



6 Settembre 2013

Agli organi di stampa

Comunicato Stampa

CCSVI-SM Onlus risponde ancora una volta a COSMO

L'AIMS e la sua fondazione Fism continuano a presentare (questa volta, oggi, a Milano) i risultati dello studio epidemiologico Cosmo da esse finanziato, che escluderebbe la correlazione tra la Sclerosi Multipla (SM) e l'Insufficienza Venosa Cronica Cerebro Spinale (CCSVI), come l'unico, e solo, e definitivo su questo tema. Lo sta facendo da un anno, ma al momento questo studio non è stato ancora pubblicato.

L'Associazione CCSVI nella Sclerosi Multipla Onlus – fatta da malati e familiari di malati – non può non controbattere, per l'ennesima volta, evidenziando nuovamente le dense ombre e i pesanti dubbi che questo studio – nei dati finora resi noti – mostrano e sollevano. Partendo dall'assunto che Cosmo è solo uno dei tanti studi sonologici compiuti nel mondo su questa materia, la maggior parte dei quali conferma quanto indicato dal prof Paolo Zamboni (Università di Ferrara) sulla CCSVI, la sua correlazione con la SM, e la terapia da lui proposta, l'angioplastica percutanea transluminale (PTA).

Studi clinici randomizzati e controllati – indipendenti, a differenza di Cosmo – sono in corso in Italia e nel mondo, e diranno molto ancora anche su questo argomento, oltre che sulla sicurezza ed efficacia della PTA nei malati di SM. Nessuno studio può autopromuoversi come l'unico e definitivo, in medicina.

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 sono state rilevate nei pazienti con altre malattie neurologiche e nei controlli sani.

Cosmo non è stato ancora pubblicato (nonostante sia passato un anno dalla sua prima presentazione). 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. **Ciononostante l'AIMS, 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.**

Esponiamo qui sinteticamente i motivi della nostra forte perplessità sulla validità dello studio CoSMo, ribadendo quanto già espresso da diverse associazioni di malati (compresa la nostra) che si interessano del problema in una lettera inviata nel dicembre 2012 all'allora Ministro della della Salute Balduzzi e a diverse istituzioni con competenza sanitaria.



Le tendenze della ricerca scientifica sulla CCSVI

A partire dal 2009 la comunità scientifica internazionale ha prodotto un numero elevatissimo di pubblicazioni sulla possibile correlazione tra CCSVI e SM, utilizzando diverse metodiche diagnostiche, con risultati variabili. 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 associazione giungendo a conclusioni discordanti. **Nonostante tale variabilità di risultati, 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 (Laupacis, 2012).** La forte associazione è stata riscontrata anche in un' altra meta-analisi condotta recentemente (Tsivgoulis, 2013) sull' insieme di 19 studi sonologici caso-controllo. Se si osservano inoltre gli studi che indagano la CCSVI mediante venografia con catetere delle vene giugulari interne e della vena azygos (tecnica 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, con prevalenze che, nella maggioranza degli studi, supera il 90%, come ha recentemente ribadito lo stesso prof Zamboni.

Le ragioni della variabilità dei risultati ottenuti con ECD sono presumibilmente da ricondursi al fatto che l'esame TCCS-ECD dei vasi venosi è altamente operatore-dipendente e l'operatore necessita di prolungato e specifico training circa l' indagine sulle vene del collo anche quando sia un sonologo già esperto sui vasi arteriosi. E' stato dimostrato che la variabilità inter-operatore decresce notevolmente dopo training mirato raggiungendo livelli accettabili.

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 si stanno orientando verso un approccio multimodale alla diagnosi di CCSVI, preliminarmente con tecniche non invasive (ECD, pletismografia cervicale, Risonanza Magnetica delle vene) e in seconda istanza mediante venografia con catetere, indagine intravascolare con ultrasuoni (IVUS); oltre che verso lo studio della perfusione cerebrale e della dinamica del liquor cerebrale con tecniche avanzate.

I principali gruppi di ricerca internazionali che in questi anni hanno approfondito lo studio della CCSVI (Ferrara - Italia; Buffalo – USA ; Detroit, USA; Albany – USA ; San Diego – USA; Cleveland, Ontario – Canada; Pszczyna, Polonia; Belgrado – Serbia; ecc.) da tempo hanno superato la fase del semplice studio sulla associazione tra alterazioni sonologiche e diagnosi di SM. Gli sforzi sono rivolti ad affrontare da una parte le difficoltà diagnostiche con modalità multimodali; dall'altra gli aspetti interventistici, studiando la sicurezza e l' efficacia della angioplastica percutanea transluminale (PTA).

Tutto ciò testimonia del fatto che decine di qualificati e indipendenti 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.



Osserviamo che in generale, il razionale della ricerca sulla CCSVI trova oggi interessanti supporti in vari campi della ricerca scientifica, quali la genetica, l'anatomo-isto-patologia, la biochimica, le tecniche avanzate per lo studio dell'emodinamica cerebrale.

Lo studio CoSMo

CoSMo è il più ampio studio sinora effettuato sulla associazione tra positività ai criteri diagnostici per CCSVI con tecnica ECD e diagnosi clinica di Sclerosi Multipla. Non si tratta del primo studio in cieco di ampie proporzioni (Zivadinov nel 2011 aveva pubblicato uno studio¹ 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.

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

- **CoSMo è stato progettato e realizzato in ambito in netta prevalenza neurologico, non ostante che il tema in discussione richiedesse la più partecipazione multidisciplinare.**
- **I criteri di selezione dei centri arruolati allo studio, in ordine alla esperienza professionale degli operatori, richiedevano 500 esami ECD per anno per due anni. Non è chiaro se tale esperienza potesse essere tutta rivolta allo studio delle arterie, cosa probabile visto che all'epoca di avvio dello studio erano ben pochi i sonologi (per lo più di estrazione radiologica o vascolare) con solida esperienza nell'esame dei vasi venosi extra-intracerebrali.**
- **L'addestramento specifico all'esame ECD per CCSVI previsto nella fase preliminare è stato criticato, da diverse fonti, come troppo breve.**
- **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, abbassando drasticamente la media di prevalenza della CCSVI negli SM, dal 15,89% (rilevata localmente) al 3,26%(rilevata centralmente). Solo il 20% circa dei CCSVI positivi rilevati localmente viene confermato dalla lettura centrale, mentre pressochè tutti i casi negativi perifericamente vengono confermati come negativi, anche centralmente. Ciò lascia intravedere una difformità sostanziale di criteri valutativi tra centro e periferia, non adeguatamente controllata in fase di progettazione dello studio e/o di addestramento all'esame.**
- **Il ruolo dei lettori centrali è stato soverchiante oltre l' atteso , inficiando la natura multicentrica dello studio.**



- Diversi specialisti hanno messo in dubbio la validità metodologica di una lettura centrale su registrazioni effettuate da altri, data la complessità operativa dell'indagine e il fatto che il giudizio finale è strettamente legato alle modalità e condizioni operative.
- Le prevalenze finali dello studio risultanti dalla lettura centrale dei dati appaiono in stridente contrasto coi risultati di meta-analisi prima citate.
- Invocare giudizi definitivi sulla base di uno studio diagnostico

esclusivamente basato sul TCCS-ECD appare oggi impostazione obsoleta, visto l'ampio sviluppo della ricerca con varie tecniche di indagine, che, unitamente ai dati sulla sicurezza della angioplastica venosa, hanno già spinto qualificati centri ad avviare 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.

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.

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.

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, quando non adeguatamente controllato, sui risultati dell'indagine sonologica, piuttosto che fornire informazioni sul livello di associazione tra CCSVI ed SM.

Roma/Bologna, 6 Settembre 2013

Associazione

CCSVI nella Sclerosi Multipla - Onlus

Ufficio Stampa
Gialla Pandolfo
347 4074986
Dora Carapellese
347 4581906