Johan Lökk, docent, överläkare, Neurotec-institutionen och geriatriska kliniken, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; Kompetenscentrum inom äldreomsorg och äldrevård, Älvsjö *(johan.lokk@kus.se)*

Memantin kan lindra vissa symtom vid Parkinsons sjukdom

Förbättring i två av tre beskrivna patientfall med dyskinesi och kognitiv svikt

Sammanfattat

Memantin är en i Sverige nyligen lanserad NMDA-receptorantagonist, huvudindikationen är måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

Tre patienter med Parkinsons sjukdom med dyskinesier och nedsatt kognitiv förmåga har behandlats med memantin som kompletterande terapi.

Hos två av patienterna gav behandlingen gynnsam effekt vad gäller såväl dyskinesierna som den kognitiva svikten.

Randomiserade, kontrollerade studier med memantin/placebo behövs nu för att utröna behandlingseffekt hos parkinsonpatienter med farmakologiskt svårbemästrade dyskinesier och nedsatt kognitiv förmåga.

Parkinsons sjukdom är en kronisk progredierande neurodegenerativ sjukdom med en fokusering på dopaminneuron i striatum i basala ganglierna i hjärnan [1]. Degenerationen av dopaminerga neuron på mikronivå ger på makronivå de karakteristiska symtomen tremor, hypokinesi, rigiditet och postural dysfunktion [2]. Med modern dopaminstimulerande terapi, levodopa och dopaminagonister, som kompenserar för de symtomgivande otillräckliga dopaminnivåerna kan en god symtomreduktion erhållas under de första behandlingsåren efter symtomdebut [3]. Patienten kan i bästa fall bli helt symtomfri för att efter 5–10 års levodopabehandling komma in i en motorkomplikationsfas, efter ytterligare 5–10 år få neuropsykiatriska symtom med mardrömmar, hallucinationer, kognitiv svikt och slutligen hamna i en palliativ behandlingsrefraktär fas med uttalade symtom [4].

Motorkomplikationer yttrar sig som minskad effektduration, otillräcklig medicineffekt, abrupta beräkneliga till oberäkneliga växlingar mellan över- och underfunktion, s k on–off-perioder, arreteringar eller ofrivilliga rörelser, dyskinesier [5, 6]. Levodopabehandlade patienter har 10 procents risk per behandlingsår att få motoriska fluktuationer [7]. Dessutom tillkommer ofta under den farmakologiskt behandlade sjukdomens progress icke-motoriska komplikationer såsom sömnstörningar, hallucinationer, depression och kognitiv svikt [8, 9].

Dyskinesier är vanliga, oönskade effekter av kronisk levodopabehandling och utgör ett terapeutiskt dilemma eftersom behandlingsfönstret minskar över tid, dvs koncentrationsgränserna för parkinsonmedicineringens effekt blir försnävade, och därmed ökar benägenheten att ge över- respektive underfunktion [10]. Dyskinesier är vanligare hos patienter med tidig sjukdomsdebut än hos patienter med sen debut. Dyskinesier definieras oftast som abnorma, ofrivilliga rörelser såsom korea, ballism, dystoni, myoklonus och koreoatetos. Vanligast är mönstret »peak-dose«-dyskinesi, som ofta är hyperkinetiskt/koreiformt och uppträder först på den mest afficierade sidan [11]. Höga levodopadoser och lång levodopaduration ökar risken, medan tidigt insättande av dopaminagonister tycks reducera den [12]. Reduktion av levodopadosen i kombination med depåberedningar, enzymhämmare eller dopaminagonister kan prövas för att minska symtomen. Andra dyskinesimönster är »end-of dose«-dystoni, off-dystoni och bifasisk dyskinesi.

Det har postulerats att neurotransmittorn glutamat i basala ganglierna har betydelse för uppkomsten av dyskinesier genom en glutamaterg överaktivitet [13]. Den pulsatila eller abnorma stimuleringen av dopaminreceptorerna av kortverkande dopaminerga preparat anses även indirekt påverka NMDA(N-metyl-D-aspartat)-receptorerna med en uppreglerad sensitivitet för glutamaterg stimulering och att dessa förhållanden kliniskt skulle yttra sig som dyskinesier [14]. En behandlingsmöjlighet som ofta är underutnyttjad utgörs av NMDA-receptorantagonisten amantadin [15]. Den har länge använts som parkinsonmedicin men har också antidyskinetiska egenskaper [16, 17].

En annan i Sverige nyligen lanserad NMDA-receptorantagonist är memantin, vars huvudindikation är måttlig till svår Alzheimers sjukdom [18]. Ett flertal studier på patienter med

Tabell I. Demografi, sjukdomsdata samt resultat av memantinbehandling. (MMT = Mini Mental Test; UPDRS:33 = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, subskala 33.)

		Sjukdoms-	L-dopa-behandling		Dyskinesier, 0–4 (UPDRS:33)		Hoehn–Yahr-skala, 0–5	MMT-värde
	Ålder/kön	duration, år	duration, år	dos, mg/dygn	duration, år	före–efter behandling	före–efter behandling	före–efter behandling
Fall 1	79/kvinna	12	9	900	4	2–1	4–4	18–20
Fall 2	82/man	5	5	800	2	2–1	3–2,5	20–20
Fall 3	75/kvinna	8	8	600	1	3–3	3–3	14–16

måttligt svår till svår Alzheimers sjukdom har uppvisat gynnsamma effekter av memantinbehandling i randomiserade kontrollerade dubbelblindstudier [19, 20]. Signifikant bättre effekt erhölls med memantin på såväl global och funktionell domän som kognitiv förmåga. Memantin har prövats endast i ett fåtal, mindre studier på patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom utan uppgift om kognitiv förmåga men med en förbättring i sjukdomens symtomatologi hos hälften av patienterna i en studie (n=10) samt en signifikant effekt i både on och off i den andra (n=14) [21, 22]. Dock noterades ingen antidyskinetisk effekt.

Med hänsyn till det teoretiska underlaget [23] har vi på tre parkinsonpatienter med dyskinesier och kognitiv svikt prövat memantin som kompletterande behandling för att utvärdera om det utöver den kognitiva effekten kunde finnas en eventuell antidyskinetisk effekt. Patienterna bedömdes poliklinisk när de var i on-fas med skattning av parkinsonfenotypen med Hoehn–Yahr-skalan [24] och kognitionen med MMT (Mini Mental Test) [25]. Dyskinesier bedömdes efter subskala 33 i UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), del IV, en 5-gradig skala från 0 (= ej handikappande) till 4 (= fullständigt handikappande) [26]. Ingen av patienterna hade under de senaste sex månaderna erhållit neuroleptikamedicinering.

Fallbeskrivningar

Fall 1. Vår första patient var en ensamboende 79-årig kvinna med Parkinsons sjukdom sedan 12 år, varav de senaste nio med levodopabehandling. Patienten var i stadium 4 enligt Hoehn–Yahr-skalan. Patientens sjukdom hade debuterat med vänstersidig handtremor, under de senaste fyra åren hade patienten haft dyskinesier av levodopa 150 mg × 6. Dosreduktion prövades, vilket ledde till ökade parkinsonistiska symtom. Varken komplettering med selegilin eller COMT(katekol-O-metyltransferas)-hämmare och samtidig reducerad levodopados gav någon effekt, varför återgång till ursprunglig dos föredrogs. Även två olika dopaminagonister (pramipexol, kabergolin) prövades utan positiv effekt på dyskinesier, men med sidoeffekter i form av yrsel, illamående och ökade dyskinesier. Patienten fick hemtjänst tre gånger dagligen och uppvisade ett MMT-värde på 18/30. Memantin i dosering 10 mg × 1 under sex veckor gav ingen effekt på vare sig minnestest, ADL-funktion eller dyskinesier. Dubblerad dos gav efter en månad dock förbättring av dyskinesier (från 2/4 till 1/4) och kognition (20/30) men fortfarande ingen förändring enligt Hoehn–Yahr-skalan (Tabell I).

Fall 2. Den andra patienten var en 82-årig man med Parkinsons sjukdom sedan fem år med debutsymtom i form av skrivsvårigheter och finmotorikstörning. Han var i stadium 3 enligt Hoehn–Yahr-skalan och hade dyskinesier sedan två år. Patienten hade medicinering med 800 mg levodopa fördelat på 8 dostillfällen ackompanjerat av COMT-hämmare vid varje levodopados samt dopaminagonisten pramipexol 1 mg (salt) × 3. Patienten bodde med hustru i eget boende, hade ingen hemhjälp och uppvisade i minnestest ett MMT-värde på 20/30. Han erhöll memantin 10 mg × 1 under en månad utan påverkan på MMT-värdet men med viss antidyskinetisk effekt, som dock inte kunde påvisas i dyskinesiskalan. En ökning till 10 mg × 2 gav dock ytterligare och påvisbar förbättring av dyskinesier (2/4 till 1/4) och Hoehn–Yahr (3 till 2,5), dock fortfarande utan påverkan på kognitionen (Tabell I).

Fall 3. Den tredje patienten var en 75-årig kvinna med Parkinsons sjukdom sedan åtta år med hasande gång som debutsymtom. Hon var i stadium 3 enligt Hoehn–Yahr-skalan och hade dyskinesier sedan ett år. Hon hade också alzheimerdemens med MMT-värde 14/30 och behandlades med kolinesterashämmaren donepezil 10 mg till kvällen för sin demens [27]. Hon använde depåtabletter levodopa 4 gånger dagligen i kombination med snabblösliga tabletter levodopa 50 mg 4 gånger dagligen. Försök till dosreduktion hade gett mer parkinsonsymtom. COMT-hämmare hade prövats och seponerats eftersom den gett mer dyskinesier, som kvarstod även efter försök till samtidig levodopareduktion. Dopaminagonist (pramipexol) gav blodtrycksfall och hallucinationstendens. Amantadin 100 mg × 2 gav effekt på dyskinesier (3/4 till 2/4) men sidoeffekter i form av oro och hallucinationer, varför det seponerades. Memantin 10 mg till natten gav insomnia, varför byte till 10 mg på morgonen gjordes utan biverkningar men inte heller med någon antidyskinetisk effekt eller påverkan på kognitionen efter fem veckors behandling. Vid en dosökning av memantin till 10 mg × 2 noterades dock en viss generellt aktiverande effekt och en ökning av MMT-värdet till 16/30 efter tre månader, dock fortfarande utan påverkan på dyskinesier eller Hoehn–Yahr-skalan (Tabell I).

Diskussion

Två av dessa tre patienter visar prov på en additiv antidyskinetisk effekt av memantin till den ordinarie, godkända indikationen måttligt svår till svår Alzheimers sjukdom. Eftersom den antidyskinetiska respektive positiva kognitiva effekten var så pass gynnsam, syntes det oetiskt och oförsvarbart att seponera medicinen för att utröna om effekten skulle avta och därmed stärka kausalsambandet. En genomgång av en stor mängd studier har visat att hos omkring 40 procent av levodopabehandlade parkinsonpatienter förekommer dyskinesier [28]. Utvecklingen av dyskinesier tycks vara beroende av hur dopaminreceptorerna stimuleras [29]. Det verkar som om levodopa inducerar dyskinesier relaterat till graden av nigral denervation, dos och duration av levodopa samt antalet doseringar [30]. Sannolikt har även den perifera absorptionen av levodopa betydelse.

Behandlingen av dyskinesier är en svårighet och utmaning för behandlande läkare, men en grundläggande princip är att uppnå en jämn dopaminkoncentration [31]. Den kan uppnås med levodopa på ett flertal sätt, bl a multifraktionerad dosering, depåberedningar, tillägg av enzymhämmande preparat (COMT-hämmare, MAO[monoaminooxidas]-B-hämmare) eller kontinuerlig duodenal levodopabehandling [32]. Trots dessa strategier och trots kompletterande behandling med dopaminagonister såväl oralt som enteralt kvarstår ibland dyskinesier [33]. Att då använda en behandlingsstrategi med ➡

ANNONS

ANNONS

ett annat signalsystem via NMDA-receptorerna kan vara en terapeutisk möjlighet.

Den icke-kompetitiva NMDA-receptorantagonismen hos memantin med måttlig affinitet liknar profilen hos det sedan längre tid i Sverige etablerade medlet amantadin [34]. Det blockerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer, som kan leda till neuronal dysfunktion. Dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till den dyskinetiska symtomatologin vid Parkinsons sjukdom och till uppträdande av symtom och sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens [7, 18, 23].

Det teoretiska farmakodynamiska underlaget med en påverkan på den glutamaterga funktionen och inte den dysfunktionella dopaminerga med en NMDA-receptorantagonist tycks i två av dessa tre fall kunna återspeglas i en klinisk antidyskinetisk effekt.

Randomiserade, kontrollerade, dubbelblindstudier med memantin/placebo bör uppmuntras och genomföras på denna kategori parkinsonpatienter med farmakologiskt svårbemästrade dyskinesier och med nedsatt kognitiv förmåga. Eftersom dyskinesier är ett av de större problemen hos parkinsonpatienter, borde varje möjlighet till symtomlindring vara av stort värde för både patient och behandlande doktor.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

2. Marsden CD. Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:672-81.
3. Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. N Engl J Med 1993; 329:1021-27.
4. Jankovic J. Pathophysiology and clinical assessment of motor symptoms in Parkinson's disease. In: Koller W, editor. Handbook of Parkinson's disease. New York: Marcel Dekker Inc; 2003. p.99-126.
6. Martignoni E, Riboldazzi G, Calandrella D, Riva N. Motor complications of Parkinson's disease. Neurol Sci 2003;24 Suppl 1:S27-9.
8. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. Neurology 2002;59:408-13.
9. Girotti F, Soliveri P. Cognitive and behavioral disturbances in Parkinson's disease. Neurol Sci 2003;24 Suppl 1:S30-1.
10. Olanow CW, Obeso JA. Pulsatile stimulation of dopamine receptors and levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease: implications for the early use of COMT inhibitors. Neurology 2000; 55 Suppl 4:S72-77.
12. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1931-8.
13. Merims D, Ziv I, Sherki Y, Djaldetti R, Melamed E. The role of glutamatergic transmission in the pathogenesis of levodopa-induced dyskinesias. Potential therapeutic approach. Neurol Neurochir Pol 2001;35 Suppl 3:65-8.
14. Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. Mov Disord 2000;15:3-8.
17. Paci C, Thomas A, Onofrj M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. Neurol Sci 2001;22:75-6.
18. Jarvis B, Figgitt D. Memantine. Drugs Aging 2003;20:465-76.
19. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study. Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14:135-46.
20. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;348:1333-41.
21. Rabey JM, Nissipeanu P, Korczyn AD. Efficacy of memantine, an NMDA receptor antagonist, in the treatment of Parkinson's disease. J Neural Transm 1992;4:277-82.
22. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Leiguarda R. Effect of memantine (NMDA antagonist) on Parkinson's disease: A double-blind crossover randomized study. Clin Neuropharmacol 1999; 22(3):273-6.
28. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesia and motor fluctuations as estimated from the literature. Mov Disord 2001;16:448-58.
29. Agid Y, Chase T, Marsden D. Adverse reactions to levodopa: drug toxicity or progression of the disease? Lancet 1998;351:851-2.
31. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. Drugs 1998;55 Suppl 1:1-9.
32. Nyholm D. Pharmacotherapy for Parkinson's disease – observations and innovations [dissertation]. Uppsala: Uppsala universitet; 2003.
33. Marsden CD. Clinical experience with cabergoline in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa. Drugs 1998;55 Suppl 1:17-22.

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

= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Parkinson's disease is a chronic, progressive, neurodegenerative disease with a reduction of dopamine levels causing the typical symptoms tremor, hypokinesia, rigidity, and postural disturbance. After some years with Parkinson's disease patients tend to develop fluctuating symptoms and dyskinesia with involuntary movements – a state difficult to manage. Different pharmacological as well as non-pharmacological strategies are used and being tried. One of these is targeting the dysfunctioning glutamatergic neurotransmitter system through the NMDA-receptors. The NMDA-receptor antagonist amantadine has long been used as an anti-Parkinson drug but also as an anti-dyskinetic drug. Recently, another NMDA-receptor antagonist, memantine, was approved for moderate to severe Alzheimer's dementia in Sweden. We describe the use of memantine on three cognitively impaired, dyskinetic Parkinsonian patients where two seemed to benefit from this medication regarding their dyskinesia.

Johan Lökk
Correspondence: Johan Lökk, Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, SE-141 86, Sweden
(johan.lokk@kus.se)