

Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 2012-12-17

Reviderat 2017-06-22

Riktlinjerna är giltiga t o m 2018-05-31

Regionala Riktlinjer för behandling med Duodopa vid avancerad Parkinsons sjukdom

Uppdrag

På uppdrag av Läkemedelsrådet har Terapigrupp Neurologi i Region Skåne fått uppgiften att ta fram regionala riktlinjer för behandling med Duodopa vid avancerad Parkinsons sjukdom. Riktlinjerna ska innehålla en beskrivning av plats i terapin, aktuella förskrivare, aktuell patientpopulation, viktiga kliniska observanda, samt förslag till uppföljningsprogram och en plan för implementering. Terapigruppen har uppdragit åt Håkan Widner, flödesledare för specialiserad neurologi, läkemedelsansvarig läkare samt Klas Victorin, fd teamledare Rörelseteamet, båda vid Neurologiska kliniken SUS, att skriva riktlinjerna. Riktlinjerna är reviderade av Gesine Paul-Visse, teamledare Rörelseteamet, Neurologiska kliniken SUS.

Sammanfattning

Initiering av den här typen av behandlingar kräver erfarenhet, kunskap och fortlöpande utbildning, och ska även fortsättningsvis ske vid specialiserade enheter såsom Neurologiska kliniken SUS i Lund.

Bakgrund

Duodopa är en behandling för svårkontrollerade symtom vid Parkinsons sjukdom. Duodopa är registrerat som läkemedel i Sverige och ingår i förmånen.

Behandlingen innebär en kontinuerlig infusion av levodopa i gelform från en pump, via en innersond och PEG-ingång, ner i jejunum.

Indikationer för Duodopa

Gemensamt för avancerade behandlingarna vid Parkinsons sjukdom i komplikationsfas - pumpbehandlingar med Duodopa eller apomorfin, eller DBS (deep brain stimulation) – gäller att *ordinarie behandling skall vara optimerad*, och att patienten trots detta upplever och uppvisar svåra fluktuationer och/eller biverkningar.

Vad gäller detaljerade indikationer och kontraindikationer för Duodopa bör de behandlingsråd följas, vg se bilaga 2 och 3. Enligt gällande FASS-text, är behandling med Duodopa indicerad för "behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesi, när tillgängliga kombinationer av Parkinsonmedicinering inte givit tillfredställande resultat".

Behandling med Duodopa är behäftat med särskilda risker och komplikationer vilket ställer särskilda krav på ändamålsenlig behandling. Anläggande av PEG är en kirurgisk åtgärd och därmed

kopplad till specifika risker som blödning och infektion vilket därmed helt skiljer sig från de perorala behandlingarna. En vanlig biverkan kan vara obehagskänsla i magtrakten. Mycket plågsamma paradoxala hyperkinesier förekommer också. Då behandlingen i sig är symtomatisk är det en grannliga uppgift att uppskatta effekt kontra biverkningsrisker. Detta kräver stor erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom men även specifikt om Duodopa-behandling.

Utredning och bedömning av behandlingsindikation

Enligt behandlingsrekommendationer för Parkinsons sjukdom från LäkeMedelsverket (LMV; april 2008) och från Swemodis (oktober 2011) bör remiss avgå till specialiserade enheter för rörelsesjukdomar, vanligtvis på universitetssjukhusen, för bedömning avseende indikation för avancerad behandling såsom till exempel Duodopa via pump.

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för behandling av Parkinsons sjukdom "bör hälso- och sjukvården erbjuda alla personer med Parkinsons sjukdom som har otillräcklig effekt av peroral, transdermal eller intermitterande subkutant läkemedelsbehandling en bedömning vid en *behandlingskonferens* med hälso- och sjukvårdspersonal som har specialistkunskap om rörelsestörningssjukdomar och erfarenhet av aktuella åtgärder (DBS, pumptillförsel av duodopa gel eller apomorfin) inför beslut om avancerad behandling".

Alla patienter med frågeställning "avancerad behandling" bör därför diskuteras på denna behandlingskonferens vid specialiserade enheter för rörelsesjukdomar inför beslutet kan tas.

Initiering av behandling med Duodopa inom den Södra Sjukvårdsregionen har under de senaste åren i stort sett endast ägt rum vid Neurologiska kliniken SUS i Lund. Vid enheten finns läkare och övrig sjukvårdspersonal med stor erfarenhet av att bedöma symtom och behandlingseffekter av Duodopa, och andra behandlingsalternativ, såväl i öppenvård som hos inlagda patienter. Vid enheten finns samlad kompetens för att bedöma indikationer för behandling med alla avancerade Parkinsonbehandlingar som idag finns tillgängliga, d v s pumpbehandling med Duodopa eller apomorfin, och DBS (deep brain stimulation). Initiering av den här typen av behandlingar kräver erfarenhet, kunskap och fortlöpande utbildning, och ska även fortsättningsvis ske vid specialiserade enheter.

Patienter med svårbehandlade symtom kan komma i fråga för avancerade behandlingar genom remiss till Rörelseteamet vid Neurologiska kliniken SUS.

Efter remissbedömning kallas patienten till ett mottagningsbesök för en första bedömning av erfaren och specialinriktad neurolog. Om patienten bedöms vara en möjlig kandidat för avancerad behandling, *diskuteras patient på behandlingskonferens* där det tas ställning om

- patienten skall vidare utredas (t.ex. med MRT, PKG etc.)
- kan läggas in för inledning av behandling direkt
- skall läggas in för en strukturerad och standardiserad multidisciplinär bedömningsperiod inlagd på specialiserad avdelning

Under inlagd bedömningsvecka genomförs analys av funktionsstatus utan och med Levodopamedicinering, samt med en bred analys av kognitiva och medicinska funktioner med hjälp av arbetsterapeut, sjukgymnast, kurator, sjuksköterska, läkare och vid behov andra yrkesgrupper såsom neuropsykolog, psykiater, neurokirurg, och logoped/dietist. Ingående information om olika behandlingsalternativ ges till patienten och anhöriga, och ev övriga vårdgivare som kan bli inblandade. En teamkonferens sker i samband med utskrivning, inklusive en genomgång av förutsättningarna för att en patient skall kunna ha nytta av någon av de avancerade behandlingarna.

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2012-12-17

Reviderat 2017-06-22

Giltigt 2018-05-31

Teamkonferens och Behandlingsplan

Beslut om att rekommendera en behandling med Duodopa tas antagligen vid behandlingskonferens i närvaro av åtminstone två neurologer med specialinriktning Parkinsons sjukdom direkt eller efter en inläggande bedömning. I många fall rekommenderas att man i första hand skall göra ytterligare försöka att optimera den gängse perorala behandlingen, innan ny diskussion vad gäller eventuell avancerad behandling. Om det bedöms att indikation föreligger för behandling med Duodopa, kan behandlingen inledas antingen direkt i anslutning till bedömningsveckan eller vid en senare tidpunkt.

En skriftlig behandlingsplan (bilaga 4) upprättas i samband med behandlingskonferensen och skall innehålla:

diagnos, indikation, föreslagen behandling plan för initiering, och utvärdering av behandlingseffekt samt fortsatt behandling

Behandlingsplanen signeras av ansvarig överläkare för bedömningsveckan, eller när fullt underlag finns av PAL för patienten, och lämnas till klinikchef för godkännande. Region Skånes Övergripande principer för kostsam läkemedelsbehandling följs.

<https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lakemedel/rekommendationer-och-riktlinjer/lakemedelsriktlinjer---fillistning/overgripandeprinciper-for-kostsam-lakemedelsterapi.pdf>

Initiering av Duodopabehandling

Dem flesta patienter genomgår en testperiod med Duodopa via en nasojejunal sond vanligen i några veckor innan beslut om fortsatt behandling tas. Effekten på Parkinsonsymtom dokumenteras enligt behandlingsplanen. Endast för patienter som bedöms ha tillräcklig effekt av Duodopa via nasojejunalsond, enligt behandlingsplanen och genomförd utvärdering, beslutas det om fortsatt behandling med anläggande av PEG och innersond, och patienten kallas då till neurologavdelning för anläggande av PEG och innersond. Dosjustering kan behövas efter detta, men i begränsad omfattning. För vissa utvalda patienter kan dosjusteringen efter anläggande av PEG och innersond polikliniseras inom några dagar.

Aktuella patientvolymen

Uppskattningsvis görs det < 20 behandlingsförsök under ett år, med fortsatt behandling i minst ¾ av fallen.

Fortsatt förskrivning, uppföljning och behandlingskontroll

För samtliga patienter, ska behandlingskontroller ske 3 respektive 6 månader efter behandlingsstart och därefter med 6 mån intervall på specialistmottagningen på SUS. Effekterna av behandlingen jämförs med de i behandlingsplanen definierade målen, som innefattar minskningar av de motoriska fluktuationerna och förekomsten av uttalade off-symptom. Utvärderingen bygger framför allt på en värdering av gynnsam effekt, med en global medicinsk bedömning, med stöd av skattningsskalan PDQ-39, genomgång av patientens uppsatta individuella behandlingsmål, standardiserad dagbok över fluktuationer, samt genomgång av eventuella biverkningar. Behandlingen fortsätter om det sammantaget bedöms att patienten har en tillräcklig behandlingseffekt för att motivera fortsatt behandling.

Patienten som remitterats från andra mottagningar bör därutöver ha kontakt med inremitterande klinik/neurolog 1-2 ggr/år. Så länge SUS har behandlingsansvar tar SUS samtliga kostnader inklusive läkemedel. I samband med behandlingsstart ska ett kontrakt upprättas kring uppföljning samt överenskommelse om hur fortsatt läkemedelsförskrivning regleras mellan inremitterande och neurologiska kliniken SUS. För patienter inom Region Skåne, som är inremitterade från kliniker utanför SUS eget upptagningsområde, och för patienter som kommer från andra delar av Södra Sjukvårdsregionen, avgörs därmed från fall till fall om fortsatt receptförskrivning skall ske av inremitterande eller av läkare på neurologiska kliniken SUS.

Implementering av riktlinjerna

Riktlinjerna sprids till berörda offentliga och privata neurologenheter i Region Skåne och diskuteras på regionmöten.

Bilaga 1. Flödesschema, insättning Duodopa

Bilaga 2. Kort version SweModis riktlinjer, utdrag

Bilaga 3. ScandModis riktlinjer 2017

Bilaga 4. Beslut och uppföljningsblankett

Bilaga 1. Flödesschema, insättning Duodopa

Flödesschema för insättning av Duodopa

1. Patient remitterad till NL klin för bedömning av avancerad behandling tas till mottagningen för första poliklinisk bedömning och för planering av ev senare inneliggande bedömning eller diskuteras direkt på behandlingskonferens via videolänk
2. Patient inlägges evtl. för inneliggande bedömning
3. Bedömningsveckan kan leda fram till bedömning: "sannolikt lämplig för Duodopa"
4. Behandlingsplan görs upp - teamkonferens, godkännande från klinikledning.
5. Patient erhåller i dem flesta fall nasojejunal sond för insättning av Duodopa, endast i enstaka fall direkt PEG
6. Utvärdering av behandlingseffekten via nasojejunal sond enligt behandlingsplanen
7. Beslut om fortsatt behandling
8. PEG tid erhålles och Duodopasystem anlägges
9. Utvärdering efter 3 och 6 månader, därefter var 6:e månad

Bilaga 2. Kort version SweModis riktlinjer, utdrag

Ur SweModis terapiråd för behandling av Parkinsons sjukdom 2014

Terapi med pump: levodopa/karbidopa-gel

Ett annat alternativ vad gäller kontinuerlig dopaminerg stimulering är att infundera levodopa/karbidopa-gel (Duodopa) intrajejunalt via PEG med bärbar pum. Duodopa kan övervägas hos patienter i komplikationsfas, som har motoriska fluktuationer med dyskinesier, trots optimerad peroral terapi. Därvid uppnås en mer konstant plasmakoncentration av levodopa jämfört med peroral terapi och en stabilisering av symtombilden. Ett konsensusdokument sammanställt av ScandMODIS för användning av Duodopa® finns tillgängligt på www.swemodis.se.

Vid Duodopa-användning har noterats allvarliga biverkningar i form av encephalopati och perifer sensorimotorisk neuropati. Mekanismen bakom detta är okänd men i många fall har det noterats att S-Homocystein har stigit hos de patienter som fått dessa biverkningar. Utsättning av Duodopa och supplementering med B-vitaminer (B-12 och folsyra i första hand) rekommenderas med fortsatt monitorering av homocystein som bör normaliseras. Remission av symtomen kan ske men bestående men har förekommit.

Vid insättning av Duodopa rekommenderas kontroll av homocystein före behandlingsstart samt rutinmässig insättning av B-12 och folsyra. Homocystein bör kontrolleras efter 1 månad, 3 månader, 6 månader och därefter årligen. Vid stigande homocystein överväg komplettering med vitamin B6 / injektions-behandling med vitamin B-12, utvärdera ev. uppkomst av neuropati och överväg reduktion/utsättning av Duodopa.

Intravenös levodopainfusion används experimentellt för att påverka fluktuationer och dyskinesier men är inte en rutinmetod.

Treatment with Duodopa in patients with Parkinson's disease

A Scandinavia Movement Disorder Society,

ScandModis consensus document

March 2017

Patients with Parkinson's disease (PD) in advanced stage of the disease with an unacceptable motor control should be referred to a Movement Disorders Clinic where a comprehensive and unbiased evaluation can be made by a neurologist specialized in movement disorders with a vast experience of adjusting peroral medication and in the use of deep brain stimulation (DBS), continuous subcutaneous administration of apomorphine and continuous intestinal administration of levodopa.

Background (Ref. 1-9)

Levodopa-treatment in combination with a dopamine agonist is the golden standard of treatment in PD. As the disease progresses oral medication only to a certain degree can control symptoms and upcoming fluctuations and dyskinesias will dominate. The development of a carboxymethyl-cellulose gel with levodopa/carbidopa (Duodopa[®], Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Germany) in the 1990'ies in Uppsala made intraduodenal infusion of levodopa/carbidopa possible. The concentration of levodopa is 20 mg/ml, with a cassette containing 100 ml which is a sufficient daily total dose for most patients. The cassette is attached to a portable pump (CADD-Legacy-Duodopa, Smiths Medical, MN, USA). The tube of the cassette is connected to a PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) tube, containing a smaller bore intestinal tube, where the end of the tube is placed in Duodenum (behind the pylorus) at Treitz ligament. In this position administration of Duodopa is given continuously allowing immediate absorption of the medication across the intestinal mucosa in the duodenum or proximal jejunum.

The clinical response of this type of levodopa administration can be tested before establishing a PEG, by temporary Duodopa treatment through a naso-jejunal tube allowing clinicians to evaluate the degree of response and possible side effects.

General indications (Ref. 10-19)

- Treatment of levodopa-responsive PD in the advanced and complicated phase, with motor fluctuations, "off"-periods and/or hyper-/dyskinesias despite optimized oral/patch/injection treatment
- A condition with sufficiently severe symptoms to necessitate initiation of advanced treatment.

Situations, when Duodopa pump can be helpful

- When treatment of advanced symptoms by means of DBS is contraindicated, ineffective or otherwise unsuitable
- When treatment of advanced symptoms by means of continuous subcutaneous infusion with dopaminagonists as Apomorphine is contraindicated, ineffective or otherwise unsuitable
- Elderly people, as there is no age limit
- Duodopa treated patients with a severe sleep disturbance that is unresolved by oral therapy, as the patient may benefit by extending the pump treatment to 24 hours.
- Patients with mild to moderate Parkinson dementia if support from a spouse or caregiver is permitted and the patient does not manipulate the infusion equipment.

Other prerequisites

- The patients level of independence and general condition
- The patient's social situation, relation to spouses and other relatives and general living conditions
- Care-giver assistance to cognitive impaired patients may be required in the daily handling of the equipment, e.g. starting and stopping the pump.

A well planned setting in terms of logistics and support with regular, scheduled checkups is necessary for successful treatment. A dedicated Parkinson team at a university hospital or Movement Disorder Clinic should be involved in initiating and follow up of treatment. Ideally, specialized units and PD nurses should be available for training, consultation and general education of patients and caregivers.

Each patient should have a tailor-made "optimal" peroral treatment schedule in case of interruptions in the Duodopa due to problems with the pump or tube.

Absolute exclusion criteria

- Hypersensitivity to levodopa or carbidopa
- Narrow angle glaucoma
- Serious liver and kidney disease
- Severe heart failure
- Acute myocardial infarction
- Severe cardiac arrhythmias
- Recent or acute stroke
- Contraindications for adrenergic effects; pheochromocytoma, hyperthyroidism, Cushing's syndrome
- Other contraindications for abdominal surgery.

Relative exclusion criteria

- Significant dementia, which makes the treatment more difficult to perform and leads to less favorable outcomes

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2012-12-17
Reviderat 2017-06-22
Giltigt 2018-05-31

- Patients with non-compliance or no care-giver support
- Patients with levodopa resistant Parkinsonism
- Ongoing treatment with unselective MAO inhibitors or selective MAO-A inhibitors (to be withdrawn at least two weeks before the start of treatment)
- Therapy resistant psychosis due to dopaminergic medication.

Pre-treatment period

There must be an agreement with informed consent to treatment and expected results. The patient must be given a schedule of the procedures during the stay in the neurological department. Selected blood samples must be taken in advance. Neurophysiology should be considered in risk-patients concerning polyneuropathy.

Start of treatment (Ref. 20-21)

The temporary naso-jejunal tube is applied. The initial dosage of the levodopa/carbidopa gel is calculated on the basis of the previous dose of oral levodopa or levodopa equivalents. Both morning dose and infusion rate are titrated and fine-tuned over the course of a few days in order to find the optimal dose that produces a continuous "on" state without troublesome dyskinesia. The infusion rate can be adjusted in small increments of 0.2 ml/h.

After titrating an individual morning bolus, usually 1-10 ml Duodopa is used to rapidly achieve steady-state, after which the concentration can be kept constant by the individualized infusion rate. The continuous daily dose is normally between 20-120 ml/day Duodopa. An individually set extra bolus dose on demand is possible (normally, 10-40 mg). After a few days of treatment, the clinical effect and possible side effects of Duodopa is evident. If indication the permanent PEG-tube can then be established.

Normally, the total length of admission for Duodopa pump start is two weeks.

The patient is discharged from the hospital a week after the PEG surgery, where an optimal dose found, and the patient or a relative or a caregiver has learned how to operate the infusion system. Follow-up should be carried out by a PD nurse or at an outpatient clinic visit a few weeks later, but more frequent visits may be needed. The dosage may need to be adapted after some weeks to months, probably due to long-term plasticity changes in the brain. The Duodopa infusion has mostly been used as monotherapy, but can, if necessary, be combined with other anti-parkinsonian drugs, especially for treatment of non-dopaminergic symptoms. Initially the treatment is only administered during the day, and a long-acting levodopa preparation and/or peroral/patch dopamine agonist is given at bedtime.

Effect of treatment (Ref. 22-38)

Continuous administration of the liquid levodopa/carbidopa smoothed plasma concentrations, which probably accounts for the clinical effect. Improvements can be seen in dyskinesias and dopaminergic side effects in spite of an unchanged or even increased total daily levodopa dose. Psychotic side effects due to dopaminergic stimulation may improve on infusion with Duodopa. Also other non-motor symptoms such as sleep/fatigue, pain gastrointestinal and urinary problems together with sexual dysfunction can improve after switching to Duodopa pump therapy. There are

until now no studies indicating that one pump treatment is superior to the other (Duodopa versus Apomorphine), but selecting the right pump depends on the patients total condition.

Side effects (Ref. 39-41)

The adverse events of infusion with Duodopa is the same as in oral medication, and should be handled in accordance to the same principles, as when dealing with oral treatment adverse events. Psychosis is treated in the same manner as in oral medication with at pause in infusion.

Polyneuropathy, sometimes severe, has been reported in patients on Duodopa. It is still unclear if this relates to the Duodopa treatment, to L-dopa treatment in general or to the disease process. These reported cases are generally of type sensorimotor polyneuropathy with both subacute and chronic onsets, often associated with vitamin B12 deficiency. They have often responded to vitamin supplementation, often without need for Duodopa cessation. There are some indications that Duodopa also can damage small nerve fibers soon after starting the treatment. It is advisable to monitor vitamin B12/Folic acid status, by analysing S-Homocystein, before and after patients start LCIG (after 1, 3 and 6 months and thereafter annually). It is also important to be vigilant for signs of polyneuropathy.

Some patients experience weight loss due to levodopa treatment. It is therefore important to monitor the weight at each clinical control and if weight loss contact a dietician for prescription of energy subsidies.

Some patients report long-term sedation due to levodopa/carbidopa treatment. In addition, sudden sleep episodes (the sudden onset of sleep without prior tiredness or warning signals) can occur as in other PD treatments. Patients treated with Duodopa should therefore be informed to take care when driving or operating machines.

Technical issues

The most frequent problems with Duodopa relate to technical aspects of the therapy such as dislocation of the small intestinal catheter, which occurs in 3-4 % of patients. These problems are now less prominent than in the beginning of the treatment with Duodopa 10-15 years ago because of technical improvements. Displacement of the catheter into the stomach, leads to a reappearance of the fluctuating symptoms and a decline in the efficacy of the medication. In such cases the catheter position must be corrected under radiographic control.

The catheter may also become blocked or kinked. Blockage can usually be eliminated by flushing the catheter with tap water, or introduction of the guide wire. Kinks may need to be eliminated by repositioning the catheter. In rare cases the PEG or the catheter can become disconnected from the coupling and may be detached in the stomach or small intestine. If the inner catheter becomes disconnected it normally exits with defecation without any problem. A broken PEG entails a risk of complications, such as perforation of the stomach or intestine, which can necessitate open surgery.

If persistent abdominal pain, a gastroscopy should be performed. If signs of gastrointestinal infection, antibiotics should be given according to the clinical condition and local guidelines.

The stoma usually heals without significant complications. However, there may be abdominal pain, infection and discharge of gastric juice shortly after the operation. In rare cases bacterial

peritonitis occurs in connection with the PEG application (in 1% of patients). The most common chronic local complications are secretion and the formation of hypertrophic granulation tissue. Local infection around the stoma is treated with disinfectant, and antibiotic therapy is rarely necessary. Hypertrophic granulation can be treated with class 1-3 steroid ointment.

Technical problems may often require immediate contact by telephone or visit to an outpatient clinic to be solved. Patients must therefore be able to have access to an immediate contact to a PD nurse or department.

End of treatment

In the case where the patient develops severe dementia or advanced malignancy or other serious medical conditions, where the patient is not benefiting from treatment, has no active motor ability and perhaps no ability to communicate, termination of Duodopa treatment should be considered. Ethical aspects in decision making must be taken into consideration. Patients should after termination of treatment, be offered optimal standard oral treatment, palliative care and regular consultations.

Name of the product

Duodopa® (levodopa/carbidopa enteral gel, 20mg/ml+5 mg/ml).

References

1. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975;25: 1144-48.
Evidence Level: III
2. Quinn N, Marsden CD, Parkes JD. Complicated response fluctuations in Parkinson's disease: response to intravenous infusion of levodopa. *Lancet*. 1982;2:412-15.
Evidence Level: III
3. Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol* 1986;20:262-5.
vidence Level: III
4. Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nystrom C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:175-83
Evidence Level: III
5. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-- long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001;104:343-48.
Evidence Level: III
6. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neural* 2005; 62: 905-10
Evidence Level: III

7. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation - From theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Volume 13, Supplement 1, September 2007, Pages S24-S28
Evidence Level: III
8. Samanta J, Hauser RA. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(5):657-64.
Evidence Level: III
9. Odin P, Wolters E, Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol Sci.* 2008 Dec;29 Suppl 5:S387-8.
Evidence level: III
10. Fernandez HH, Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin.* 2011 May;27(5):907-19.
Evidence level: III
11. Hilker R, Antonini A, Odin P. What is the best treatment for fluctuating Parkinson's disease: continuous drug delivery or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus? *J Neural Transm.* 2011 Jun;118(6):907-14.
Evidence level: III
12. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with "on-off" fluctuations. *Neurology* 1993 ;43: 1698-1703.
Evidence Level: Ib
13. Olanow CW, Schapira AHV, Rascol O. Continuous dopamine receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences* 2000;23(10) (Supl. Basal Ganglia, Parkinson's disease and levodopa therapy) S117-S126.
Evidence Level: III
14. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennemas H, Nystrom C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003 May-Jun;26(3):156-63.
Evidence Level: III
15. Nyholm D, Aquilonius SM. Levodopa infusion therapy in Parkinson disease: state of the art in 2004. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:245-56.
Evidence Level: III
16. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
Evidence Level: III
17. Nutt JG. Continuous dopaminergic stimulation: is it the answer to the motor complications of levodopa? *Mov disord* 2007;32:1-9
Evidence Level: III

18. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, Deuschl G, Eggert K, Houeto JL, Kulisevsky J, Nyholm D, Odin P, Ostergaard K, Poewe W, Pollak P, Rabey JM, Rascol O, Ruzicka E, Samuel M, Speelman H, Sydow O, Valldeoriola F, van der Linden C, Oertel W. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol*. 2013 Jan 5.
Evidence level: III
19. See comment in PubMed Commons below Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, Krauss JK, Henriksen T, Katzenschlager R, Antonini A, Rascol O, Poewe W; National Steering Committees. (2015) Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord*. 21, 1133-44.
Evidence level III
20. Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010 Feb;24(2):119-29.
Evidence level: III
21. Meiler B, Andrich J, Muller T. Rapid switch from oral antiparkinsonian combination drug therapy to duodenal levodopa infusion. *Mov. Disord*. 2008;23:145-46
Evidence level: III
22. Syed N, Mmphy J, Zimmerman T Jr, Mark MH, Sage n. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:336-38.
Evidence Level: III
23. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, LeWitt P A, Lundqvist C, Aquilonius SM. Intraduodenal infusion of a gel suspension of levodopa/carbidopa, Duodopa, in advanced Parkinson's disease: safety, tolerability, efficacy and dosage. *Mov, disord*. (2004) 19; S177
Evidence Level: III
24. Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology* 2005;65:1506-7
Evidence Level: III
25. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005;20:224-30
Evidence Level: III
26. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management *Lancet Neurol* 2006;5:235-45
Evidence Level: III
27. Antonini A, Isaias IV, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, Dal Fante M, Lopiano L, Pezzoli G. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1145-49.

Evidence Level: III

28. Antonini A, Mancini F, Canesi M. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2008;5:244-46
Evidence Level: III
29. Eggert K., Schrader C., Hahn M., Stamelou M., Rüssmann A., Dengler R., Oertel W., Odin P. (2008) Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: Practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clinical Neuropharmacology*, 31, 151-66
Evidence Level: III
30. Nyholm D, Levander T, Johansson A, LeWitt PA, Lundquist C Aquilonius S-M. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
Evidence Level: III
31. Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. *Acta Neurol Scand.* 2009;119(5):345-8.
Evidence Level: III
32. Elia AE, Dollenz, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminerg infusion or deep brain stimulation. *Eur J Neurol* 2012;19(1):76-83.
Evidence Level: III
33. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Dhaudhuri KR. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009 under publication
Evidence Level: III
34. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, Odin P, Antonini A, Chaudhuri KR. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol.* 2012 Sep-Oct; 35(5):205-7.
Evidence level: III
35. Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P., Espay A.J., Standaert D.G., Fernandez H.H., Vanaganas A., Othman A.A., Widnell K.L., Robieson W.Z., Pritchett Y., Chatamra K., Benesh J., Lenz R.A., Antonini A.; LCIG Horizon Study Group. (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 13, 141-9.
Evidence level III

36. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rizos A, Bryndum N, Glad A, Dafsari HS, Timmermann L, Ebersbach G, Kramberger MG, Samuel M, Wenzel K, Tomatschger V, Storch A, Reichmann H, Pirtosek Z, Trost M, Svenningsson P, Palhagen S, Volkmann J, Chaudhuri KR.

EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015 Apr;30(4):510-6.

Evidence level III

37. See comment in PubMed Commons below Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall CM, Chatamra K, Robieson WZ, Benesh JA, Espay AJ. (2015) Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* 30, 500-9.

Evidence level III

See comment in PubMed Commons below

38. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3): 231-5.

Evidence level III

39. Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, Chouinard S, Zadikoff C, Espay AJ, Slevin JT, Fernandez HH, Lew MF, Stein DA, Odin P, Fung VS, Klostermann F, Fasano A, Draganov PV, Schmulewitz N, Robieson WZ, Eaton S, Chatamra K, Benesh JA, Dubow J. (2015) Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials.

Mov Disord. 31(4), 538-46.

Evidence level III

40. Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion therapies and development of impulse control disorders in advanced Parkinson's disease: clinical experience after 3 years follow-up. *Clin Neuropharm.* 2015;38(4):132-4.

Evidence level III

41. Devigili G, Rinaldo S, Lettieri C, Eleopra R. Levodopa/carbidopa intestinal gel therapy for advanced Parkinson Disease: An early toxic effect for small nerve fibers? *Muscle Nerve* 2016 Nov;54(5):970-2.

Evidence Level: II-2.

Bilaga 4. Beslut och uppföljningsblankett

Neurologiska kliniken, SUS

Behandlingsplan för läkemedelsbehandling med DUODOPA

Datum för anmälan: _____ PAL: _____

Patient Pers nr: _____ Namn: _____

Diagnos:

Indikation:

Behandlingsmål:

Utvärderingssätt/-parametrar:

Tidpunkt/intervall för utvärdering om behandlingsmål uppnåtts:

Behandlingskonferens

Datum _____ Deltagare Namn _____

Kontrasignering klinikchef/motsv

Datum _____ Namn _____

Patient Pers nr: _____ Namn: _____

Preparat: _____

Initialdos: _____

Initialt behandlingsintervall: _____

Datum	
	Utvärdering
	Åtgärd
Datum	
	Utvärdering
	Åtgärd