> Haacke EM, Garbern J, Miao Y, et al. iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging. *Int Angiol.* 2010;29:149–57.

<sup>20</sup> D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, et al. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011;10:657–66.

- 
- Law M, Saindane AM, Ge Y, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004;231:645–52.
- Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage*. 2006;33:1029–35
- Brooks DJ, Leenders KL, Head G, et al. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. *JNNP*. 1984;47:1182–91.
- Lycke J, Wikkelso C, Bergh AC, et al. Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99m hexamethyl propyleneamine oxime. *Eur Neurol*. 1993;33:163–7.
- Swank RL, Roth JG, Woody DC Jr. Cerebral blood flow and red cell delivery in normal subjects and in multiple sclerosis. *Neurol Res*. 1983;5:37–59.
- Sun X, Tanaka M, Kondo S, et al. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. *Ann Nucl Med*. 1998;12:89–94.
- <sup>21</sup> Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, et al. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report. *BMC Med*. 2011;9:22–31
- <sup>22</sup> Dolic K, Weinstock-Guttman B, Marr K, Valnarov V, Carl E, Hagemeyer J, Brooks C, Kilanowski C, Hojnacki D, Ramanathan M, Zivadinov R. Risk factors for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in a large cohort of volunteers. *PLoS One*. 2011;6(11):e28062. Epub 2011 Nov 30.
- <sup>23</sup> Zivadinov R, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology*. 2011 Jul 12;77(2):138–44. Epub 2011 Apr 13.
- <sup>24</sup> Stefano Bastianello, Alfredo Romani, Gisela Viselner, Enrico C Tibaldi, Elisabetta Giugni, Marta Altieri, Pietro Cecconi, Laura Mendozzi, Massimiliano Farina, Donatella Mariani, Antonio Galassi, Claudio Quattrini, Marcello Mancini, Vincenzo Bresciamorra, Angela Lagace, Sandy McDonald, Giorgio Bono and Roberto Bergamaschi  
Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicentre study  
*BMC Neurology* 2011, **11**:132
- <sup>25</sup> Ciccone MM, Galeandro AI, Scicchitano P, Zito A, Gesualdo M, Sassari M, Cortese F, Dachille A, Carbonara R, Federico F, Livrea P, Trojano M. Multigate quality Doppler profiles and morphological/hemodynamic alterations in multiple sclerosis patients. *Curr Neurovasc Res*. 2012 May;9(2):120–7.
- <sup>26</sup> Mancini M, Morra VB, Di Donato O, Maglio V, Lanzillo R, Liuzzi R, Salvatore E, Brunetti A, Iaccarino V, Salvatore M. Multiple sclerosis: cerebral circulation time. *Radiology*. 2012 Mar;262(3):947–55.
- <sup>27</sup> Francesco Patti, Alessandra Nicoletti, Carmela Leone, Silvia Messina, Emanuele D'Amico, Salvatore Lo Fermo, Vincenza Paradisi, Elisa Bruno, Graziella Quattrocchi, Pierfrancesco Veroux, Luigi Di Pino, Luca Costanzo, Mario Zappia  
Multiple Sclerosis and CCSVI: A Population-Based Case Control Study  
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0041227>