



Lettera aperta agli autori di Chronic Cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis (Khan et al, 2010, Annals of Neurology)

Di Ashton Embry, Direct-MS

Premessa: una settimana fa è stato reso disponibile online nel sito web di *Annals of Neurology* un articolo, “Point of view”, su CCSVI e SM. Questo è stato scritto da undici autori, insieme neurologi e radiologi. Come noto, sette degli undici autori, in cui i primi quattro sono coloro che principalmente hanno condotto la realizzazione dell’articolo, evidenziano significativi interessi finanziari con le aziende farmaceutiche che producono farmaci per la SM (come riportato in modo chiaro nella stessa appendice).

Nel loro articolo, gli autori hanno discusso dei lavori pubblicati dal prof. Zamboni sulla CCSVI e concludono che questi dovrebbero essere considerati “preliminari”. Da quanto è di mia conoscenza, nessuno ha mai pensato che fosse altrimenti. La maggior parte dell’articolo consiste in punti e argomenti che suggeriscono che non è ragionevole considerare la CCSVI come la principale causa del processo patologico della SM. Tale discussione ha un certo valore, anche se devo sottolineare che sono pochi coloro che definiscono la CCSVI quale principale elemento che conduce alla SM. Zamboni è stato molto chiaro su questo, ha detto che la CCSVI può essere semplicemente un potenziale fattore di rischio, insorgenza e progressione della SM. Così, secondo il loro “Point of view”, gli autori, dalla loro prospettiva, costruiscono argomentazioni fallaci, concentrandosi su questo aspetto, e spendono la maggior parte dell’articolo smontando la tesi di Zamboni. Nel complesso, grossa parte delle loro argomentazioni si convogliano sulla critica della CCSVI come causa principale della SM, piuttosto la SM viene vista come una malattia autoimmune, comunque esacerbata dalla presenza della CCSVI.

L’unica parte veramente offensiva di tale articolo, è stato il tentativo degli autori di razionalizzare l’egoistico desiderio secondo cui nessuna persona affetta da SM dovrebbe essere sottoposta a test per la CCSVI. Questi hanno enfatizzato la rarissima evenienza che si verifichi un evento avverso grave, associato al trattamento endovascolare, ma viene totalmente trascurato il rischio che deriverebbe dal non essere trattati e testati per la CCSVI. Questa razionalizzazione unilaterale perde di valore, si annulla, da quello che è un palese conflitto di interessi della maggior parte degli autori, per il quale le loro argomentazioni non possono essere prese seriamente.

Di seguito, trovate la lettera aperta agli autori.

Gentile dott. Khan e collaboratori,

di recente ho letto il suo parere sulla CCSVI, reso disponibile online, su *Annals of Neurology* (Khan et al, 2010), la scorsa settimana. Ho visto tutto questo come una sorta di “Guerre stellari della sclerosi multipla: parte seconda, l’impero medico colpisce ancora”. Nel complesso ho letto il suo articolo con piacere, in quanto trovo sempre utile leggere gli argomenti di coloro che possiedono una diversa opinione rispetto alla mia, su un’importante questione. Sono stato persino contento che voi vi siate trattenuti dal seguire la famigerata definizione di Mark Freedman che ha etichettato il lavoro di prof. Zamboni come “una bufala”. L’unica parte dell’articolo che ho trovato di cattivo gusto è quella in cui voi consigliate alle persone con SM di non fare il test per la CCSVI se non fra cinque, dieci anni (tempo in cui verranno condotte le ricerche). Ma discuterò di questo punto, dettagliatamente più avanti.

Per una più aggiornata e più obiettiva opinione su SM e CCSVI, la indirizzo verso un mio recente articolo “CCSVI e SM: integrazione di nuovi dati per le azioni guida”, il quale può essere scaricato qui:

<http://www.direct-ms.org/magazines/Embry%20New%20CCSVI%20Data%20for%20Guiding%20Actions%2002%2010.pdf>.

In questo articolo si interpreta il rapporto tra CCSVI e SM alla luce dei risultati recentemente resi disponibili dalle Università di Buffalo e Georgetown. Nonostante queste informazioni saranno disponibili nel corso del 2010, mi sono sorpreso nel vedere che lei si sia precipitato nell’andare alla Stampa prima che questi dati siano effettivamente fruibili. Ciò renderà il vostro “Point of view” irrimediabilmente superato il giorno stesso in cui tali dati verranno ufficialmente pubblicati. Posso solo supporre che non volevate essere intralciati da dati solidi, come quelli di Buffalo e Georgetown, per non causare problemi alla vostra critica.

Nel mio articolo ho anche affrontato la questione per la quale le persone con SM dovrebbero essere testate e trattate per la CCSVI il più presto possibile o se piuttosto debbano aspettare fino a cinque, dieci anni, fino a quando i principali trials clinici non saranno completati e analizzati. Una ragionevole risposta a questo problema dipende da i nuovi, principali dati dell’Università di Buffalo e Georgetown. La sua analisi sulla stessa problematica, senza il beneficio di questi dati cruciali, purtroppo è prematura e scarsamente supportata. Come argomenterò in seguito, la mia opinione su questa questione chiave è opposta alla vostra e, a differenza della sua, la mia è supportata da nuovi dati e non è irrimediabilmente compromessa da inaccettabili ed enormi conflitti di interesse.

Per me, visti i solidi risultati dello studio di fase 1 dell’Università di Buffalo e i risultati di centinaia di procedure endovascolari che sono già state eseguite per alleviare la CCSVI (su quasi tutti sono state trovate ostruzioni nelle principali vene che drenano il sangue dal cervello) non vi può essere dubbio che la CCSVI sia associata alla SM. E, come io sostengo nel mio articolo, poiché le malformazioni vascolari che costituiscono la CCSVI sono per lo più congenite (dati di Georgetown), non vi può essere dubbio che la CCSVI è un fattore importante nel processo patologico della malattia della SM, in molti casi (sicuramente non in tutti i casi). Naturalmente, senza il supporto di questi nuovi dati non si potrebbe offrire alcuna utile opinione sulla relazione in base alla quale la CCSVI è parte della SM.

Inoltre, ogni altra indicazione per la quale la forte associazione tra CCSVI e SM sia puramente casuale non può essere presa sul serio, anche se sono sicuro che un tale argomento sarà plausibile

per alcuni. Nel mio articolo, io interpreto la SM come una malattia autoimmune che, in molti casi, è aggravata dalla compresenza di CCSVI (nel 25% della popolazione sana è probabilmente fino al 60% delle persone con SM come previsto dall'Università di Buffalo). Trovo la contrapposizione "malattia autoimmune VS CCSVI" che domina il suo articolo, come eccessivamente semplicistica. Un'integrazione dei due fenomeni è il modello più ragionevole poiché esistono delle fortissime evidenze che supportano il loro coinvolgimento nella SM. Naturalmente, nuovi dati saranno necessari perché un tale modello integrato possa diventare ovvio.

Un'altra questione fondamentale, che non si potrebbe valutare senza i nuovi dati, riguarda il come la CCSVI contribuisce alla progressione della SM. I risultati dell'Università di Buffalo ben dimostrano che laddove è maggiore la disabilità, più alta è la probabilità che la CCSVI sia coinvolta. L'origine congenita delle malformazioni vascolari, dettata da tali risultati, significa che la CCSVI è un coadiuvante nel processo della malattia. Se su un soggetto si riscontra SM e CCSVI insieme, questo avrà una probabilità molto più elevata di progredire ad un livello di invalidità superiore, rispetto ad una persona con SM, ma non CCSVI. Visti i potenziali effetti negativi della CCSVI sul sistema vascolare del SNC (sistema nervoso centrale), tale associazione, empiricamente supportata, è certamente razionale e plausibile.

L'argomentazione secondo la quale la SM causa la CCSVI, un tema menzionato nel suo articolo, è esclusa dai dati, anche se ancora una volta una tale interpretazione illogica continuerà ad essere adottata. Molti di voi hanno esperienza con l'EAE (encefalomielite sperimentale autoimmune), il modello animale utilizzato per simulare la SM. Vi suggerisco di provare a interpretare la relazione di CCSVI ed SM come qualcosa di simile all'aggiunta della tossina tetanica (che apre la BBB) nella mielina, mix adjuvante che porta all'autoimmunità nella EAE.

Considerato quanto detto sopra, se si ha la SM, sarebbe saggio fare il test per CCSVI e, se necessario, trattarla. Questo si basa sul ragionamento logico (principio di precauzione) sulla base del quale la probabilità di danno associato, rispetto al non far nulla (esempio: progressione più rapida e più grave in presenza di CCSVI) è largamente superiore alla possibilità di danni connessi al rischio remoto relativo alla chirurgia endovascolare per alleviare la CCSVI (gravi effetti collaterali, lo ricordiamo, sono estremamente rari). Come Marc "bufala" Freedman correttamente e forse profeticamente disse, "Time is Brain" – "Il tempo è Cervello" (Freedman, 2009). Con questo e apparente ruolo della CCSVI quale acceleratore della progressione della SM, in mente, le persone con SM non possono permettersi il lusso di seguire la vostra egoistica tabella di marcia, di aspettare cinque, dieci anni per quello che lei ritiene necessario affinché la ricerca sia completata.

Naturalmente, molte persone affette da SM realizzano l'ovvio e sono alla disperata ricerca di tali test e terapie. Chi non lo farebbe se avesse la SM e la propria malattia stesse progredendo (i farmaci attualmente non sono in grado di fare granché per la maggior parte, nel lungo periodo). In particolare, la maggior parte dei neurologi non sono in grado di comprendere o immedesimarsi con una decisione così logica dei malati di SM, ovvero di voler ottenere il trattamento per la CCSVI, se presente. I consigli del vostro testo, rivolto ai malati, di non sottoporsi al trattamento di CCSVI per almeno cinque, dieci anni, a partire da ora, è al contempo IRRESPONSABILE e PERICOLOSO. E questo ci porta al tema della grave mancanza di obiettività di tali vostri pareri.

Uno dei grossi problemi che emerge, quando dite ai malati di non farsi trattare, è che la maggior parte di voi è strettamente allineata con l'industria farmaceutica e che quindi abbiate un importante conflitto di interessi, quando offrite consulenze in materia. Dovremo forse ascoltare i consigli di scienziati strettamente alleati con l'industria petrolifera, quando si tratta di capire come affrontare i

potenziali problemi del riscaldamento globale? Certo che no! Noi non dovremmo tenerne conto perché esse hanno un palese conflitto di interessi che può trarci in inganno. Una cosa che sappiamo per certo è che un loro parere non è obiettivo.

Che piaccia o no, il lungo elenco di aziende farmaceutiche, associato con la maggior parte degli autori (vedi l'appendice sotto) squalifica il "Point of view" come una fonte attendibile quando si tratta di consigli su cosa fare, riguardo ad un trattamento non farmacologico come quello per CCSVI. Ci tengo a sottolinearlo, non è possibile avere entrambe le cose. Voi non potete pretendere denaro dalla Case Farmaceutiche e poi offrire consigli su un trattamento che potenzialmente potrebbe danneggiare le stesse. Naturalmente il vostro consiglio sta per: "non usate trattamenti non farmacologici, usate solo farmaci". Come potrebbe essere diversamente, ed è per questo che un consiglio da parte di coloro che hanno evidenti conflitti di interesse è un egoismo senza valore. È un peccato che la maggior parte dei neurologi non siano come George Ebers della Oxford University che supera la tentazione di prendere del denaro facile dalle Case Farmaceutiche, sfuggendo così ad un conflitto d'interessi spudorato.

In sintesi, il vostro "Point of view" è completamente fuori dal tempo ed il vostro consiglio, riguardo a test e trattamento per CCSVI, è totalmente compromesso e privo di alcun valore. Esso è inoltre un messaggio potenzialmente deleterio per le persone con SM. Cinque, dieci anni rappresentano un tempo enorme per aspettare test e trattamento della CCSVI, e così tanto tempo rappresenta un'altrettanta enorme quantità di cervello perduto (ricordando Freedom, "Time is Brain"). Posso solo suggerire di provare duramente ad assumere un approccio paziente-centrico, basato sull'evidenza e fare tutto quello che è possibile per rendere il test e la terapia della CCSVI a disposizione il più presto possibile.

Cordialmente,

Dott. Ashton Embry
Presidente della Direct-MS
www.direct-ms.org

Appendice - supporto finanziario degli autori del "Point of view"

Dr Khan has received research support from the National MS Society (NMSS), the National Institutes of Health (NIH), Teva Neuroscience, Genzyme Corporation, Biogen Idec, Novartis Pharmaceuticals, and Acorda Therapeutics; consultancy and speaking honoraria from Teva Neuroscience, Biogen Idec, Novartis Pharmaceuticals, and Bayer Healthcare.

Dr. Filippi has received research support from Bayer-Schering Pharma, Biogen-Dompé AG, Genmab A/S, Merck Serono, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), and Fondazione Mariani; consultancy and speaking honoraria from Bayer Schering Pharma, Biogen-Dompé AG, Genmab A/S, Merck Serono, Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Dr. Freedman has received research support from the Canadian MS Society, EMD Merck-Serono, Genzyme, and Bayer Schering Pharma; consultancy and speaking honoraria from Teva Neuroscience, Bayer Healthcare, and EMD Merck-Serono.

Dr Barkhof has received research support from the Dutch MS Research Foundation and Merck-Serono; consultancy and speaking honoraria from EMD Merck-Serono, Bayer-Schering Pharma, Biogen-Idec, UBC, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk.

Dr Dore-Duffy has received research support from the NMSS and the NIH.

Dr Trapp has received research support from the NIH, NMSS, Canadian MS Society, Ohio Third Frontier, Vertex, and EMD Merck-Serono; consultancy and speaking honoraria from Teva Neuroscience, Biogen Idec and Pfizer.

Dr. Bar-Or has received research support from the MS Society of Canada (MSSC) and the MSSC Research Foundation, The Canadian Institutes of Health Research, the FRSQ, Bayhill Therapeutics, Biogen Idec, Bio MS, Genentech, and Teva Neuroscience; consultancy and speaking honoraria from Biogen Idec, Eli Lilly, Genentech, MerckSerono, Novartis, Roche and Teva Neuroscience.

Dr Lisak has received research support from the NMSS, NIH, Teva Neuroscience, and Questcor; consultancy and speaking honoraria from Teva Neuroscience and Bayer Healthcare.

Drs Siegel, Lassmann, and Zak have nothing to disclose