

Stato dei lavori per l'avvio di una sperimentazione clinica relativa al trattamento della Sclerosi multipla tramite la procedura di disostruzione venosa proposta dal Prof. Zamboni (Bologna, 7 Giugno 2010)

Questo breve comunicato ha lo scopo di informare sullo stato di avanzamento dei lavori del gruppo di esperti che – su mandato della Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale dell'Emilia Romagna – stanno lavorando alla messa a punto di un protocollo di studio clinico per la valutazione della efficacia e dei rischi legati al trattamento della CCSVI mediante angioplastica venosa

## 1. Premessa

Da alcuni anni il prof. P. Zamboni della Università di Ferrara ed il suo gruppo di ricerca hanno avviato ricerche nel campo della eziopatogenesi e trattamento della Sclerosi Multipla (SM) concentrandosi in particolare sulla associazione tra insufficienza venosa cerebro-spinale (CCSVI).

Nell'autunno del 2008 nell'ambito del Programma di ricerca "Regione Università" il prof. Zamboni presentò un progetto dal titolo "Valutazione costo-efficacia del trattamento dell'insufficienza venosa cerebrospinale quando associata a sclerosi multipla". La commissione di esperti chiamata a valutare i progetti, anche alla luce del fatto che al tempo non esisteva alcuno studio pubblicato relativo alla efficacia della procedura, ritenne prematura la ipotesi di uno studio clinico di efficacia e approvò invece una ricerca sulla validazione diagnostica della metodica ecodoppler.

Nel 2009, il gruppo di Zamboni ha pubblicato sul Journal of Vascular Surgery un articolo dal titolo "A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency" in cui viene valutato l'effetto della disostruzione venosa in una serie di 65 pazienti con SM che soddisfano i criteri di CCSVI all'ecodoppler ed alla venografia. Nel lavoro gli Autori dichiarano che il trattamento potrebbe essere una opzione terapeutica efficace, ma essi stessi ritengono necessaria una conferma dell'efficacia mediante uno studio controllato e randomizzato di più ampie dimensioni.

Nei mesi successivi, pazienti singoli, loro familiari, e associazioni costituite ad hoc fra pazienti richiedono sia per il tramite di incontri istituzionali, sia attraverso vari mezzi di comunicazione, la possibilità di accesso al trattamento, eventualmente nell'ambito di una sperimentazione clinica.

In diverse sedi in Italia e all'estero, nel frattempo, si ha notizia - peraltro in modo frammentario - di trattamenti eseguiti sia all'interno che al di fuori di progetti di ricerca.

Considerata la prevalenza e la gravità della SM, e nell'intento di contribuire alla risoluzione della controversia sulla efficacia del trattamento, la Regione Emilia-

Romagna decide di istituire un gruppo di lavoro composto da esperti con varie competenze, quali neurologi, neurosonologi, radiologi, fisiatristi, metodologi clinici, neuroradiologi ecc. con il mandato di:

a) valutare la fattibilità di una ricerca mirata a valutare il profilo beneficio-rischio dell'intervento di disostruzione venosa quale terapia aggiuntiva a quelle normalmente utilizzate nella SM.

b) in caso positivo, preparare nel più breve tempo possibile il protocollo operativo della ricerca stessa, demandandone la realizzazione pratica alla prassi comunemente utilizzata in ambito di ricerca clinica.

## 2. L'attività del gruppo di lavoro

Tra marzo e maggio 2010 il gruppo di lavoro si è riunito cinque volte, lavorando per via telematica tra una riunione e l'altra. Nel corso di questo periodo di lavoro è stata effettuata una analisi della letteratura scientifica sul problema, comprese le nuove pubblicazioni che si stanno tuttora accumulando, e le risultanze preliminari del Congresso dell'American Academy of Neurology del Maggio 2010, ove il tema della CCSVI ha avuto particolare risonanza.

Sono stati valutati con particolare attenzione i lavori del gruppo del prof. Zamboni e sono stati discussi quattro tipi di razionale alla base dell'eventuale decisione di disegnare un protocollo di studio di efficacia terapeutica: a) clinico; b) epidemiologico; c) fisiopatologico; d) di sanità pubblica.

In base ai dati analizzati e alla discussione, il gruppo ha ritenuto che esistano i presupposti per avviare un programma di ricerca sulla efficacia terapeutica del trattamento di disostruzione venosa mediante angioplastica.

Il giorno 29 aprile il Gruppo di lavoro ha incontrato il Prof. Zamboni ed i suoi collaboratori che hanno fornito informazioni utili alla ulteriore definizione del disegno di studio e hanno condiviso l'impostazione generale dei lavori.

Nel corso degli incontri alcune tematiche si sono rilevate particolarmente complesse ed hanno richiesto una discussione ampia e approfondita. Tra queste si ricordano la necessità di:

- definire criteri diagnostici della CCSVI oggettivi e riproducibili tramite ecodoppler;
- garantire che i pazienti non siano, durante lo studio, a conoscenza del trattamento effettivamente ricevuto;

Oltre alle problematiche sopraelencate, nella discussione sul/i disegno/i di studio si è dovuto tener conto anche della crescente pressione da parte della comunità dei malati, per i quali la sperimentazione rappresenta una possibilità di accesso al trattamento. Questo ha portato a cercare di mettere a punto criteri di inclusione tali da poter far includere nello studio tutte le categorie di pazienti con sclerosi multipla compatibilmente con la verosimiglianza che il trattamento possa loro conferire un beneficio.

### 3. Contenuti generali del protocollo

Lo studio avrà un disegno "controllato e randomizzato" con "mascheramento": solamente la metà dei pazienti inclusi riceverà il trattamento sperimentale mentre l'altra metà avrà la funzione di gruppo di controllo e non riceverà il trattamento sperimentale (studio controllato). I pazienti saranno assegnati ad uno dei due gruppi in modo casuale (randomizzazione) e non saranno a conoscenza del tipo di trattamento ricevuto. Potranno entrare nello studio la gran parte dei pazienti affetti da sclerosi multipla che allo screening con ecodoppler soddisfino i criteri diagnosi di CCSVI. Saranno invece esclusi quelli per i quali non sia possibile misurare l'effetto terapeutico.

La terapia medica in atto al momento della randomizzazione sarà continuata nel corso dello studio.

Le misure di effetto del trattamento ("outcome") saranno la risposta clinica misurata mediante un "endpoint clinico combinato", l'attività di malattia misurata alla risonanza magnetica nucleare (RMN) ed il punteggio alla scala EDSS, comunemente usata negli studi di valutazione delle terapie per la sclerosi multipla.

La durata prevista del follow-up sarà di almeno 12 mesi e la numerosità campionaria prevista sarà di alcune centinaia di pazienti (tra 300 e 400) complessivamente, distribuiti nei due bracci di trattamento. Nel protocollo saranno indicati precisi criteri per una possibile interruzione anticipata dello studio qualora emergano risultati molto favorevoli a sostegno della efficacia o molto negativi relativamente ad una possibile nocività della terapia.

### 4. Tempistica

Il protocollo finale dettagliato (criteri di inclusione ed esclusione, calcolo della numerosità campionaria, puntuale descrizione degli endpoint e del protocollo di follow-up), il modulo di consenso informato per il paziente e la procedura operativa standard per l'intervento e la procedura sham saranno preparati entro la fine del mese di giugno 2010.