



TERAPIE COMPLEMENTARI ED ALTERNATIVE NELLA SM

MAIRA GIRONI

Specialista Neurologo CAM

Ricercatore Fondazione Don Carlo
Gnocchi

CAM Polidiagnostico, Monza 2 febbraio 2012



DEFINIZIONE: alternativa e complementare
in base modalità di impiego
“non convenzionale”: fa riferimento al momento
e luogo contingente

NIHS...”risorse curative diverse da quelle del sistema
Di salute dominante in una particolare società in
un preciso momento storico”

IMPIEGO:

USA: 50-70% pazienti con SM

Europa e Canada: da 25 a 75%
in modo complementare

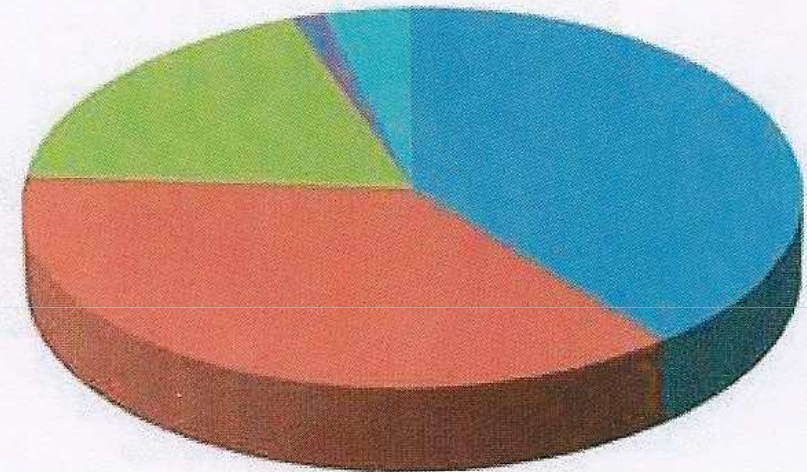
REALTA' TERAPEUTICA

Sondaggio condotto su 622 persone
<20% mai provato
>80% almeno una MAC
circa il 50% tra 2-5 rimedi MAC

Assenza di consultazione medica
58% casi.....temuta opinione negativa

SICUREZZA

Scutellaria, Germanio, Symphythum,
Kava-Kava(ansia)..TOSSICITA' EPATICA
Problema delle associazioni



■ Effetto molto positivo	39.6%
■ Qualche effetto positivo	36.9%
■ Nessuna differenza	18.3%
■ Qualche effetto negativo	1.5%
■ Effetto molto negativo	3.7%

Qual è stato l'effetto della MAC sulla tua salute?

EVIDENZE CLINICHE

- NALTREXONE a basso dosaggio
- VITAMINA D3
- CANNABIS SATIVA

Naltrexone a basso dosaggio

Naltrexone

Antagonista oppiaceo

(50-100 mg/die dose registrata per dissuefazione da heroin e alcohol)

Low dose (5 mg/day): **LDN**

Temporaneo antag recettoriale induce un aumento di opiodi endogeni : β -endorphins (BE)

Beta-endorphins

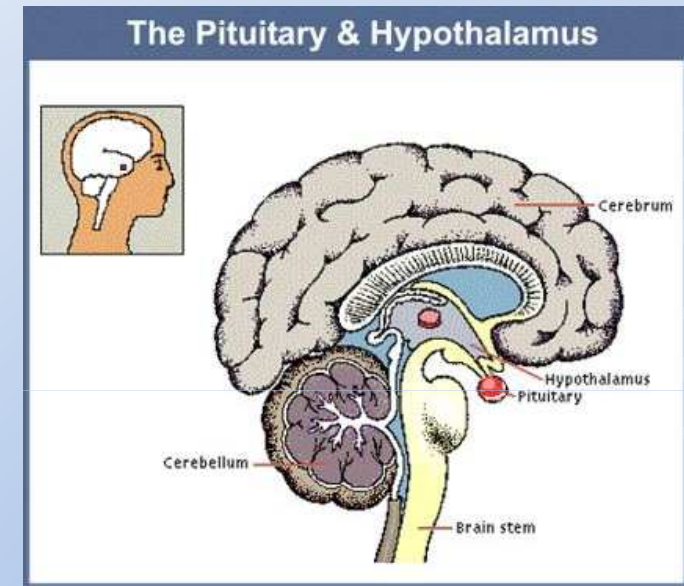
Opioide endogeno rilasciato da ipotalamo, neuroipofisi e linfociti

Tradizionali funzioni:

- umore
- Assunzione di cibo
- Secrezione endocrina

Funzioni associate

- Immunomodulanti
- antinocicettive
- Azione sinergica con endocannabinoidi su spasticità, fatica, dist. sonno



Popolarita' sul web

naltrexone - Cerca con Google - Microsoft Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Address <http://www.google.it/search?hl=it&q=naltrexone&meta=>

symantec Y! Cerca Protezione Symantec Acquista Symantec Supporto Symantec Salva sul Mio Web Traduci la pagina

+ Aggiungi Tab

Web Immagini Maps News Video Gmail altro

Google naltrexone Cerca Ricerca avanzata Preferenze

Cerca: ☒ nel Web ☐ pagine in Italiano ☐ pagine provenienti da: Italia

Web Risultati - 10 su circa 1.080.000 per naltrexone. (0,17 secondi)

[Sdrogabrescia.it » Come curarsi » Terapie farmacologiche » Naltrexone](#)
Il **naltrexone** è un antagonista degli oppiacei (cioè delle sostanze simili all'eroina, alla morfina e al metadone). Gli oppiacei per fare il loro effetto ...
www.sdrogabrescia.it/come-curarsi/terapie-farmacologiche/naltrexone/ - 32k -
[Copia cache](#) - [Pagine simili](#)

[Naltrexone - Wikipedia](#)
Il **naltrexone** è un antagonista dei recettori oppioidi utilizzato in farmacologia per il trattamento della dipendenza da alcool e oppioidi. ...
it.wikipedia.org/wiki/Naltrexone - 19k - [Copia cache](#) - [Pagine simili](#)

[CF Sitalia Forum -> low dose naltrexone](#)
Il Low dose **naltrexone** porta grandi promesse per milioni di persone nel mondo con malattie autoimmuni o disordini del sistema nervoso centrale o che ...
www.cfsitalia.it/public/CFForum/index.php?showtopic=1976 - 291k -
[Copia cache](#) - [Pagine simili](#)

[Benvenuti in AISM](#)
L'uso del **naltrexone** a basso dosaggio come terapia della SM è stato molto ... 1) Il **Naltrexone** viene usato in Italia per il trattamento delle persone ...
www.aism.it/trova_dizionario.asp?cat=90000&id=1505 - 19k - [Copia cache](#) - [Pagine simili](#)

[Naltrexone a basso dosaggio nella terapia della sclerosi multipla](#)
Secondo Agrawal YP dell'Iowa University esistono dati a sostegno dell'impiego di bassi dosaggi di **Naltrexone** (Antaxone) nel trattamento della sclerosi ...
www.xagena.it/news/e-sclerosiMultipla_it_farmaci/a399f7f1554f59cecb453623c1c2a196.html - 22k - [Copia cache](#) - [Pagine simili](#)

start FILIPPO (F:) naltrexone - Cerca co... Norton 12:41 AM

Razionale per uno studio

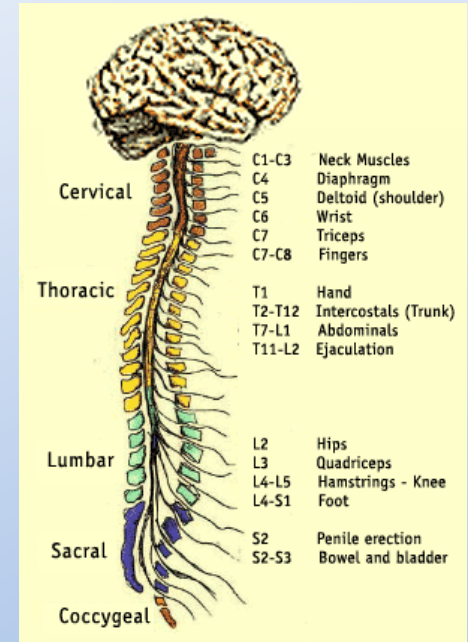
diversi case reports di efficacia su **fatica, dolore, spasticità**

- supposto aumento di ***Beta-endorphin***
- inibizione del processo neurodegenerativo (blocco attività iNOS, downregulation glutamate-excitotoxicity)
- Evidenze cliniche di efficacia per Chron's disease

Perche' pazienti con forma Primaria Progressiva?

PP è :

- Priva di una terapia con definita efficacia*
- Piu' alta presenza di fatica, dolore, spasticità (maggiore coinvolgimento del midollo spinale)
- Piu' bassi livelli di Beta-endorphins*
- Attuali terapie sintomatiche (per spasticità...) poco tollerate



STUDIO PILOTA con LDN su forme PRIMARIE PROGRESSIVE

M. Gironi^{1,2}, F. Martinelli-Boneschi²,
M. Zaffaroni⁴,
C. Solaro³, R. Cavarretta¹,
V. Pilato⁴, L. Moiola²,
M. Radaelli², S. Bucello²,
V. Martinelli², G. Comi²,
S. Franchi⁵,
Sacerdote⁵, G. Martino²

RESEARCH PAPER

Multiple Sclerosis 2008; 14: 1076–1083

A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis

M Gironi^{1,2}, F Martinelli-Boneschi¹, P Sacerdote³, C Solaro⁴, M Zaffaroni⁵, R Cavarretta¹, L Moiola¹, S Bucello¹, M Radaelli¹, V Pilato¹, ME Rodegheri¹, M Cursi¹, S Franchi³, V Martinelli¹, R Nemni², G Comi¹ and G Martino¹

A sixth month phase II multicenter-pilot trial with a low dose of the opiate antagonist Naltrexone (LDN) has been carried out in 40 patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS). The primary end points were safety and tolerability. Secondary outcomes were efficacy on spasticity, pain, fatigue, depression, and quality of life. Clinical and biochemical evaluations were serially performed. Protein concentration of β -endorphins (BE) and mRNA levels and allelic variants of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) were analyzed. Five dropouts and two major adverse events occurred. The remaining adverse events did not interfere with daily living. Neurological disability progressed in only one patient. A significant reduction of spasticity was measured at the end of the trial. BE concentration increased during the trial, but no association was found between OPRM1 variants and improvement of spasticity. Our data clearly indicate that LDN is safe and well tolerated in patients with PPMS. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1076–1083. <http://msj.sagepub.com>

Key words: β -endorphins; efficacy; low-dose naltrexone; opioid receptors; primary progressive multiple sclerosis; safety

Introduction

Naltrexone is an orally semisynthetic opiate antagonist licensed in 1984 by the Food and Drug Administration (FDA) in a 50–100 mg daily dose as a treatment for heroin and alcohol addiction because it counteracts the effects of opioids by blocking opiate receptors [1]. However, when naltrexone is given at a lower dose, equal to or less than 5 mg/day [low-dose naltrexone (LDN)], its opiate antagonist activity turns into an agonist one so as to trigger a prolonged release of endogenous opioids such as β -endorphins (BE) [2]. BE is a peptide neurotransmitter produced by pituitary and hypothalamic neuronal cells, which has been traditionally considered as a regulator of nociception, mood, food intake, and endocrine secretion.

However, recent evidence indicates that such a peptide has a broader activity because when released by lymphocytes it also exerts peripheral anti-nociceptive action [3] and possesses an anti-inflammatory activity [4–6]. All together, these results have led to the widespread off-label use of LDN for the treatment of symptoms such as numbness, spasticity, fatigue, and bladder dysfunction as well as diseases with a dysimmune origin such as HIV, Crohn's disease, lupus arthritis, fibromyalgia, and multiple sclerosis (MS) (<http://www.LDNers.org>). However, most of the evidence so far accumulated is anecdotal, and the first phase II clinical trial assessing safety and efficacy of LDN has been completed only recently in patients with Crohn's disease [7].

MS is an immune-mediated, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system

M Gironi, F Martinelli-Boneschi, G Comi, and G Martino equally contributed to the work.
¹Institute of Experimental Neurology (INSPE) and Department of Neurology, San Raffaele Scientific Institute, Via Olgettina 58, Milan, Italy
²Fondazione Don Carlo Gnocchi, IRCCS, Milan, Italy
³Department of Pharmacology, University of Milan, Milan, Italy
⁴Department of Neurology, ASL 3 genovese, Genoa, Italy
⁵Multiple Sclerosis Study Center, Hospital of Gallarate, Gallarate (VA), Italy
Correspondence to: Gianvito Martino, MD, Institute for Experimental Neurology (INSPE), San Raffaele Scientific Institute, Via Olgettina 58, 20123 Milan, Italy. Email: martino.gianvito@hsr.it
Received 11 May 2008; accepted 25 June 2008

Disegno di studio

Studio pilota di 6 mesi, su 40 pazienti con forma PP

4 wks prescreening

24 wks trattamento

4 wks follow-up

OBIETTIVI

1. **Primario:** SICUREZZA e TOLLERABILITA'
2. Efficacia su spasticità, dolore, fatica e depressione

PAZIENTI

Eta': 18-60

- EDSS: >3<6.5
- Affetti da spasticità o fatica o dolore o depressione
- stabili
- Ottimizzazione della tp sintomatica
- Esclusa tp concomitante con oppioidi

Fase di titolazione per 2 wks , poi tp finale con 4 mg Naltrexone

Misura surrogata di efficacia:

- Livelli proteici di **BE**
- Livelli di mRNA **Mu opioid receptor** (*MOR*)

Studio **correlazione clinica di risposta**

Variante allelica del gene MOR (OPRM1)

Farmacogenetica di low dose naltrexone

OPRM1 polymorphisms

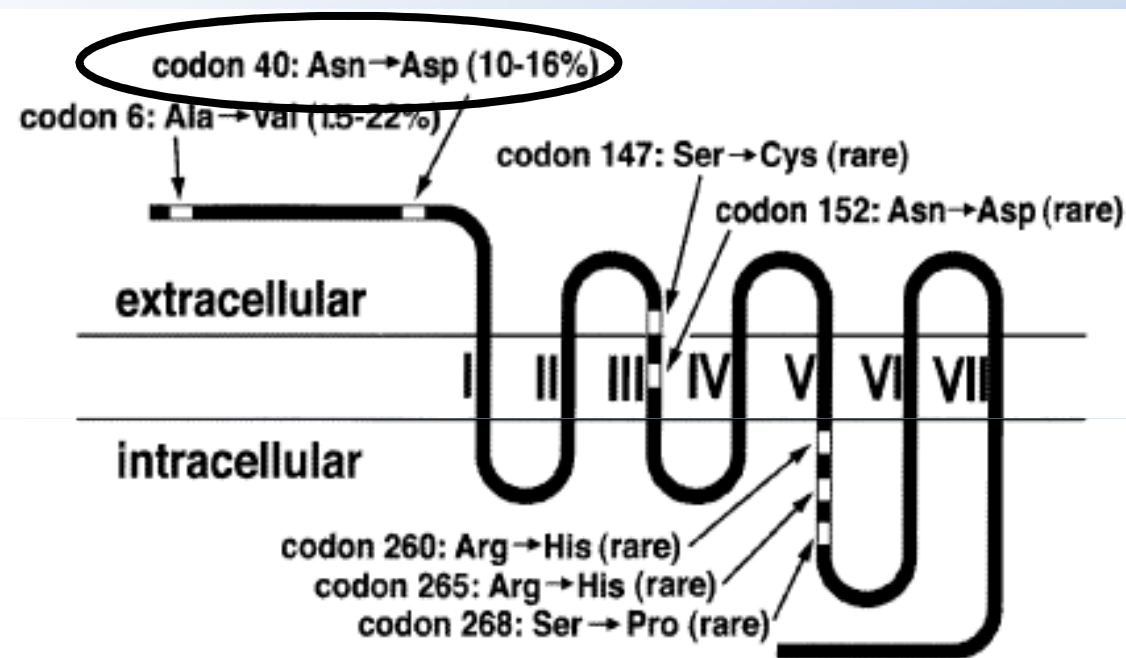


Fig. 1. Schematic representation of the μ -opioid receptor and the sites of the coding polymorphisms. The amino acid exchanges, which are discussed in the text, are shown within the context of the seven transmembrane topology. Numbers in parentheses indicate the range of allele frequencies for the respective amino acid exchange in the different populations studied.

Pharmacogenetics of naltrexone

Time to relapse (defined as return to heavy drinking) in alcohol-dependent pts. at the A₊₁₁₈G variant

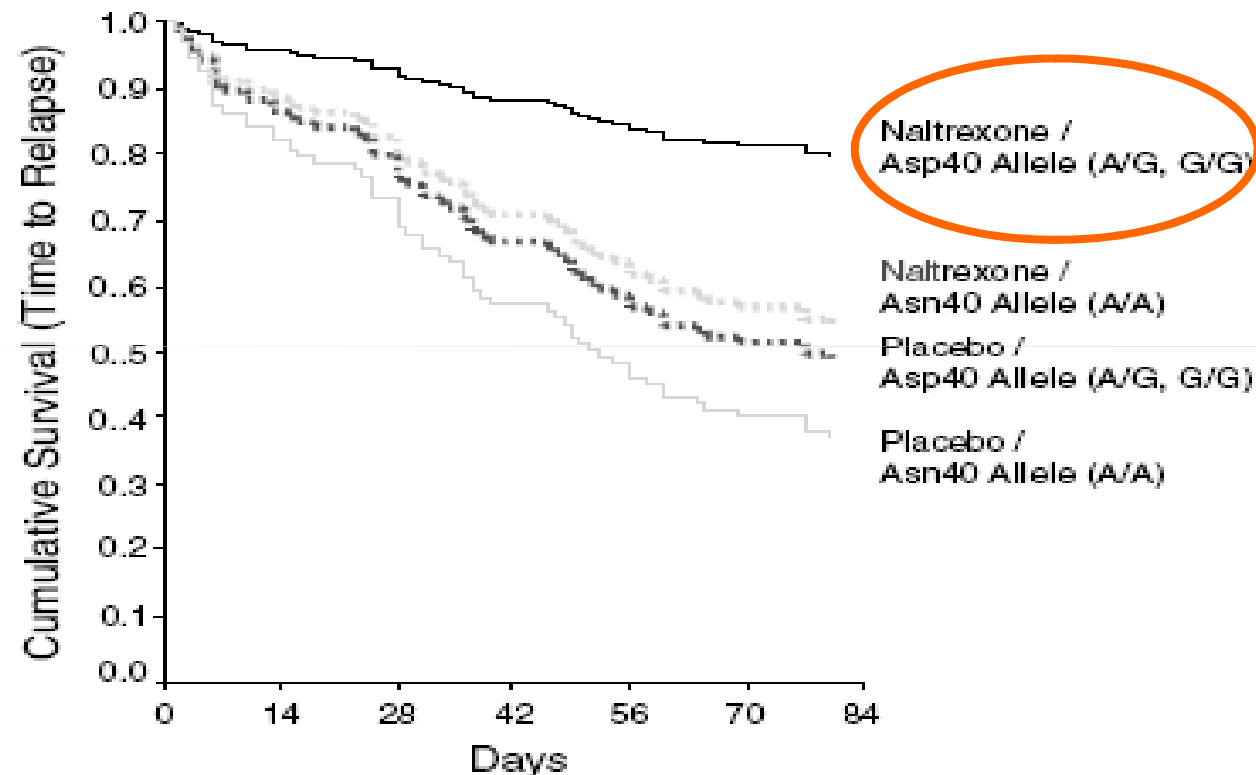


Figure 1 Survival analyses for time to relapse in subjects with one or two copies of the Asp40 allele vs those homozygous for the Asn40 allele by medication group.

RISULTATI: SICUREZZA

EFFETTI COLLATERALI		Centre 1	Centre 2	Centre 3	Centre 4	Total
MAGGIORI (grade III or IV)	Lung carcinoma					
	Renal failure	0	0	0	2	2 (5%)
MINORI (grade I or II)	Irritability	1	1	3	0	5 (12.5%)
	Haematological abnormalities	10	2	1	1	14 (35%)
	Urinary infection	3	2	2	1	8 (20%)
	Other	4	1	2	1	8 (20%)
Number of patients experiencing at least one adverse event¶		17/19 (84.2%)	4/7 (57.1%)	4/7 (57.1%)	3/7 (42.9%)	27/40 (67.5%)

DROPS OUT: 4

RISULTATI: EFFICACIA

Table 4 Effect of low-dose naltrexone administration in primary progressive multiple sclerosis patients on spasticity and depression during the 6 months study

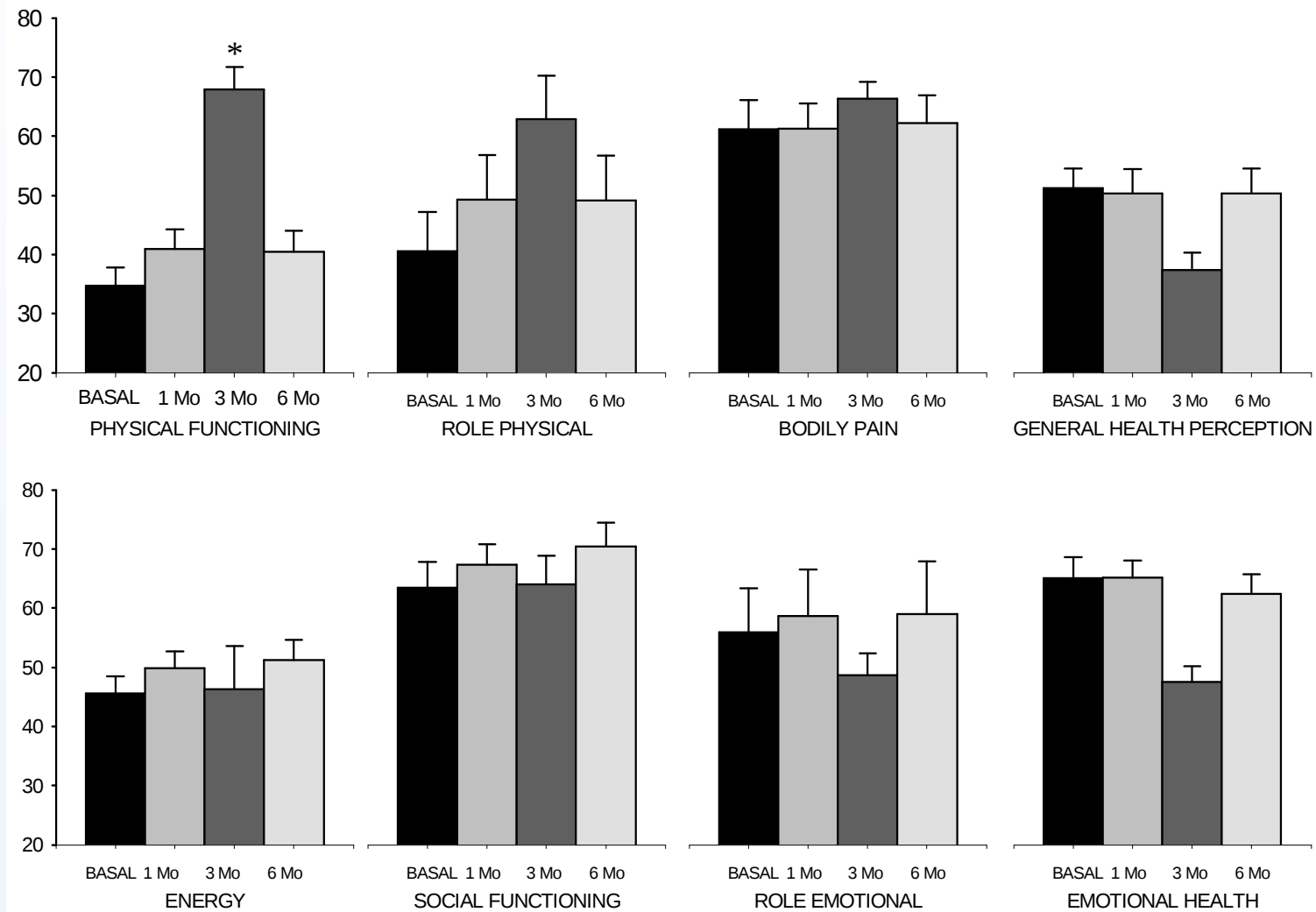
Secondary outcome measures	No. of patients ^a	Baseline value (median)	Final value (median)	% improved	% stable	% wors
Spasticity (Modified Ashworth Scale)	38	0.87	0.5	47.4%	42.1%	10.5%
Fatigue (Fatigue Severity Scale)	39	45	44	33.3%	25.6%	41%
Pain (Visual Analogue Scale)	39	2	3	28.2%	15.4%	56.4%
Depression (Beck Depression Inventory scale)	36	5	4.5	55.6%	11.1%	33.3%

^a The following patients were not included in the intention-to-treat analysis: ID_40 dropped out of the study for pr 15 days after the beginning of the treatment (he had a baseline mean Ashworth Modified Scale of 2.3, Fatigue Sever Visual Analogic Scale of 6, and Beck Depression Inventory scale of 5) and was lost at follow-up. ID_38 was evalua (Ashworth modified scale of 1.5), at the 3-month visit (Ashworth Modified Scale of 1.5) but not at the end of the st ID_14 had no baseline evaluation of the Beck Depression Inventory scale. ID_5 had no final evaluation of the B Inventory scale.

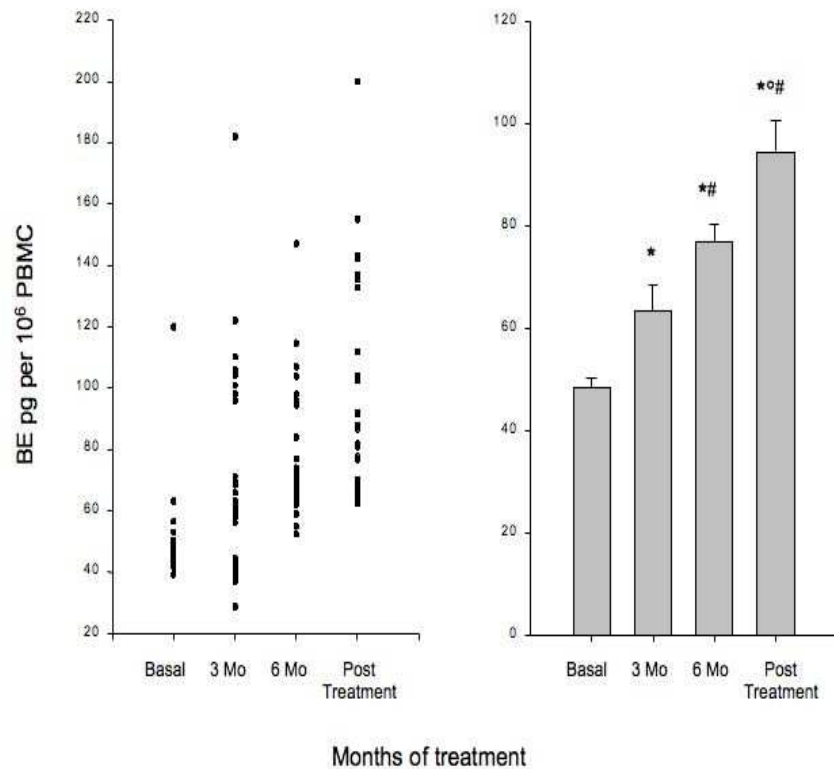
Multiple Sclerosis 2008; 14: 1076–1083

<http://msj.sagepub.com>

SF-36 health survey



EFFICACIA: analisi dei marcatori surrogati



- **Livelli di Be in PBMC**

Aumentano dopo 3 mesi, continuano ad aumentare dopo 1 mese da sospensione ($p < 0.05$).

- **mRNA di MOR : ndp**

Nessuna associazione tra var allelica di *OPRM1* e risposta al trattamento

Studi successivi

[Zagon](#) et al.

Endogenous opioids regulate expression of experimental autoimmune encephalomyelitis: a new paradigm for the treatment of multiple sclerosis.

[Exp Biol Med](#) 2009

Cree et al [Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis.](#)

Ann Neurol 2010;

Sharafaddinzadeh et al

The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial.

Mult Scler 2010

- Alla vigilia di nuovi studi

Conclusioni

- LDN è **SICURO** e **ben TOLLERATO** nelle forme PP

Miglioramento per la **spasticita'**

Un generale trend di miglioramento
(non stat signif) per depressione e fatica

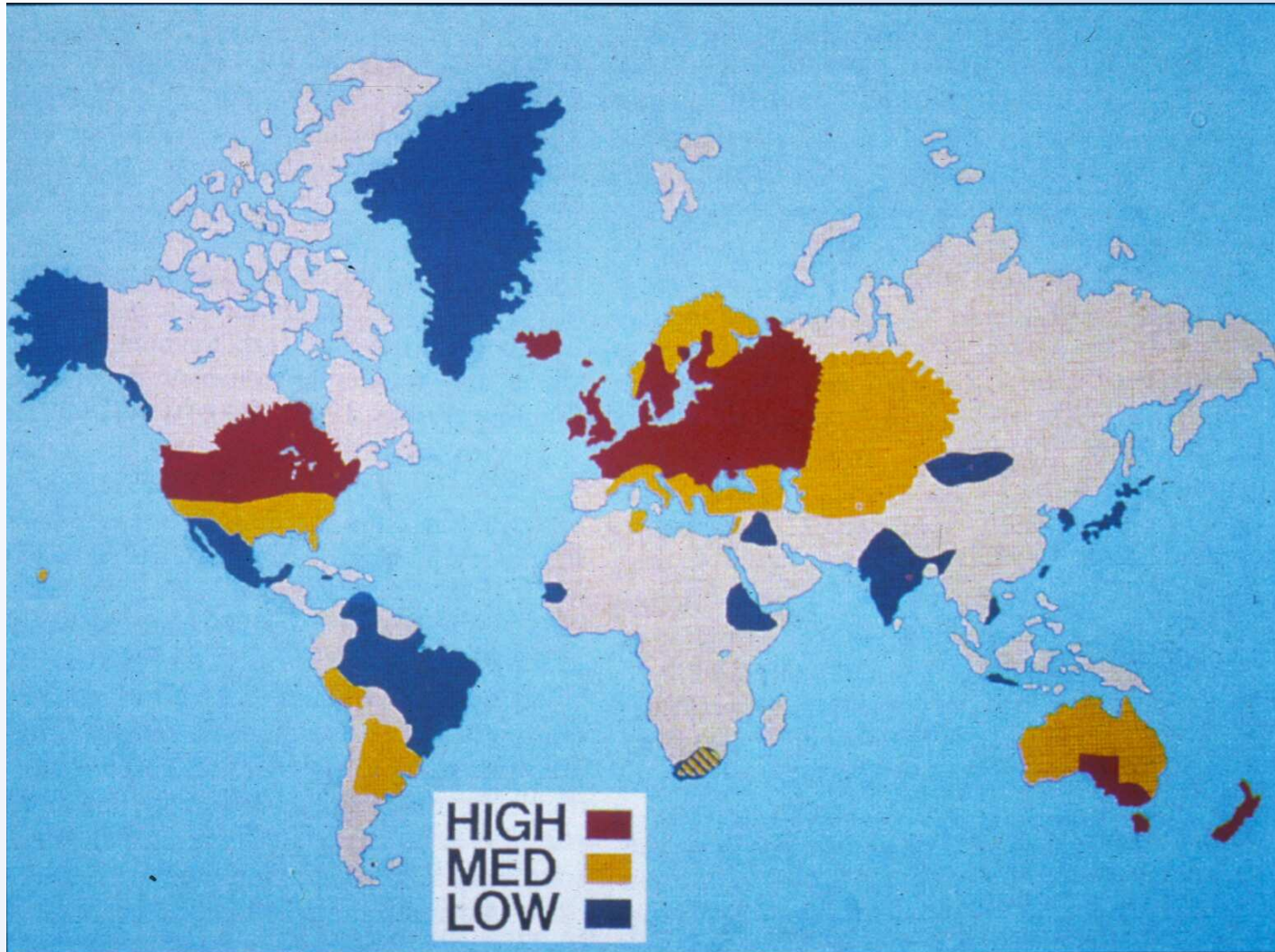
- Sicuro AUMENTO **intracellulare di BE**

Vitamina D e Sclerosi Multipla

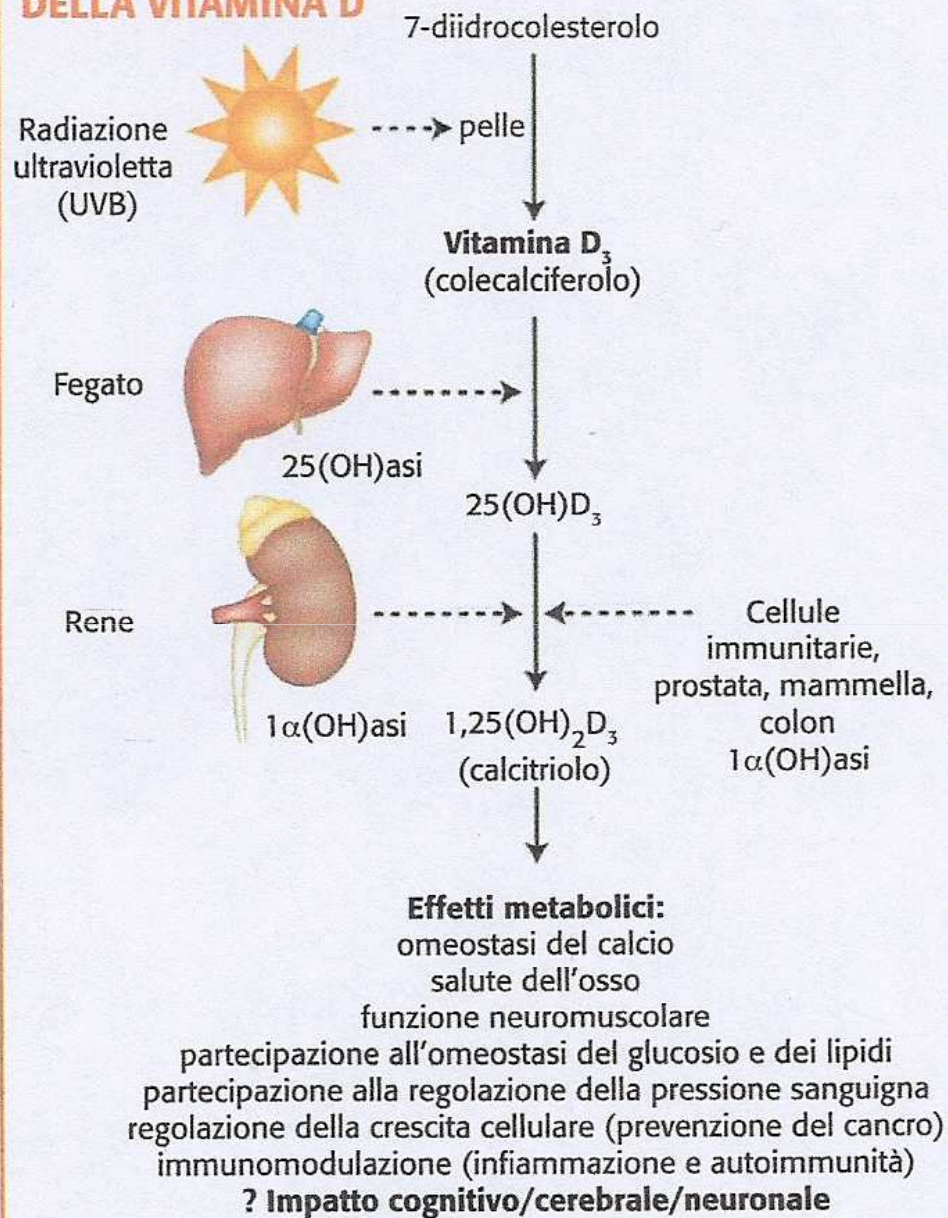


Pathogenesis of Multiple Sclerosis

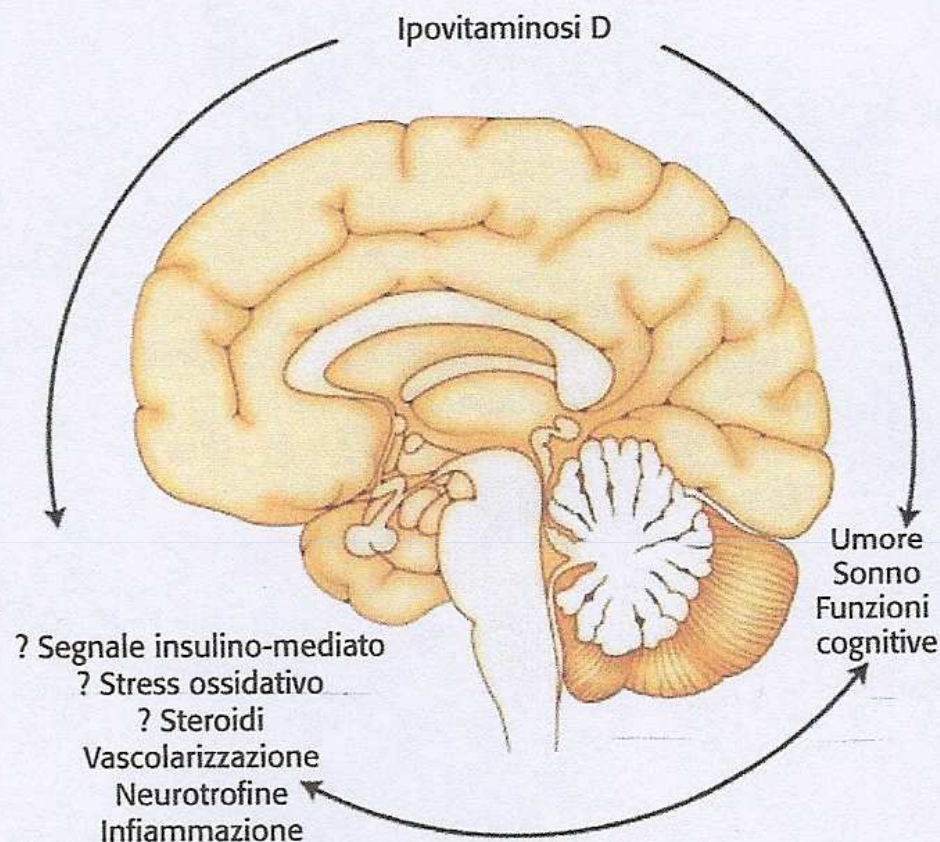
Worldwide Prevalence of MS



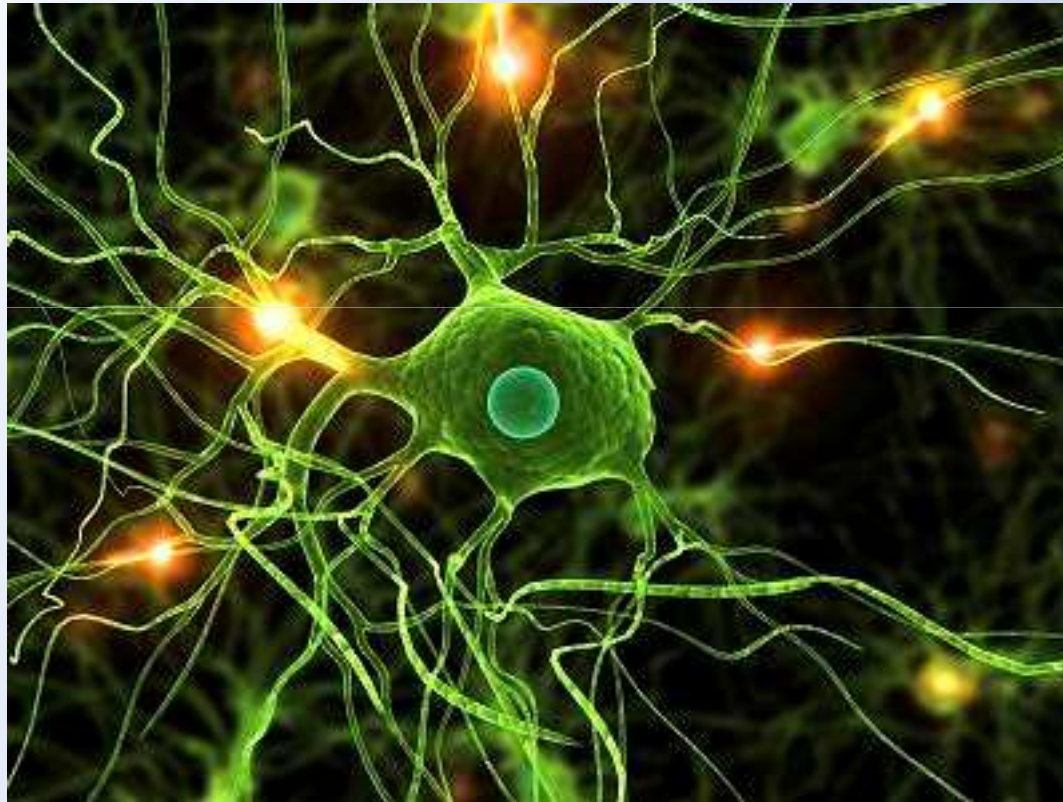
A SINTESI ED EFFETTI FISIOLGICI DELLA VITAMINA D



B LE INTERAZIONI DELLA VITAMINA D CON IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



CERVELLO E VITAMINA D



VIT D INIBISCE la COMPARSA dell EAE

Table 1. 1,25-(OH)₂D₃ prevents EAE in B10.PL mice

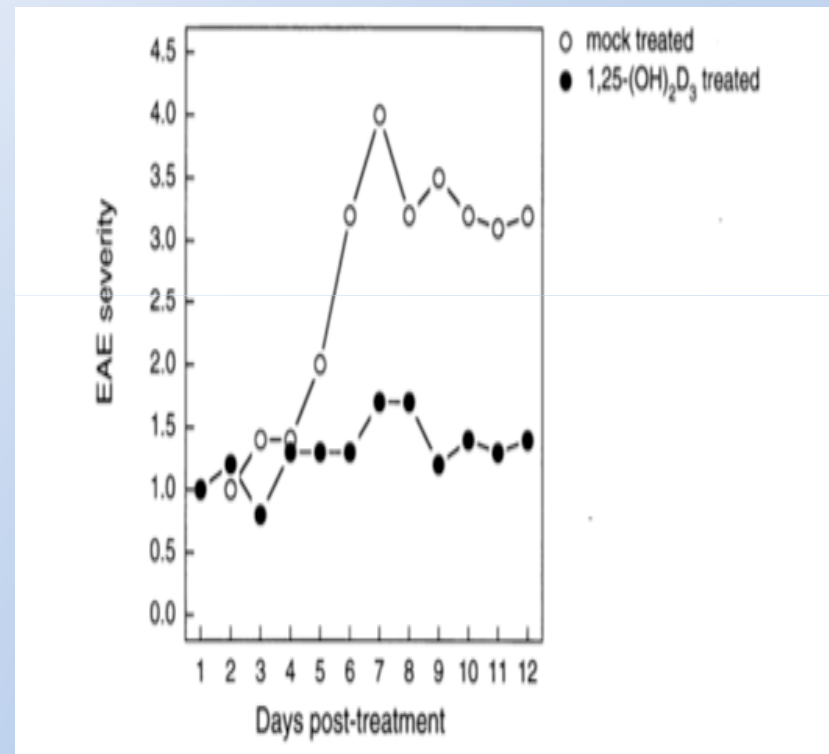
Diet	Day of onset	Peak severity	Incidence	Terminal weight, g	Terminal serum Ca, mg/dl
			(no. paralyzed/ no. tested)		
No added vitamin D	18 ± 8	4.0	11/11	20.4 ± 3.1	8.1 ± 0.6
1,25-(OH) ₂ D ₃ (20 ng per day)	None	0.0	0/9	19.1 ± 4.8	10.9 ± 0.8

PREVIENE la PROGRESSIONE

Two groups of 12 mice were injected with MBP.

When the mice showed symptoms of EAE was greater than 1, half were injected with 300 ng of D3.

After injection, progression of disease never went beyond two.

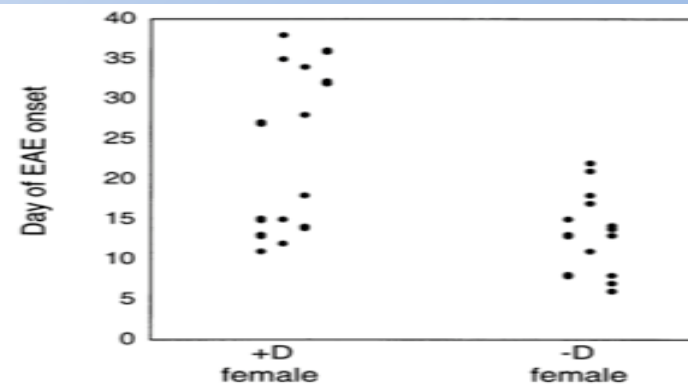
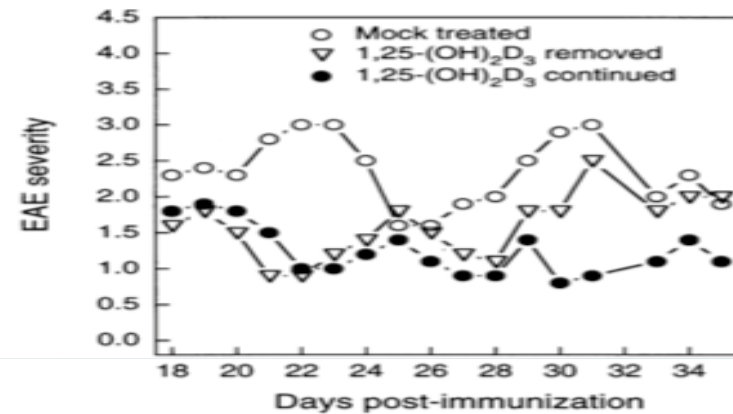


Ma l'effetto e' REVERSIBILE.

On day 18, half of the D3 treated mice were taken off the vitamin regiment.

The EAE severity began to increase.

Finally tested susceptibility to disease by being deficient in vitamin D.



Vitamina D e Sclerosi Multipla



Riduzione del rischio nella prole di donne (36000) con maggior
assunzione di
Vit D durante la gravidanza
Livelli di Vit D inversamente correlati al rischio
(RR 0.59 tra 1° -5° quintili)

Ann Neurol. 2011 Jul;

**Gestational vitamin D and the risk of multiple
sclerosis in offspring.**

Mirzaei et al



Trial terapeutici con VITAMINA D

- Trials non controllati

- Dose: 1000-5000 U/die
- In 1-2 anni di f.u: riduzione 50-60% recidive

Studio canadese del 2008

Safety: 14000 U/die per 6-12 mesi
no a.e

Risultati: riduzione 41% recidive ,
miglioramento EDSS



indicazioni

- Livelli plasmatici almeno 75-100 nmoL/l
- Dose: 1000-4000U/die
- Monitorare calcemia e livelli OH VitD3
- Servono studi e campagne di sensibilizzazione (Scozia)

ATTENZIONE doppia supplementazione

Severe hypercalcemia following vitamin d supplementation in a patient with multiple sclerosis: a note of caution.

5500 UI/die piu' 2020 mg di calcio



Cannabis sativa nella Sclerosi Multipla



400 principi attivi
di cui 60 cannabinoid
(Δ^9 -THC, CBD)

36-43% hanno utilizzato CANNABIS

Background - Cannabis

- Utilizzata da oltre 2000 anni.
- Menzionata nei testi di medicina dal XIII° secolo.



Background - Cannabis

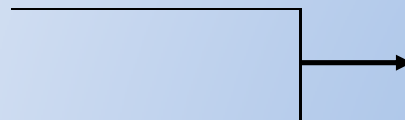
- Indicazioni: dolore, crampi, febbre, vomito, epilessia, asma



Azioni: antiossidante
ipotensiva
immunosoppressiva
antinfiammatoria
analgesica
antivirale
antibatterica
anticonvulsivante
antispastica

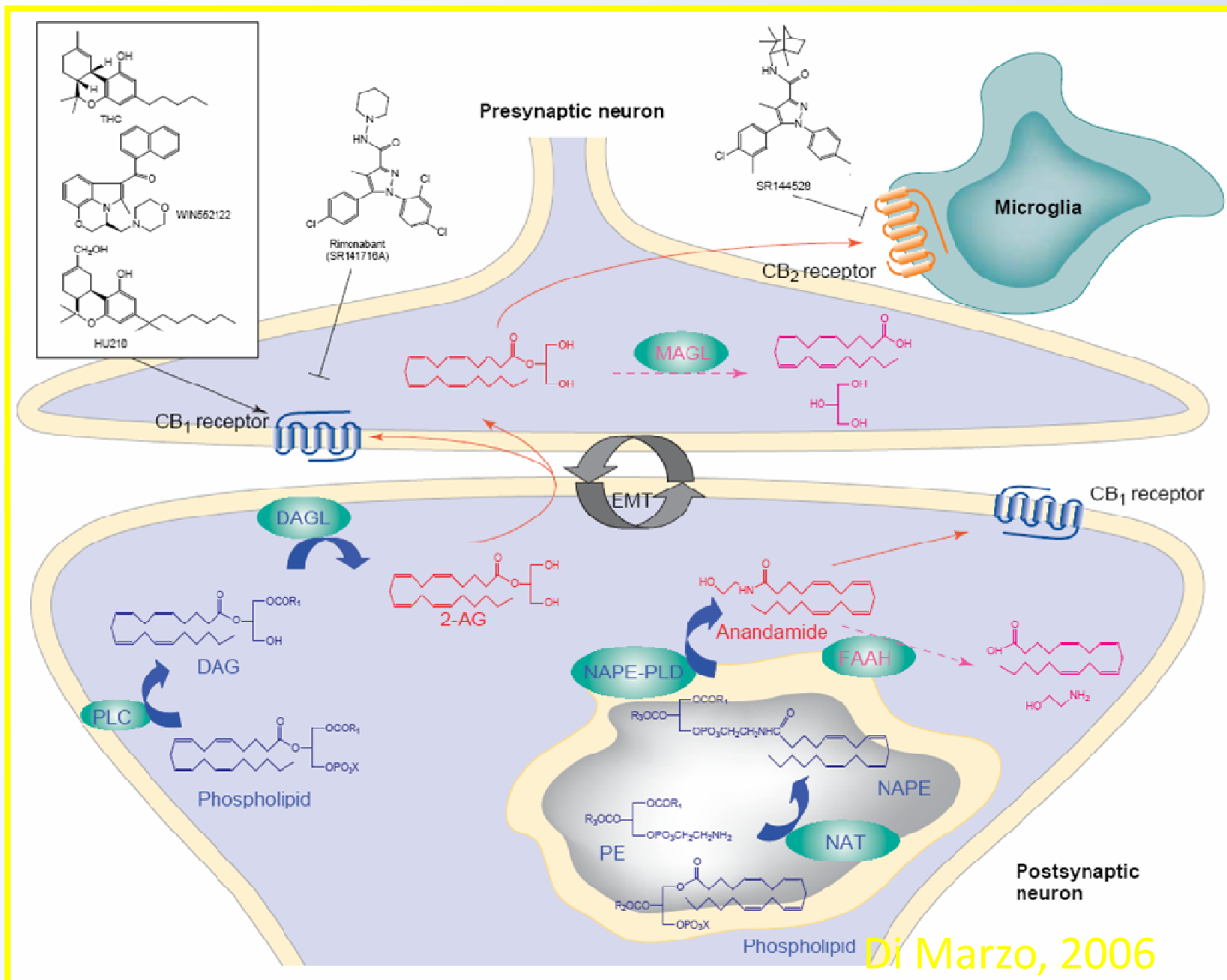
Recettori CB1 (SNC)

Recettori CB2 (linfociti B e NK)



neuromodulazione
immunomodulazione

Endocannabinoidi e SNC

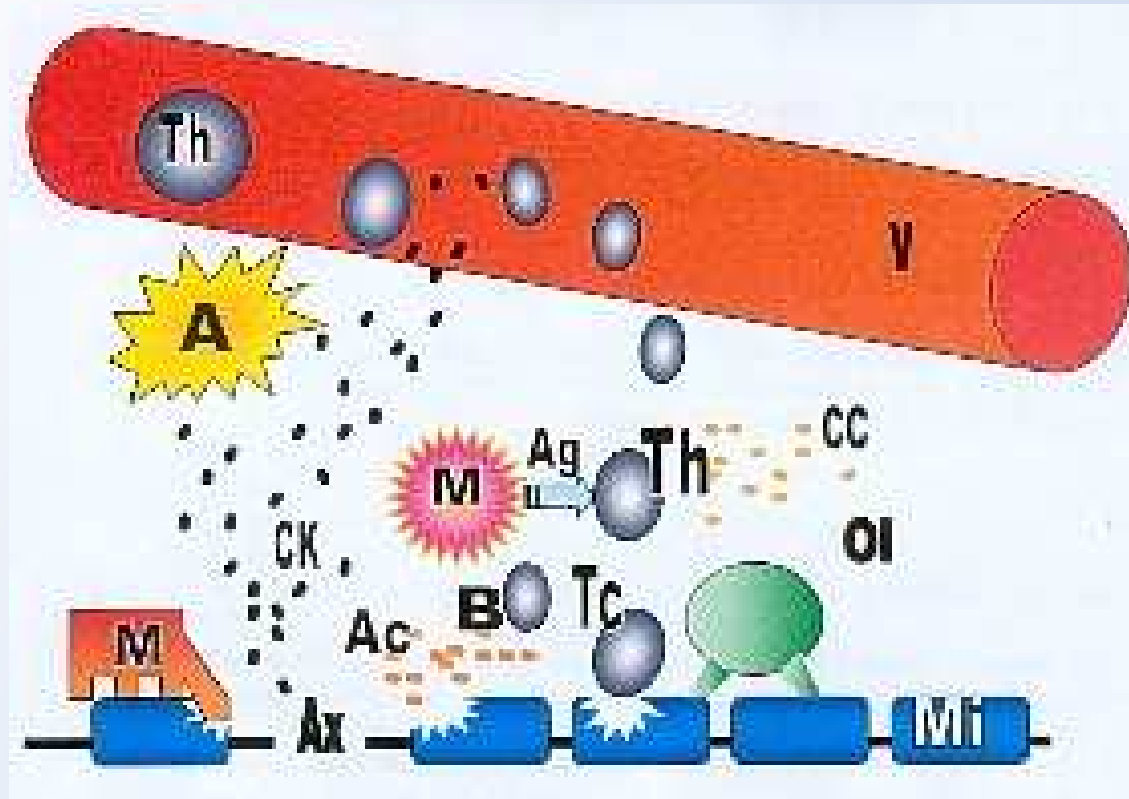


Sistema endocannabinoide nella SM

- **Neuroprotezione diretta**
- Topi ko per recettori CB: un aumentato danno già dopo il 1° attacco ed una progressione più rapida
- Riduzione della componente infiammatoria, del danno mielinico in EAE, effetto antiapoptotico sui neuroni, con derivati dei CB
- Rimielinizzazione in seguito a somministrazione di agonisti CB nei topi

Gli agonisti CB e/o il blocco del metabolismo degli endocannabinoidi riducono i sintomi **anche della forma progressiva** (CREAE)

Neuroprotezione indiretta: Potenzialità immunosoppressive



Verosimile limitazione del “traffico leucocitario”

Sistema endocannabinoide nella SM

Sperimentazioni cliniche

CAMS (Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis)

Studio multicentrico randomizzato, a doppio cieco, su 657 pazienti con SM (RR, SP, PP) stabile da almeno 2 mesi, e spasticità significativa, “nuovi” alla *Cannabis sativa*

Trattamento: 3 gruppi trattati per 15 settimane con estratto di cannabis, Δ^9 -THC, placebo

Primi risultati :

- **nessun miglioramento nella spasticità** valutata con scala Ashworth (diversa la percezione dei pazienti)
- mobilità molto migliorata se valutata con Rivermead
- nessun effetto sulla disabilità (Barthel Index, EDSS)
- Buona tollerabilità

Prosecuzione studio per 1 anno ulteriore, oltre 500 pazienti, con somministrazione delle stesse 3 sostanze

- Risultati oggettivi
marcato miglioramento rilevato dai fisioterapisti, con riduzione spasticità e livello di disabilità

EFFETTI SINTOMATICI

- SPASTICITÀ ,DOLORE NEUROPATICO
- IPERREFLESSIA VESCICALE, NICTURIA E QUALITÀ DEL SONNO
- MOBILITÀ

;

- Pubblicazioni dal 2004 AL 2011

A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of **sativex**, in subjects with symptoms of **spasticity** due to multiple sclerosis. collin et al Neurol res. 2010 jun;

THC and CBD oromucosal spray (**sativex**®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. sastre-garriga et al.. Expert rev neurother. 2011 may

SAFETY

- **EFFETTI AVVERSI**

- Sonnolenza (40%), vertigini (50%), astenia(42%) turbe gastroenteriche (37%), cefalea (13%).....
- Studio di safety piu' lungo :434 giorni su 137 pazienti. Drop out 58 (50% per mancata efficacia), a.e. mild, ma 4 prime crisi epilettiche

- **INTERAZIONI**

- Potenziano effetto sedativo di sost psicotrope
- Interagiscono con cardiofarmaci (atropina....diuretici)

Effetti psicopatologici e cognitivi

- Risultati contrastanti

Clin Neuropharmacol. 2009

Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study.

Aragona et al

Correlazione tra livelli THC e trait di aggressività

Non franchi elementi psicopatologici

Neurology. 2011

Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis.

Honarmand et al.

Alterazione funzioni esecutive

legislazione

- Da giugno 2005 disponibile in Canada
- Luglio 2009 disponibilità in Spagna
- Da giugno 2010 in Inghilterra
- Maggio 2011 completate le procedure preliminari per Germania, ITALIA, Danimarca, Svezia, Austria e Repubblica Ceca.....AUTORIZZAZIONE 2012

IN ATTESA

Importazione dall' estero:

DM 11 febbraio 1997: “Modalità d' importazione di specialità medicinali registrate all' estero”

disponibile su sito ministero della salute, che deve rilasciare il nulla osta

- La farmacia contatta e procura il farmaco

AGOPUNTURA

- Basata su riequilibrio dei meridiani
- Studi su Sm:
 - Pochi non controllati;
 - Beneficio su spasticità, dist urinari, intestinali, stanchezza
 - A.E: aumento di spasticità, fatica e vertigini
- 1997 studio di NIHS
 - Allevia dolori
 - Piu' sicura di altri rimedi, minori a.e.
 - Non e' uno studio su SM

An aerial photograph of a vast, flat, snow-covered landscape. A series of tracks, likely from a vehicle or heavy machinery, run diagonally from the bottom left towards the top center. To the right of these tracks, a series of footprints leads from the top right towards the center. The snow is bright white, and the tracks and footprints are dark, creating a strong contrast. The overall scene is desolate and open.

Grazie per l'attenzione

CAM Polidiagnostico, Monza 2 febbraio 2012