



# Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ

SESSIONE XLVIII

Seduta del 25 Febbraio 2011

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ

SEZIONE II

**Vista** la richiesta del Ministro in merito a "Insufficienza Venosa Cerebro-Spinale Cronica (CCSVI) e Sclerosi Multipla (SM)";

**Visto** il D. M. 15 luglio 1997 inerente il "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" e successive modificazioni e integrazioni;

**Visto** il D. M. 23 novembre 1999 relativo alla "Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, ai sensi del decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999" e successive modificazioni e integrazioni;

**Visto** il D. L.vo 24 febbraio 1997, n. 46, inerente la "Attuazione della direttiva 93/42CEE, concernente i dispositivi medici";

**Visti** i pareri espressi dal Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) in materia di ricerca biomedica e pratica clinica;

**Premesso che**

- ❖ l'Insufficienza Venosa Cerebro-Spinale Cronica è stata descritta come una condizione caratterizzata da inadeguato deflusso di sangue venoso intracranico a causa di alterazioni stenotico-malformative a livello dei grossi collettori venosi del collo e del torace (vene giugulari e vena azygos). Ciò comporterebbe un conseguente aumento della pressione venosa e stasi ematica che potrebbe favorire il deposito nel tessuto cerebrale di cataboliti e ferro determinando effetti lesivi diretti o mediati, a livello neuronale e oligodendrocitico;
- ❖ molteplici lavori scientifici sono stati pubblicati i quali negano che detta condizione si associ ad una qualsivoglia sintomatologia sia vascolare, sia internistica e neurologica;

**Tenuto conto che**

- ❖ la possibilità di curare la Sclerosi Multipla mediante angioplastica, sulla base dell'ipotesi che tenderebbe ad associare la SM alla CCSVI ha costituito, nell'ambito del Consiglio Superiore di Sanità, oggetto di ampio e approfondito dibattito conclusosi con il parere dell'8 giugno 2010 con il quale il Consesso ha ritenuto che *"ad oggi l'efficacia di qualsiasi procedura terapeutica vascolare non è sicuramente dimostrata ed è quindi da posporre all'acquisizione di dati scientifici che provino una sicura associazione tra CCSVI e SM"*;

**Preso atto** degli approfondimenti operati da un apposito Gruppo di lavoro costituito dal Ministro della Salute;

**Considerato** che, a seguito dell'istruttoria operata dal suddetto Gruppo di lavoro, il Ministro della Salute il 27 ottobre 2010 ha inviato una nota esplicativa agli Assessori regionali alla sanità;

**Precisato** che

- ❖ in tale nota la dizione *"Si segnala che l'attuale sistema sanitario garantisce, in regime ospedaliero, sotto la responsabilità del medico, l'erogazione di terapie atte a diagnosticare, monitorare e, se indicato, correggere terapeuticamente anomalie dell'apparato vascolare artero-venoso giudicate patologiche"* deve intendersi indipendentemente dal fatto che il paziente sia affetto o meno da SM;

**Considerato** che

- ❖ la problematica ha continuato ad essere, tuttavia, sempre più al centro di una forte attenzione mediatica, essendo la SM una patologia neurologica estremamente diffusa: nel mondo, infatti, si contano circa 1,3 milioni di persone con SM, di cui 400.000 in Europa e 57.000 in Italia, ponendosi quindi come argomento di forte discussione e di elevato impatto per la Sanità Pubblica;

**Tenuto conto** che è necessario attendere l'orientamento della comunità scientifica nazionale e internazionale:

- sull'inquadramento nosologico e clinico-diagnostico della CCSVI come patologia a se stante, con eventuale indicazione terapeutica di correzione della stenosi venosa extracranica, qualora sussista nel paziente un quadro clinico di qualsiasi natura che lo giustifichi;
- sugli eventuali possibili rapporti fra detta CCSVI e SM e, quindi, sulla conseguente correzione della stenosi venosa nei pazienti con SM ;

**Tenuto conto** altresì

- ❖ della metanalisi della letteratura finora disponibile, effettuata da un gruppo dell'Università di Detroit, la cui conclusione è che al momento l'invasività e le complicanze riscontrate in seguito a procedure endovascolari effettuate in pazienti con SM, sia mediante angioplastica percutanea transluminale (PTA) sia effettuando procedure di stenting, scoraggiano tale scelta e rendono necessari altri studi su popolazioni più numerose;
- ❖ delle stesse motivazioni adottate dall'Università di Stanford per l'interruzione di tali procedure endovascolari nella CCSVI;

**Evidenziato** che

- ❖ l'atteggiamento della comunità scientifica internazionale si esprime in una posizione di grande prudenza, ritenendo siano necessari studi ulteriori prima di giungere a conclusioni validate;

**Preso atto** che

- ❖ dall'insieme dei dati della letteratura emerge una grande discrepanza di risultati, alcuni totalmente negativi, altri debolmente positivi (ma anche con riscontro di CCSVI in soggetti sani o soggetti con altre malattie neurologiche), altri positivi ma con riscontri divergenti: correlazione positiva con evoluzione della malattia (a favore di un effetto secondariamente correlato alla malattia) o correlazione negativa (a favore di un ruolo congenito o predisponente);

**Sentite in audizione**, in data 19 gennaio 2011, le Società scientifiche:

- ❖ Società italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)

- ❖ Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE)
- ❖ Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)
- ❖ Sezione di Radiologia Vascolare ed Interventistica della SIRM
- ❖ Società Italiana di Neurologia (SIN)
- ❖ Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV)
- ❖ Società Italiana di Neurochirurgia (SINCH)
- ❖ Società Italiana di Neurosonologia Emodinamica Cerebrale (SINSEC)

**Valutate**, dopo approfondita disamina dei diversi aspetti evidenziati e correlati, le considerazioni emerse nello sviluppo del dibattito e, in particolare:

- ❖ la condizione definita CCSVI, descritta dal Prof. Zamboni, sarebbe diagnosticabile con indagini ultrasonografiche in base ai criteri pubblicati, che prevedono la positività di almeno 2 criteri sui 5 rilevabili;
- ❖ i suddetti criteri non sono stati validati verso un esame "gold standard" anche perché la flebografia (possibile *gold standard*) è esame anche esso soggetto a variabilità, in relazione alla pressione di introduzione del mezzo di contrasto, alla posizione del paziente, ad altre variabili inter-individuali e alle apparecchiature utilizzate;
- ❖ gli stessi criteri non sono stati validati circa il loro valore predittivo nei confronti di alterazioni dell'emodinamica cerebrale già note in letteratura;
- ❖ tra i 5 criteri previsti per la diagnosi di CCSVI, uno prevede l'utilizzo dell'ecografia transcranica, attraverso una finestra ossea (sopracondilare) mai utilizzata in letteratura e per la quale mancano dati metodologici;
- ❖ l'esistenza della CCSVI e le correlazioni etiopatogenetiche collegate alla stessa sono ancora controverse e, pertanto, risultano necessari ulteriori studi, condotti con strumentazione adeguata, rigorosa metodologia di indagine e corretta selezione dei pazienti;

#### **Rilevato che**

- ❖ allo stato attuale delle conoscenze non è definito alcun rapporto certo tra CCSVI e SM ma occorrono ulteriori studi al fine di:
  - riconoscere l'esistenza della CCSVI come entità nosografica;
  - attribuire, eventualmente, alla CCSVI la dignità di condizione patologica o di variante anatomica;
  - definire la sensibilità – specificità, la ripetibilità, la dipendenza dall'operatore ed il valore predittivo delle metodiche ultrasonografiche per la diagnosi di "insufficienza venosa cerebrale";
- ❖ non essendo ancora definito quanto sopra elencato, non esistono i presupposti per dare indicazioni per procedure interventistiche di rivascolarizzazione, alcune delle quali non scevre da rischi;

#### **Rilevato altresì che**

- ❖ malgrado le evidenze sopra descritte, casi di trattamento endovascolare della CCSVI in pazienti affetti da SM sono riportati, sia a livello nazionale sia all'estero, al di fuori di studi clinici controllati;

**Esaminata** la documentazione agli atti, ivi compresa quella relativa ai dati scientifici pubblicati dal Prof. Zamboni;

**Udito** il Relatore Prof. Zangrillo;

all'unanimità

### **RITIENE**

- ❖ che, ad oggi, la CCSVI non possa essere riconosciuta come entità nosologica;
- ❖ che, ad oggi, non sia dimostrata la sua correlazione epidemiologica con la SM e, pertanto, l'intervento di correzione vascolare non può essere indicato nei pazienti affetti da tale patologia;
- ❖ che sia necessaria, invece, un'indicazione clinica chiara e netta, indipendentemente dalla presenza o meno di SM, per l'erogazione di misure atte a diagnosticare, monitorare e correggere anomalie dell'apparato vascolare venoso, qualora indicato, a causa di condizioni patologiche ad esse sicuramente riferibili.

### **RITIENE NECESSARIO**

che eventuali procedure di correzione di patologia venosa in pazienti con SM siano effettuate solo ed esclusivamente nell'ambito di studi clinici controllati e randomizzati, approvati da Comitati Etici, con un protocollo che preveda: una dichiarazione sul conflitto di interessi, le modalità di selezione o di esclusione dei pazienti, le indagini diagnostiche, le modalità metodologiche di esecuzione dei diversi esami e procedure, gli end-point primari e secondari, il monitoraggio degli eventi avversi, le modalità e la cadenza del follow-up ed infine le caratteristiche dell'analisi statistica.

Infine

### **RITIENE OPPORTUNO**

- ❖ che sia contrastata ogni finalità puramente speculativa ed economica;
- ❖ che debba essere fatto tutto il possibile per proteggere i pazienti da facili entusiasmi, da speculazioni economiche e dai rischi connessi al trattamento stesso, ricordando che la ricerca biomedica e la pratica clinica devono ispirarsi all'inderogabile principio dell'inviolabilità dell'integrità psicofisica della persona.

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE  
(F.to Anna Prete)

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE  
(F.to Alberto Zangrillo)

IL SEGRETARIO GENERALE  
(F.to Concetta Mirisola)

VISTO  
IL PRESIDENTE DEL CSS  
(F.to Enrico Garaci)

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. 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: 1029-1035
2. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol*. 2011 Jan; 69(1): 90-9
3. Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, Salviato E, Alcanterini M, Menegatti E et al. Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical-course. *Int Angiol* 2010; 29(2):183-188.
4. Centonze D, Floris R, Stefanini M, Rossi S, Fabiano S, Castelli M, Marziali S, Spinelli A, Motta C, Garaci FG, Bernardi G, Simonetti G. Zamboni's CCSVI does not predict MS risk nor MS severity. *Ann Neurol*. 2011 submitted in review
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.
6. Doepp F, Friedemann P, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2): 173-83
7. Ge Y, Law M, Johnson G et al. Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MR Imaging of Multiple Sclerosis Lesions: Characterizing Hemodynamic Impairment and Inflammatory Activity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26: 1539-1547
8. Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B 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 Angiol* 2010; 29(2):127-139.
9. Inglese M, Park SJ, Johnson G et al. Deep Gray Matter Perfusion in Multiple Sclerosis. Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Arch Neurol* 2007;64: 196-202
10. Khan O, Filippi M, Freedman MS, Barkhof F, Dore-Duffy P, Lassmann H, Trapp B, Bar-Or A, Zak I, Siegel MJ, Lisak R. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Mar;67(3): 286-9
11. Krogias C, Schröder A, Wiendl H, Hohlfeld R, Gold R. "Chronic cerebrospinal venous insufficiency" and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients. *Nervenarzt*. 2010 Jun;81(6):740-6.
12. J.A. Reekers, M. J. Lee, A. M. belli, F. Barkhof. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Commentary on the Treatment of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency *Cardiovasc Intervent radiol* (2011) 34:1-2
13. 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: 645-652
14. Lee AB, Laredo J, Neville R. Embryological background of truncular venous malformation in the extracranial venous pathways as the cause of chronic cerebro spinal venous insufficiency. *Int Angiol* 2010; 29(2):95-108.
15. Menegatti E, Genova V, Tessari M, Malagoni AM, Bartolomei I, Zuolo M et al. The reproducibility of colour Doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29(2):121-126.

16. Menegatti E, Zamboni P. Doppler haemodynamics of cerebral venous return. *Curr Neurovasc Res* 2008; 5(4):260-265.
17. Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29(2):115-120.
18. Plasmati R, Pastorelli F, Fini N, Salvi F, Galeotti R, Zamboni P. Chronic cerebro-spinal venous insufficiency: report of transcranial magnetic stimulation follow-up study in a patient with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29(2):189-192.
19. Qiu J. Venous abnormalities and multiple sclerosis: another breakthrough claim? *Lancet Neurol* 2010; 9(5):464-465.
20. Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6(2):132-139.
21. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, Majewski E, Hartel M. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29(2):109-114.
22. Simka M, Zaniewski M. Reinterpreting the magnetic resonance signs of hemodynamic impairment in the brains of multiple sclerosis patients from the perspective of a recent discovery of outflow block in the extracranial veins. *J Neurosci Res*. 2010; 88: 1841-1845
23. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29(12):1867-1878.
24. Tsutsui S, Stys PK. Degeneration Versus Autoimmunity in Multiple Sclerosis (editorial). *Annals of Neurology* 2009;66:711-13.
25. Vos CM, Geurts JJ, Montagne L, van Haastert ES, Bo L, van d, V et al. Blood-brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on postmortem MRI in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2005; 20(3):953-960.
26. Wink B, Baurmann H. [Vascular changes in multiple sclerosis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1972; 161(3):272-277.
27. Wuerfel J, Paul F, Zipp F. Cerebral blood perfusion changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 259(1-2):16-20.
28. Yulin Ge, Vahe M. Zohrabian, and Robert I. Grossman. 7T MRI: New Vision of Microvascular Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65(6): 812-6.
29. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med*. 2006 Nov;99(11):589-93. Review.
30. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Ganesini S, Menegatti E, Tacconi G et al. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6(3):204-212.
31. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Ganesini S, Bartolomei I et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009; 50(6):1348-1358.
32. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4):392-399.