

**Johan Lökk**, docent, överläkare, geriatriska kliniken/NEUROTEC-institutionen, sektionen för geriatrik, Karolinska institutet, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm; Kompetenscentrum inom äldreomsorg och äldreomsorg, Älvsjö ([johan.lokk@hs.se](mailto:johan.lokk@hs.se))

## Levodopabehandling kan påverka latent brist på vitamin B<sub>12</sub> och folat

### Patienter med Parkinsons sjukdom riskerar förhöjda homocysteinnivåer

II De senaste årtiondena har den vanligaste manifestationen av brist på vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin) och folat övergått från makrocytär anemi till neuropsykiatriska manifestationer med koncentrationssvårigheter, nedstämdhet, kognitiv svikt och demens [1].

Anledningen till detta kan vara att hälso- och sjukvården förfinats och förbättrats eller att befolkningens folattillförsel nu är så riklig att den maskerar en B<sub>12</sub>-brist i form av anemi. Det föreligger ju ett nära samband mellan de två vitaminerna B<sub>12</sub> och folat [2]. Bristsymtomen är oftast desamma, och en monobehandling av en tvåfaldig brist kan demaskera en brist på det andra B-vitaminet [3].

#### Samspelet mellan vitamin B<sub>12</sub>, folat och homocystein

För ett tiotal år sedan var diagnostiken av brist på kobalamin och folat enkel men okänslig. Men ju mer vi lärt oss inom området, desto fler begränsningar i laboratorieanalyserna har uppdagats och både förenklat och försvårat diagnostiken. Svagheterna i bestämningarna av kobalamin är numera välkända i klinisk praxis, men det finns fortfarande en del olösta problem med folatbestämningarna. S-folat är beroende av några dagars dietrestriktioner för korrekthet och blir felaktigt vid alkoholintag eller hemolys i provet [4]. Erytrocytfolat är kemiskt stabilare och speglar folatnivån över en längre tid men har fortfarande en diskutabel analysteknik.

Införandet av metaboliterna homocystein och metylmalonsyra i diagnostiken har medfört klara framsteg men med många tolkningsproblem och begränsningar [5]. Homocystein är dock en känslig och tidig markör av B<sub>12</sub>-/folatbrist, och ett normalt värde torde närmast utesluta en brist [6]. En stegring av homocystein är dock ospecifik och kan ha flerfaldiga orsaker [2].

Det är inte ovanligt hos äldre kliniskt friska personer med förhöjda värden av såväl homocystein som metylmalonsyra, men det är inte klarlagt huruvida orsaken är ospecifik analys, försämrad njurfunktion, åldersbetingad eller arteriosklerosrelaterad, nutritionell, enzymdefektbetingad eller subklinisk brist på vitaminerna B<sub>12</sub>/folat/B<sub>6</sub> [7].

Hos befolkningen i allmänhet är dock brist på vitamin B<sub>12</sub>/folat den vanligaste orsaken till förhöjda nivåer homocystein.



#### SAMMANFATTAT

Det föreligger en välkänd interaktion mellan vitamin B<sub>12</sub>, folat och homocystein.

Mer okänt är att denna interaktion kan påverkas av långtidsbehandling med levodopa hos patienter med Parkinsons sjukdom. Ökning av homocysteinnivåer och vävnadsbrist av vitamin B<sub>12</sub> och folat kan uppträda.

Behandlande läkare bör därför vara frikostig att kontrollera vitamin B<sub>12</sub>-/folatstatus och vid behov substituera med vitamin B<sub>12</sub> och folat.

Data från Framinghamstudien har rapporterat att låga B<sub>12</sub>-/folatnivåer bidrar med två tredjedelar av förhöjda homocysteinnivåer [4].

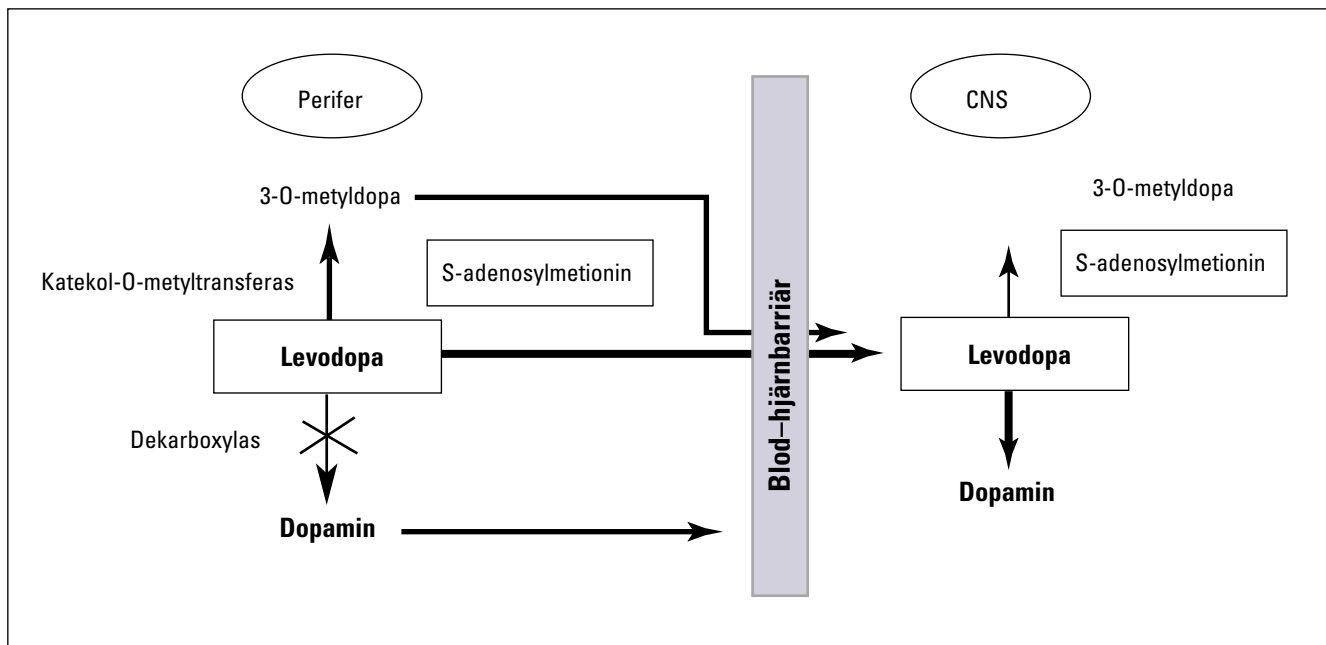
Det finns en omfattande dokumentation av homocystein, som bildas från S-adenosylmetionin efter en metylgruppsdonation i den s k metyleringscykeln. Homocystein remetyleras av folat med hjälp av vitamin B<sub>12</sub> över metionin med vidare metabolisering till S-adenosylmetionin (Figur 1). Metylgruppen från S-adenosylmetionin är oerhört central i många biokemiska processer. Transmetyleringar är nödvändiga för syntes av DNA, RNA, transmittorsubstanser, enzymkatalys (COMT-enzym [katekol-O-metyltransferas]) och nervernas myelinskidor [8].

#### Inverkan vid neurodegenerativa sjukdomar

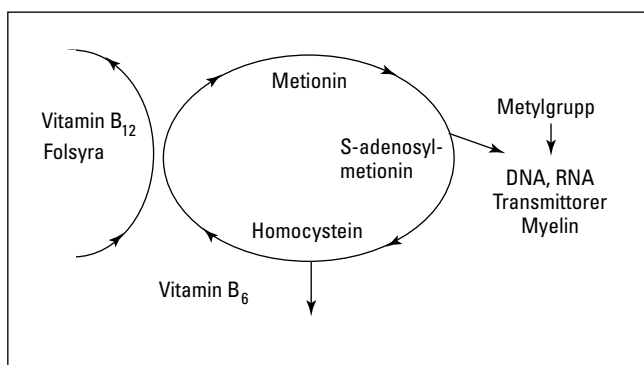
**Alzheimers sjukdom.** En vanlig neurodegenerativ sjukdom är Alzheimers sjukdom. Många studier har funnit att alzheimerspatienter tenderar att ha högre homocysteinnivåer än friska kontrollpersoner [9].

Homocystein i plasma har visat sig korrelera inverst med objektiva mått på kognitiv funktion hos neuropsykiatriska patienter och friska personer [9-11].

Nyligen har också Seshadri och medarbetare rapporterat



Figur 2. Levodopas metabolism med relation till blod-hjärnbarriären.



Figur 1. Metyleringscykeln och interaktion mellan folat, vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> och homocystein.

att homocystein kan predicera utvecklingen av demens hos äldre personer [12].

**Parkinsons sjukdom.** Parkinsons sjukdom är en annan neurodegenerativ sjukdom. Huvudsymtomen utgörs av tremor, hypokinesi, rigiditet och postural dysfunktion orsakad av degeneration av dopaminneuron i substantia nigra och dopaminbrist i nigrostriatala dopaminterminaler, där också nivåerna av noradrenalin, serotonin och acetylcolin är sänkta [13]. Om dopamin är reducerat i förhållande till acetylcolin kan det leda till att parkinsonsymtomen förvärras. Parkinsons sjukdom är en åldersrelaterad sjukdom med oklar etiologi, men åldersrelaterade processer kan bidra till utveckling av sjukdomen. Hos åldrande djur ökar metylering, och denna ökade metylering har rapporterats reducera dopamin i förhållande till acetylcolinnivåerna [13]. Sådana effekter liknar de förändringar som ses vid parkinsonism och har därför föreslagits kunna vara inducerande för och förvärra symtomatologin hos särskilt disponerade individer.

#### Kan levodopa påskynda neuronskada i substantia nigra?

Huvudprincipen vid den farmakologiska behandlingen av Parkinsons sjukdom är tillförsel av levodopa för att återställa de utarmade dopaminnivåerna (Figur 2). Levodopa ges till-

sammans med dekarboxylashämmare (karbidopa eller benzerazid) för att förhindra perifer dekarboxylering till dopamin, som ju inte kan passera blod-hjärnbarriären [14]. Större mängder levodopa kvarstår då till passage av blod-hjärnbarriären.

En stor del av levodopa metyleras dock genom en alternativ metabol väg till 3-O-metyldopa (Figur 2). Det sker med hjälp av ett enzym (katekol-O-metyltransferas = COMT), vars process kräver stora mängder metylgrupper från S-adenosylmetionin [15], som då omvandlas till S-adenosylhomocystein och småningom homocystein. Den biologiska halveringstiden av 3-O-metyldopa är 15–18 timmar till skillnad från levodopas 1–1,5 timme. Detta medför ökning och sannolikt ackumulering av perifera nivåer av 3-O-metyldopa, som inte har någon biologisk funktion, vid tillförsel av levodopa [16]. Därmed kan konkurrens och minskning av absorption av levodopa uppstå men också möjligen bidra till utvecklingen av dyskinesier.

Homocystein remetyleras i sin tur till metionin med folat som metyldonator och B<sub>12</sub> som samverkande faktor [17]. Således kan förhöjda homocysteinnivåer uppstå genom minst två mekanismer, dels produktion via COMT-metabolismen, dels genom minskning av remetyleringen av homocystein på grund av tömning av metylgruppspoolen. Tillförsel av COMT-hämmare (entakapon, tolkapon) skulle kunna minska homocysteinproduktionen och därmed sänka förhöjda nivåer.

Förhöjda nivåer av homocystein och sänkta av S-adenosylmetionin har också visat sig korrelera med depression [18]. I en öppen studie med 8 veckors behandling med COMT-hämmaren tolkapon (400 mg × 2) på deprimerade patienter sågs en signifikant minskning i depressionspoäng [19]. På samma sätt sågs en signifikant förbättring i depressionspoäng hos deprimerade parkinsonpatienter av 10 veckors daglig behandling med 800–3 600 mg S-adenosylmetionin [20].

Behandling med levodopa bidrar således till lägre nivåer av S-adenosylmetionin [14, 21]. Vid en dos av 200 mg levodopa ökar kravet på metyldonation och därmed indirekt kravet på kobalamin/folat med ungefär 20 procent [22]. Vid höga doser levodopa har behovet uppskattats bli fördubblat [23]. Därvid kan det så småningom uppstå en konkurrens mellan metyleringen av levodopa och andra viktiga ämnens metyle-

ringar i CNS. Det har också diskuterats om levodopa per se, och inte bara dess pulsatila användning, skulle kunna påskynda neuronskada i substantia nigra i basala ganglierna. Man kan då spekulera över om supplementering med B<sub>12</sub>/folat skulle kunna reducera denna effekt [24].

En klinisk konsekvens är att långtidsbehandling med levodopa vid Parkinsons sjukdom kan demaskera en latent brist på kobalamin/folat hos patienten och ge förhöjda homocysteinnivåer – ett förhållande som flertalet läkare och patienter inte är bekanta med.

Flera studier har visat att homocysteinnivån är stegrad hos patienter med levodopabehandlad Parkinsons sjukdom, i synnerhet hos individer med genetiska defekter i folatomsättningen [14, 15, 17, 21-23, 25-29]. Denna patogenes för förhöjt homocystein är således annorlunda än primärt otillräcklig tillgång på B<sub>12</sub>/folat. Allain och medarbetare har i en studie funnit att parkinsonpatienter har nästan 50 procents högre homocysteinnivåer än kontrollpatienter utan Parkinsons sjukdom [28].

### Levodopa i sig tycks ge förhöjd homocysteinnivå

Hos parkinsonpatienter tycks det som om förhöjda homocysteinnivåer snarare uppstår till följd av levodopabehandling än vitaminbrist. Experimentella djurförsök på möss med neurotoxininducerad (MPTP) parkinsonliknande patologi och motorisk dysfunktion försämrades av exogent tillfört homocystein i motorisk funktion och dopaminnivåer, och folatbrist tycktes sensitera mössen [30].

En annan forskargrupp menar dock att effekten av neurotoxiner på dopaminerga neuron kan förvärras av homocystein men inte att homocystein konklusivt medierar effekten av en folatbrist för sensiteringen [31]. I humana dopaminerga celler exponerade för pesticiden rotenon tycks homocystein förvärra oxidativ stress, mitokondriell dysfunktion och apoptos [30].

Homocystein kan hypotetiskt också vara en bidragande orsak till uppkomsten av levodopa-relaterade motoriska fluktuationer och andra biverkningar [30]. Djurförsök har emellertid visat att minskningen av S-adenosylmetionin genom tillförsel av levodopa kan reduceras betydligt genom tillförsel av COMT-hämmare [32]. Det är dock ännu inte visat om detta samspel har klinisk relevans för patienter med Parkinsons sjukdom.

I en färsk studie på parkinsonpatienter och matchade kontroller (61–90 år) fann man att en markör för immunaktivering, neopterin, samvarierade positivt med homocystein och att en subgrupp patienter hade ökade homocysteinnivåer [33]. Man postulerade då att störd homocysteinmetabolism hos parkinsonpatienter kan vara kopplad till aktivering av immunsystemet, vilket i sin tur kan ge folatbrist. En vävnadsbrist av kobalamin och folat kan således uppstå med potentiellt bristande metylering till dopamin, som teoretiskt ytterligare kan förvärra bristen på dopamin och därmed den motoriska dysfunktionen. En sådan vävnadsbrist av kobalamin/folat kan ge upphov till en ökning av homocystein. Interaktion med homocysteinmetabolismen skulle hypotetiskt dock kunna förklara en del av biverkningarna av levodopa. Det gör att man bör vara frikostig med att kontrollera status av kobalamin/folat hos levodopabehandlade parkinsonpatienter för att upptäcka och behandla uppseglade brist.

### Homocystein som riskmarkör

Förhöjda nivåer av homocystein har också i flera studier visat en samvariation med hjärt-kärlsjukdom, kognitiv svikt och demens [12, 34]. En studie rapporterar att plasmahomocystein >14 µmol/l associeras med en fördubblad risk för vaskulär sjukdom inkluderande koronarkärlssjukdom [35]. En ho-

mocysteinökning med 5 µmol/l bedömdes jämförbar med en kolesterolökning med 0,5 mmol/l beträffande risken för koronarkärlssjukdom. Huruvida stegringen är orsak eller verkan i processen är dock inte helt klarlagt. Schnyder och medarbetare visade en minskad frekvens restenos efter PTCA (perkutant transluminal koronarangioplastik) med 6 månaders behandling med 0,4 mg B<sub>12</sub>, 1 mg folat och 10 mg B<sub>6</sub> [36].

Hos patienter med Parkinsons sjukdom och risk för ischemiska kardiovaskulära sjukdomar är dock studierna få, och resultaten tentativa och inte konsistenta [37, 38]. En av svårigheterna med dessa studier är om diagnosen Parkinsons sjukdom är korrekt, eftersom en viktig differentialdiagnos är småkärlssjuka. Har den då lett till parkinsonism är det föga förvånande om dessa patienter också har risk för att få hjärt-kärlsjukdom. En färsk studie har dock funnit att levodopabehandlade parkinsonpatienter med hyperhomocysteinemi, men utan reducerade B<sub>12</sub>-folatnivåer, var associerade med ökad risk för koronarkärlssjukdom [38]. Fler studier är dock nödvändiga innan sådana fynd kan få betydelse för behandlingen av Parkinsons sjukdom hos dem med vaskulär risk eller dem med risk för neuropsykiatrisk sjukdom.

För att erkännas en kausal riskfaktor vid dessa tillstånd måste dock en sänkning av homocystein leda till reducerad morbiditet och mortalitet. Emellertid finns inga stora prospektiva populationsstudier, som visar att sjukdomar förebyggs genom att sänka homocystein. Om homocystein skulle vara medierande faktor borde även andra tillstånd som kan ge förhöjda homocysteinnivåer beaktas. Sådana tillstånd kan bl a utgöras av B<sub>12</sub>-brist, njurdysfunktion, vissa endokrina sjukdomar och kollagenoser [2].

### Liberal hållning till vitamin B<sub>12</sub>/folat substitution

Nivåerna av homocystein, B<sub>12</sub> och folat men även kreatinin bör kontrolleras vid långtidsbehandling med levodopa. Hematologiska surrogatmarkörer för B<sub>12</sub>/folatbrist bör undvikas eftersom mer specifika bristmarkörer som homocystein och holotranskobalamin finns [39]. Till dess att resultat av fler och större interventionsstudier föreligger kan man som pragmatisk kliniker välja att profilerat utreda en patient med högt homocystein och enkelt, billigt och biverkningsfritt provbehandla och utvärdera med vitamin B<sub>12</sub> och folsyra [40].

Vid avancerad brist på kobalamin och folat är det lämpligt att inleda med remissionsbehandling. Den orala remissionsbehandlingen kan utgöras av cyanokobalamin 2 mg morgon och kväll under 1–2 månader och den parenterala remissionsbehandlingen hydroxikobalamin 1 mg subkutant eller intramuskulärt varannan dag i 10 dagar. Kobalaminbehandlingen bör ofta kombineras med folatbehandling, lämpligen oral folsyra initialt 10–20 mg dagligen under 1 månad följt av 2,5–5 mg dagligen. Vid lindrigare bristtillstånd kan man från början använda underhållsbehandling, oralt cyanokobalamin 1 mg dagligen eller parenteralt 1 mg per månad. Homocystein sjunker alltid med sådan behandling, vilket kan noteras redan efter några dagar.

Även vid adekvat medicinerings tar neuronskador tid att läka ut. Testbehandling med kobalamin och folat kan behöva utsträckas över mer än ett år, innan man med säkerhet utesluter brist på vitaminerna som orsak till patientens nervcellsskador [41].

Vid neuropsykiatriska symtom har bäst effekt uppnåtts vid kort sjukdomsduration och lätta/milda symtom [42]. En liten svensk studie har dock visat klinisk effekt av oral behandling med 1 mg B<sub>12</sub> och 5 mg folat under 2 månader hos patienter med kognitiv svikt [43]. Vanligare är dock parenteral behandling med vitamin B<sub>12</sub> när det gäller neurodegenerativa och neurologiska sjukdomar.

Huruvida parkinsonpatienter redan intar kompletterande

vitaminer, som skulle neutralisera denna problematik, eller använder sig av alternativa mediciner är inte klarlagt. En nyligen publicerad studie har dock funnit att 50 procent av parkinsonpatienter på en mottagning inte informerade sin behandlande läkare om kompletterande, receptfria preparat [44]. Generellt kan regelbunden användning av multivitaminpreparat fyrdubbla folatnivåer och halvera homocysteinnivåer och därmed utgöra en motvikt mot en ohälsosam livsstil och/eller ökade metabola krav avseende dessa serummarkörer [45].

Det är således viktigt att aktivt efterhöra med patienten vilka övriga mediciner patienten intar, såväl receptbelagda och receptfria som alternativmedicinska preparat. Samtidigt bör man hos levodopabehandlade parkinsonpatienter vara liberal med att kontrollera och vid behov substituera med vitamin B<sub>12</sub> och folat.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. *Br J Haematol* 2001;113:579-89.
- Löck J. Folat/kobalamin hos äldre – bristtillstånd vanliga och svåråtgångade. *Läkartidningen* 2001;98:5878-82.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
- Muller T, Woitalla D, Hauptmann B, Fowler B, Kuhn W. Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001;308:54-6.
- Kuhn W, Roebroek R, Blom H, van Oppenraaij D, Müller T. Hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245:811-2.
- Blandini F, Fancelli R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A, et al. Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with Parkinson's disease. *Clin Chem* 2001;47:1102-4.
- Brattström L. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2001;56:281-2.
- Muller T, Woitalla D, Kuhn W. Benefit of folic acid supplementation in parkinsonian patients treated with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:549-52.
- Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:437-40.
- Muller T, Werne B, Fowler B, Kuhn W. Nigral endothelial dysfunction, homocysteine, and Parkinson's disease. *Lancet* 1999;354:126-7.
- Muller T, Woitalla D, Fowler B, Kuhn W. 3-OMD and homocysteine plasma levels in parkinsonian patients. *J Neural Transm* 2002;109:175-9.
- Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002;80:101-10.
- Miller J. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. *Nutr Rev* 2002;60:410-3.
- Widner B, Leblhuber F, Frick B, Laich A, Artner-Dworzak E, Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002;109:1445-52.
- Ben-Schlomo Y, Marmot MG. Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:293-9.
- Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa. Association with vascular disease. *Arch Neurol* 2003;60:59-64.
- Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of l-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003;60:1125-9.
- Martin D, Francis J, Protetch J, Huff J. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report of a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:168-72.
- Rajendram PR, Thompson RE, Reich SG. The use of alternative therapies by patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:790-4.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

Treatment with levodopa can affect latent vitamin B<sub>12</sub> and folic acid deficiency. Patients with Parkinsonism run the risk of elevated homocysteine levels

Johan Löck

*Läkartidningen* 2003;100:2674-7

There is a well-known interaction between vitamin B<sub>12</sub>, folate, and homocysteine. More unknown is the fact that this interaction might be affected by long-term treatment with levo-dopa in patients with Parkinson's disease. An increase in homocysteine levels and tissue deficiency of vitamin B<sub>12</sub> and folate may occur. The responsible doctor should be liberal in checking vitamin B<sub>12</sub> and folate status and supplement with appropriate vitamins when needed.

Correspondence: Johan Löck, Geriatriska kliniken, Hud-  
 dinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm  
 (johan.lokk@ger.hs.sll.se)