

# LDN Prescriber Information

Naltrexon wordt vaak geclassificeerd als een opiaatantagonist. Bij lage doses remt Naltrexon echter bepaalde ontsteking routes, waaronder Toll-Like Receptors (TLR's). Het traditionele gebruik van Naltrexon is bij de behandeling van verslaving aan opiaten, zoals heroïne of morfine, of bij de behandeling van een acute overdosis van deze opioïden. De dagelijkse dosis Naltrexon die voor dit doel wordt gebruikt, ligt gewoonlijk tussen 50 mg (matige dosis naltrexon) tot 300 mg (hoge dosis Naltrexon). Vergelijkbare niveaus van Naltrexon worden gebruikt voor acute dosering.

In de VS wordt lage dosis Naltrexon (LDN) gebruikt voor de behandeling van auto-immuunziekten sinds 1985. Hoewel LDN al vele jaren in lage doseringen wordt gebruikt door patiënten met auto-immuunziekten, is het optreden van significante inleidende effecten van LDN, evenals lange termijn bijwerkingen van LDN, niet uitgebreid onderzocht.

Een veelgebruikt LDN-dosering protocol werd voor het eerst ontwikkeld in de jaren 1980 door wijlen Dr. Bernard Bihari, die gekwalificeerd was in neurologie, interne geneeskunde en psychiatrie.

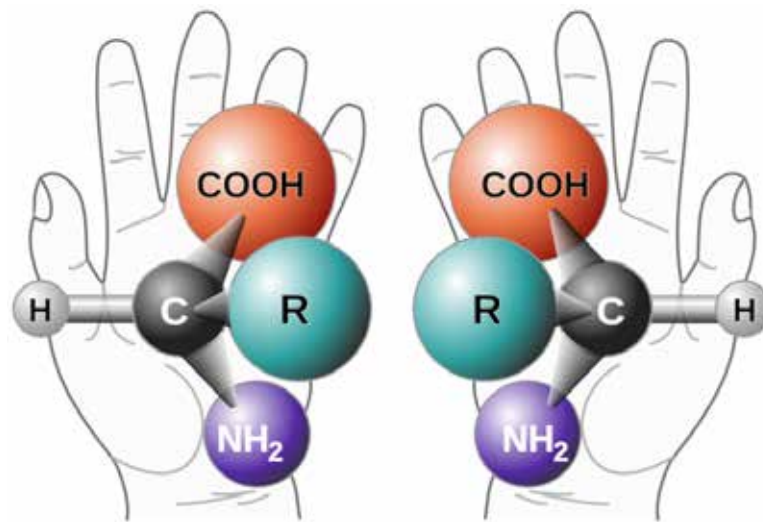
## Hoe Naltrexon werkt

Vanaf 2016 wordt LDN het meest gebruikt voor chronische vermoeidheid, multiple sclerose, CVS/ME, auto-immuunziekten van de schildklier en verschillende soorten kanker. Veel auto-immuunziekten lijken te reageren op LDN.

Dit is een breed scala aan ziekten. Sommige artsen kunnen het moeilijk vinden om te accepteren dat een enkel medicijn een positief effect kan hebben op een breed scala aan pathologieën. Van LDN is echter bekend dat het een krachtige antagonist is voor (a) bepaalde opioïde receptoren, evenals (b) een breed scala aan ontstekings mediërende tolachtige receptoren (bijv. TLR4, TLR7/8 /, TLR9).

Het is belangrijk om te benadrukken dat Naltrexon (het medicijn in LDN-recepten) wordt geproduceerd in een 50:50 mengsel van twee verschillende chemische vormen (isomeren genoemd). Onlangs is ontdekt dat de ene chemisch-isomeer bindt aan immuuncellen, terwijl de andere chemisch-isomeer bindt aan opioïde receptoren.

Hoewel ze dezelfde atoom samenstelling hebben, hebben de twee chemische isomeren van Naltrexon zeer verschillende therapeutische activiteiten.



De LEVO-versie (linkshandig) van Naltrexon blokkeert opiaatreceptoren.

De DEXTRO-versie (rechtshandig) blokkeert receptoren op immuuncellen. Deze omvatten "Toll-Like Receptors" (TLR's), die sterk betrokken zijn bij immuniteit. LDN is een krachtige antagonist van TLR-4, evenals een antagonist van TLR7/8 en TLR-9 (ref 10).

Voor klinici die meer willen lezen over de farmacologie hierachter, is hier een gepubliceerde bron beschikbaar:

<https://www.ldnresearchtrust.org/ldn-book>

## Samenvatting van het werkingsmechanisme

- Levo-Naltrexone is een antagonist voor de opiaat/endorfinereceptoren
- Dit veroorzaakt verhoogde afgifte
- van Endorfine. Verhoogde endorfinen moduleren de immuunrespons.
- Dit vermindert de snelheid van het groeien van ongewenste cellen

Dextro-Naltrexon is een antagonist voor ten minste één, zo niet meer immuuncellen

Antagoniseert "TLR", waardoor het door cytokine gemoduleerde immuunsysteem wordt onderdrukt

Antagoniseert door TLR gemedieerde productie van NF-kB - waardoor ontsteking wordt verminderd, mogelijk oncogenen lager gereguleerd

Naltrexon groter nemen doses van 50 - 300

mg lijken het immuunmodulerende effect teniet te doen door de opioïde receptoren te overweldigen. De dosis Naltrexon moet binnen het bereik van 0,5 mg liggen, meestal maximaal voordeel van 4,5 mg in klinische ervaring. Sommige individuen ervaren echter positieve klinische effecten bij lagere doses, anderen bij hogere doses dan 4,5 mg.

## Bijwerkingen

a. Veel patiënten die beginnen met LDN ondervinden geen ernstige bijwerkingen.

Zoals eerder vermeld, kunnen uw symptomen erger worden. Bij multiple sclerose (MS) kan dit worden gekenmerkt door verhoogde vermoeidheid of verhoogde spasticiteit. Bij CVS/ME kan dit het begin zijn van schijnbare griepachtige symptomen.

LDN kan slaapstoornissen veroorzaken als het 's nachts wordt ingenomen - dit komt waarschijnlijk door de toename van de afgifte van endorfine. Deze stoornissen kunnen de vorm aannemen van levendige dromen of slapeloosheid.

b. In verschillende onderzoeken (en anekdotische verslagen) is aangetoond dat het aantal T-lymfocyten dramatisch toeneemt wanneer een patiënt begint met LDN. Dit kan enkele van de voordelen verklaren die patiënten voelen wanneer ze worden behandeld voor een auto-immuunziekte of kanker. Dit is niet direct aangetoond in multiple sclerose.

c. Klinische ervaring leert dat in minder dan tien procent van de behandelde gevallen

verhoogde introductiesymptomen ernstiger of langduriger kunnen zijn dan normaal en soms meerdere weken aanhouden. Zelden kunnen de symptomen 2-3 maanden aanhouden voordat de juiste gunstige reactie is bereikt.

Als bijwerkingen lastig zijn, is het een goed idee om de dosis gedurende 7 dagen met 50% te verlagen voordat u deze weer verhoogt.

Zeer zelden ervaren sommige patiënten bijwerkingen op het maagdarmkanaal, zoals misselijkheid en of constipatie/diarree. De reden hiervoor is momenteel onbekend. De bijwerkingen kunnen te wijten zijn aan de aanwezigheid van grote aantallen delta-opiaatreceptoren in de darmen. Patiënten met GI-bijwerkingen kunnen LDN-sublinguale druppels aanvragen, die de LDN rechtstreeks in de bloedbaan overbrengen - waardoor het GI-kanaal wordt vermeden.

## Typen LDN:

### a. Vloeibaar

Orale vloeibare formulering van 1 mg/1 ml is het meest gebruikte type LDN. Het wordt dagelijks ingenomen en gedoseerd met een baby-orale spuit. Het bevat geen zeer grote hoeveelheden lactose of andere hulpstoffen waarvan bekend is dat ze overgevoeligheid veroorzaken. De basis is vergelijkbaar met hoestsiroop voor kinderen - dus is heel smakelijk. Omdat er zo weinig conserveermiddelen zijn, moet het in de koelkast worden bewaard.

### b. Capsules

Voor patiënten bij wie de vloeistof onpraktisch zou zijn, zijn er capsules beschikbaar in sterktes van 3 mg en 4,5 mg. Andere sterke punten zijn verkrijgbaar bij verschillende fabrikanten - maar deze worden geval per geval gemaakt. Deze hebben tot 12 maanden stabiliteitsgegevens en kunnen overal worden opgeslagen. Ze bevatten geen lactose vuller en komen onmiddellijk vrij.

### c. Sublinguale druppels

Sublinguale druppels zijn bedoeld voor patiënten die problemen hebben met het oraal innemen van het medicijn, of voor mensen die de snelste afgifte van het

medicijn in hun bloedbaan willen garanderen. Een aantal druppels wordt onder de tong van een druppelflesje geplaatst en de dosis wordt verhoogd en verlaagd met het aantal ingenomen druppels. Er zijn zeer weinig hulpstoffen in dit product; slechts een kleine hoeveelheid lactose en een kleine hoeveelheid glycerol.

### d. Crème

LDN Crème in 0,5 mg/ml is beschikbaar voor toepassing op de huid. Dit is handig voor kinderen, of voor patiënten die allergisch zijn voor kleurstoffen of andere hulpstoffen, in verschillende formuleringen van LDN. LDN-crème is duurder dan oraal LDN en een typisch recept duurt meestal slechts 28 dagen.

## Intrinsieke toxiciteit van het geneesmiddel:

Van Naltrexon is aangetoond dat het in volledige doses van 50-300 mg de leverenzymen tijdelijk verhoogt. Aan patiënten die Naltrexon voorgeschreven krijgen voor verslavingen moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd voordat de behandeling wordt gestart.

Dit is niet nodig bij LDN - omdat de dosis veel kleiner is. Patiënten met gevorderd leverfalen moeten echter hun huisarts (huisarts) raadplegen voordat ze de behandeling overwegen.

Patiënten met nier- of leverfalen mogen de behandeling pas starten na overleg met hun eigen huisarts of specialist en moeten tijdens de start van de behandeling worden gecontroleerd. Het is normaal dat mensen met een slechte nier- of leverfunctie een voorbijgaande verhoging ervaren - maar dit verdwijnt meestal na een paar weken.

## Contra-indicaties en speciale voorzorgsmaatregelen:

a. LDN is compatibel met de meeste andere therapieën. LDN heeft geen directe interactie met steroïden. LDN kan het effect van pijnstillers op basis van opiaten echter tenietdoen. Patiënten moeten hun arts een volledige geschiedenis van het geneesmiddel geven voordat ze met de therapie beginnen.

b. Patiënten die meerdere medicijnen en/

of kruidengeneesmiddelen gebruiken, vooral die met kanker of gevorderde ziekte, moeten zorgvuldig advies inwinnen van een gekwalificeerde arts of apotheker voordat LDN wordt gestart.

## Key Clinical Studies

a. Lage dosis Naltrexon (LDN) is onderwerp van veel discussie geweest, maar eigenlijk heel weinig klinische studies. Dr. Ian Zagon van Penn State University bestudeert LDN al meer dan 20 jaar en heeft veel pre-klinische onderzoeken uitgevoerd naar LDN bij kanker en in het diermodel van MS (1,2). Hij is ook betrokken geweest bij twee klinische onderzoeken naar de ziekte van Crohn met zijn collega, Dr. Jill Smith, uit Penn State. Deze twee onderzoekers hebben met LDN-behandeling een significante verbetering van de symptomen en van het slijmvlies van de darm aangetoond (3,4). In de RCT hadden LDN-patiënten twee keer zoveel kans op een daling van 70 punten in de activiteitsindex van de ziekte van Crohn. 78% van de LDN-groep bereikte een endoscopische respons vergeleken met 28% met placebo.

b. Dr. Jarred Younger van Stanford University heeft LDN bij fibromyalgie bestudeerd, eerst in een kleine pilotstudie en meer recent in een nog te publiceren gerandomiseerde gecontroleerde studie. De pilotstudie liet een significante verbetering van de symptomen van pijn bij deze patiënten zien (5).

c. Multiple Sclerose (MS) is een van de gebieden waar LDN het meest is gebruikt. Er zijn drie gepubliceerde studies, één in primaire progressieve MS (6) en twee over kwaliteit van leven (7,8). De resultaten van twee studies waren positief met verbeterde kwaliteit van leven in één en verminderde spasmen in de PPMS-studie. De derde toonde geen significant verschil tussen de behandeling en placebogroepen, maar vond de behandeling veilig. Een overzicht van de beschikbare onderzoeken naar LDN en MS is in 2009 gepubliceerd (9). Alle studies hebben de veiligheid van het medicijn bevestigd en er is voldoende positief bewijs om verder onderzoek te verdienen.



**UK:** 01223 926 933

**US:** (847) 794 8046

**Email:** linda@ldnresearchtrust.org

Registered Charity Number: 1106636

## Belangrijkste referenties:

1. Rahn KA, McLaughlin PJ, Zagon IS. Preventie en verminderde expressie van experimentele auto-immunencefalomyelitis door lage dosis naltrexon (LDN) of opioïde groeifactor (OGF) voor een langere periode: Therapeutische implicaties voor multiple sclerose. *Brain Res.* 24 maart 2011; 1381: 243-53. Epub 20 januari 2011.
2. Donahue RN, McLaughlin PJ, Zagon IS De opioïde groeifactor (OGF) en lage dosis naltrexon (LDN) onderdrukken de progressie van menselijke eierstokkanker bij muizen. *Gynecol Oncol.* 2011 aug; 122 (2): 382-8. Epub 30 april 2011.
3. Smith JP, Stock H, Bingaman S, Mauger D, Rogosnitzky M, Zagon IS Lage dosis naltrexon-therapie verbetert de actieve ziekte van Crohn. *Am J Gastroenterol.* Apr 2007; 102 (4): 820-8. Epub 11 januari 2007.
4. Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, Zagon IS. Therapie met de opioïde antagonist naltrexon bevordert mucosale genezing bij actieve ziekte van Crohn: een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie. *Dig Dis Sci.* Jul 2011; 56 (7): 2088-97. Epub 8 maart 2011.
5. Jongere J, Mackey S. Fibromyalgiesymptomen worden verminderd door lage dosis naltrexon: een pilotstudie. *Pain Med.* 2009 mei-jun; 10 (4): 663-72. Epub 22 april 2009.
6. Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, Solaro C, Zaffaroni M, Cavarretta R, Moiola L, Bucello S, Radaelli M, Pilato V, Rodegher M, Corsi M, Franchi S, Martinelli V, Nemni R, Comi G, Martino G. Een pilootproef met lage doses naltrexon bij primaire progressieve multiple sclerose. *Mult Scler.* Sep 2008; 14 (8): 1076-83.
7. Cree BA, Kornyejeva E, Goodin DS Pilotstudie van lage dosis naltrexon en kwaliteit van leven bij multiple sclerose. *Ann Neurol.* Augustus 2010; 68 (2): 145-50.
8. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbafan B. Het effect van lage doses naltrexon op de kwaliteit van leven van patiënten met multiple sclerose: een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie. *Mult Scler.* 2010 augustus; 16 (8): 964-9. Epubjuni 2010.
9. Gilhooly TC Lage dosis naltrexon als behandeling voor multiple sclerose *British Journal of Neuroscience Nursing*, Vol. 5, Iss. 11, 13 nov 2009, pp 494.
10. Cant R, Dalgleish AG, Allen RL. Naltrexon remt de productie van IL-6 en TNF-alfa in subsets van menselijke immuuncellen na stimulatie met liganden voor intracellulaire Toll-achtige receptoren. *Voor Immunol.* 2017 juli; 8: 809.