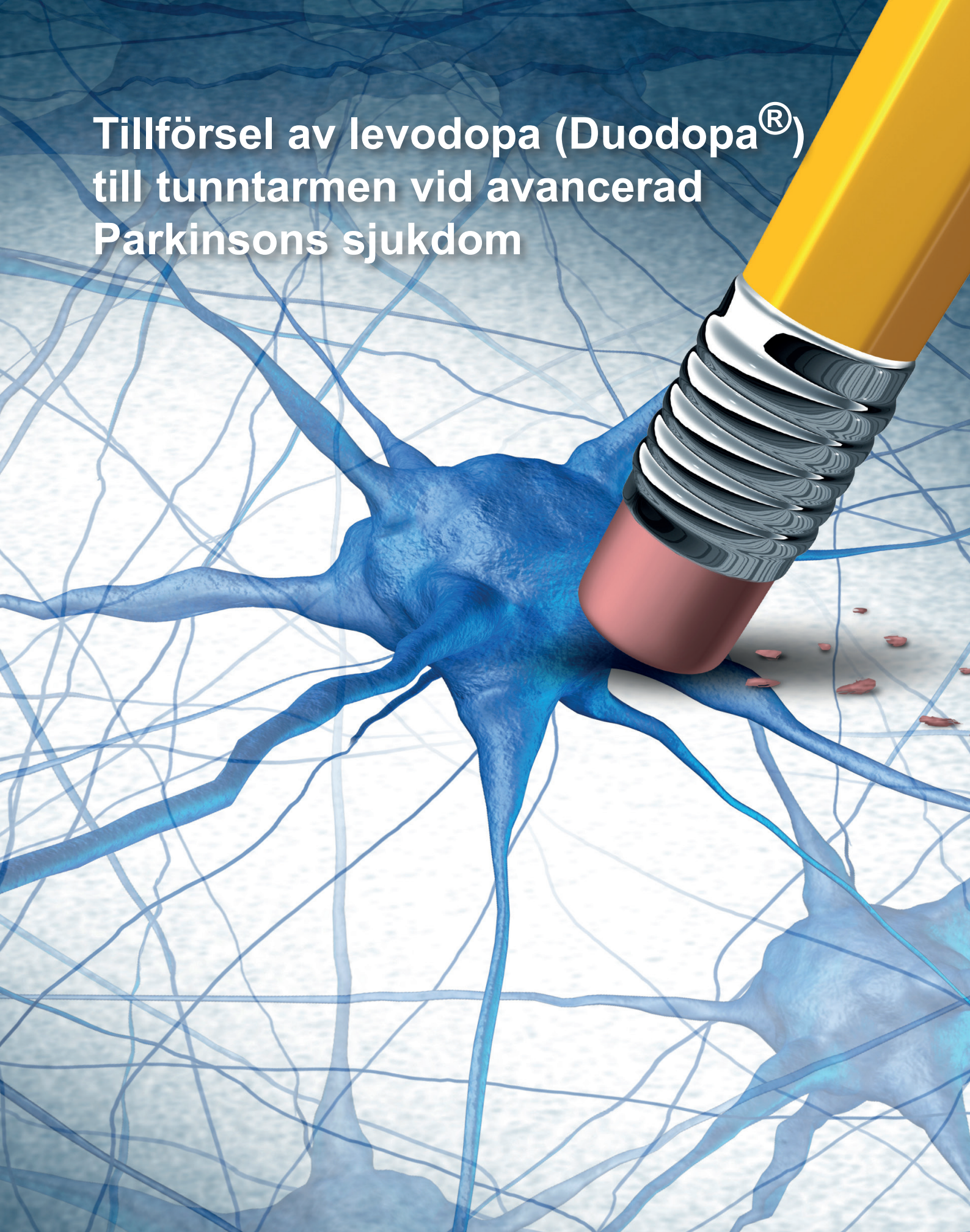


Tillförsel av levodopa (Duodopa[®]) till tunntarmen vid avancerad Parkinsons sjukdom



Metodrådet, Sydöstra Sjukvårdsregionen den 2014-08-27



2014-08-27

Tillförsel av levodopa (Duodopa®) till tunntarmen vid avancerad Parkinsons sjukdom

Fråga

Vilken vetenskaplig evidens finns för att kontinuerlig tillförsel av levodopa-karbidopa till tunntarmen har gynnsamma effekter och är kostnadseffektiv vid avancerad Parkinsons sjukdom jämfört med konventionell oral tablettbehandling?

Metodrådets sammanfattande bedömning

Personer med Parkinsons sjukdom har sänkta nivåer av dopamin, som är en kemisk budbärare för samordning av funktionen hos nervceller. Orsaken till bristen på dopamin är celldöd av dopaminproducerande celler i hjärnans substantia nigra. Detta leder till problem med patientens rörelser i form av skakningar, muskelstelhet, långsamma rörelser och ofta ickemotoriska symtom såsom ångest och svettningar med flera.

Behandling av Parkinsons sjukdom med levodopa är sedan länge väletablerad. Levodopa som är ett förstadium till dopamin passerar blod-hjärnbarriären vilket inte dopamin kan. Variationer i koncentrationen av dopamin förekommer, men de kan initialt kompenseras av hjärncellerna. Med tiden blir dopamincellerna färre och effekterna på symptomen börjar därmed variera. Då kan variationer i symptomen och dyskinesi (ofrivilliga kroppsörelser) uppträda.

Det blir efter hand svårt att tillföra tillräckliga och konstanta mängder dopamin med tablettbehandling hos en del patienter. Studier av tillförsel av levodopa-karbidopa i en gel till tunntarmen har gjorts sedan början av 2000-talet, men inte förrän år 2013 publicerades en randomiserad, kontrollerad och dubbelblind multicenter-studie. Den visar att kontinuerlig infusion av levodopa-karbidopa till tunntarmen med hjälp av pump ökar tiden för konstant dopaminnivå och minskar därmed off-tiden (tid då man inte har tillräcklig effekt av behandlingen) med knappt två timmar jämfört med tablettbehandling. Det sker dock till priset av biverkningar som är specifika för Duodopa®. Bortsett från det kirurgiska ingreppet kan pumpen upplevas som obehaglig och passagen i slangen in till tunntarmen kan störas av knickbildningar eller ändrat läge. Dessutom finns det en viss risk för infektioner. Det finns otillräckligt vetenskapligt stöd för att livskvaliteten förbättras på gruppnivå.

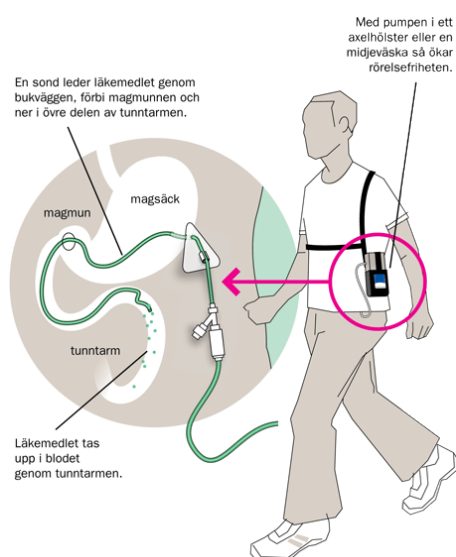
Det finns stark evidens för att behandling av avancerad Parkinsons sjukdom med infusion av levodopa-karbidopa gel till tunntarmen minskar ofrivilliga rörelser och förbättrar rörelseförmågan. Kostnaden pr. QALY för behandlingen är beräknad till 430 000 – 900 000 SEK för svenska förhållanden. Behandlingen är kostnadseffektiv och motiverad om den ges på etablerade indikationer till patienter som inte upplever allvarliga biverkningar.

Beskrivning av metoden och dess tillämpning

Behandling av Parkinsons sjukdom med levodopa är sedan 1960-talet etablerad som den mest effektiva metoden. Infusion av levodopa-karbidopa i gelform till tunntarmen representerar ett delvis nytt sätt att tillföra levodopa till patienter med Parkinsons sjukdom, vilket dock beskrevs redan 1986 med substansen levodopa (1).

Parkinsons sjukdom är en långvarig och fortskridande sjukdom som främst bryter ned delar av centrala nervsystemet viktiga för rörelse, förståndsmässiga funktioner och för autonoma nervsystemets funktioner. En till två procent av befolkningen äldre än 60 år lider av Parkinsons sjukdom. Grundorsakerna är okända, men symptomen beror huvudsakligen på brist på nervtransmittorn dopamin, som inte kan passera blod-hjärnbarriären.

De vanligaste behandlingarna vid Parkinsons sjukdom inriktas på att öka tillgången till dopamin i hjärnan och minska svängningarna i koncentration genom att ge förstadiet till dopamin -



levodopa i tablettform eller med behandling med stimulerare/agonister till dopamin-receptorer. Vid längre tids behandling blir vanligen de lindrande effekterna av levodopa-behandlingen beroende av den koncentration levodopa som kan uppnås i de berörda hjärnområdena, som i sin tur beror på levodopa intaget och dess upptag från tarmen och hjärncellernas upptag/behandling av dessa. Med tiden kommer dessa faktorer att variera allt mer, med försämrade behandlingsresultat som följd. Detta leder till varierande rörelseförmåga hos patienten med ofrivilliga rörelser (dyskinesi) och perioder av svårigheter att stå och gå.

Ofrivilliga rörelser utvecklas i praktiken enbart hos patienter som får behandling med levodopa och det finns ett direkt samband mellan levodopadosen och de

ofrivilliga rörelserna. Sannolikt beror utvecklingen av de ofrivilliga rörelserna på hur uttalad celldöden är hos de dopaminerga neuronerna. Riskfaktorer för utveckling av biverkningar och bristande behandlingseffekter är insjuknande i ung ålder, kvinnligt kön och daglig dos levodopa och hur länge behandlingen pågått (2).

Variationer i koncentrationen levodopa i blodplasma förorsakar sannolikt även symptom från det autonoma nervsystemet med åtföljande svettning, klåda och

Figur 1

Uppsättning av utrustningen vid behandling med levodopa till tunntarmen

Från

<http://parkinsoninfo.parkinsonforbundet.se/behandling-och-mediciner/indikationer-vid-avancerad-parkinson/> den 2014-01-17

svårigheter vid urinering samt koncentrationssvårigheter, ångest och humörsvängningar (3). Cirka hälften av de patienter som får behandling med levodopa i fem år eller mer drabbas av varierande rörelseförmåga och ofrivilliga rörelser.

Shoulson kunde redan 1975 (4) visa att kontinuerlig intravenös infusion av levodopa ger bra behandlingseffekt men retar patienternas vener och tolereras därför dåligt. Infusion av levodopa-karbidopa infusion direkt i tunntarmen syftar till att undvika den variation i koncentrationerna som förorsakas av oregelbunden tömning av magsäcksinnehållet och därmed efterlikna intravenös behandling (1). Denna behandling sker numera genom en plastslang som kanaliseras



från huden, genom bukväggen och ned till översta delen av tunntarmen där den ligger permanent (Figur 1). Det läkemedel som administreras i form av en karboxymetylcellulosagel är en kombination av två preparat: 1) levodopa – ett förstadium till dopamin och 2) karbidopa - en hämmare an enzymet dopa-dekarboxylas. Det. De sistnämnda syftar till att hämma nedbrytningen av levodopa innan det når hjärnan.

Ett vanligt och kliniskt viktigt mått för att mäta effekten av läkemedel mot Parkinsons sjukdom är att mäta **off-tiden**, d.v.s. summan av de tidsperioder per dygn då symptomen inte är under kontroll. På samma sätt är **on-tiden** den tid per dygn då symptomen är under kontroll.

Effekt, patientnytta och risker

Klinisk effekt: En randomiserad, kontrollerad och dubbelblind studie av hög kvalitet som studerar effekten av levodopa-karbidopa infusion i jejunum publicerades 2013. Den genomfördes på 36 olika centra i världen med en 12 veckor lång observationstid. Sjuttioen patienter randomiserades. Trettiosju patienter fick verksamma levodopa-karbidopa gel genom kontinuerlig infusion i jejunum och en placebotablett att inta. Trettiofyra patienter fick kontinuerlig infusion med placebo gel i jejunum och snabbblösliga verksamma tabletter levodopa-karbidopa att inta. Den verksamma behandlingen med levodopa-karbidopa infusion i jejunum minskade off-tiden med i genomsnitt 4,04 timmar per dygn jämfört med 2,14 timmar för den grupp som fick verksamma snabbblösliga tabletter med samma läkemedelskombination. On-tiden ökade i medeltal med 4,11 timmar i gruppen som fick infusion av levodopa-karbidopa till tunntarmen jämfört med 2,24 timmar i gruppen som fick infusion med placebo och snabbblösliga tabletter levodopa-karbidopa. Ingen motsvarande studie har hittills publicerats med observationstid längre än 12 veckor. Långtidseffekter av intraduodenal behandling med levodopa studerades redan i en studie av Nilsson et al. publicerad 2001 (5). Tjugoåtta patienter följdes i upp till sju år. Sex av dessa valde att avbryta behandlingen, men övriga hade effekt av behandlingen under hela observationstiden. Antonini et al. visade hos 73 patienter med uppföljningstider på upp till två år att behandlingseffekten uppmätt i förkortade off-tider var statistiskt säkerställd under hela behandlingsperioden, men 23,5 % av patienterna slutade med behandlingen under observationsperioden p.g.a. biverkningar (6).

Tidigare studier har med enstaka undantag varit longitudinella observationsstudier utan optimal kontrollbehandling, randomisering eller kontroller.

Livskvalitet: Studierna av livskvaliteten under behandling med infusion av levodopa-karbidopa till tunntarmen har inkluderat få patienter och sällan optimala kontroller (7-14). Några har visat förbättring av livskvaliteten på gruppnivå (10, 13, 15, 16) medan andra inte kunnat visa någon förbättring (12, 17). Även om behandling med infusion av levodopa till tunntarmen kan ha utomordentliga effekter i enskilda fall, finns det i dag inte tillräcklig vetenskaplig evidens för att entydigt hävda att intrajejunal infusion med levodopa-karbidopa ökar livskvaliteten på gruppnivå.

Komplikationer och biverkningar: I den studie som Olanow et al. publicerade 2013 (18) fick 95 % av patienterna biverkningar av levodopa-karbidopa till tunntarmen biverkningar av behandlingen. Fjorton procent fick allvarliga biverkningar som gjorde att patienterna föredrog att avbryta behandlingen. Samtliga patienter som fick placebo via infusion till tunntarmen och snabbblösliga tabletter med levodopa-karbidopa fick biverkningar. Tjugoen procent fick allvarliga biverkningar, i huvudsak förorsakade av den slang som förts genom huden och ned i tunntarmen.



Nyholm har redovisat biverkningar av behandling med intraduodenal levodopa i en översiktsartikel publicerad 2012 (19). Den övervägande andelen biverkningar har samband med slangen och infusionssystemet och inte med själva läkemedelsbehandlingen. Devos et al. (8) fann t ex. att 18 % av patienterna hade biverkningar relaterade till det kirurgiska ingreppet, 63 % var relaterade till infusionssystemet och endast 2 % hade samband med själva effekten av levodopa-karbidopa. Bortsett från det kirurgiska ingreppet kan pumpen upplevas som obehaglig och passagen i slangen ned till tunntarmen kan störas av knickbildningar eller ändrat läge. Dessutom finns det en viss risk för infektioner (20). Själva läkemedlet har kopplats till en förhöjd risk för polyneuropati. Den exakta mekanismen är inte fastställd, men en förhöjd risk ses även hos övriga Parkinsonpatienter och en hypotes är att den medieras via förhöjda homocystein-nivåer och sekundär brist på vitamin B6, B12 och folsyra (Nyholm 2012). En annan hypotes är att risken medieras via gelen.

Indikation för behandling med Duodopa®

Den viktigaste indikationen är sviktande effekt av tablettbehandling och ofrivilliga rörelser.

Kostnad och kostnadseffektivitet

Beräkning av kostnader och kostnadseffektivitet för behandling med levodopa-karbidopa-entakapon finns redovisat av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)(4). När tillverkaren av infusionslösningen år 2003 ansökte hos TLV om att ingå i förmånssystemet beviljades en tidsbegränsad subvention under ett år. Företaget hade visat att det finns hälsovinster vid behandling med Duodopa, men hade inte presenterat någon tillfredställande uppskattning av kostnader och andra vinster, vilket gjorde att det saknades en värdering av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). En tidsbegränsning skulle skapa utrymme för att uppnå en bättre kunskap om kostnadseffektivitet. Det underlag som inkom ett år senare var också otillfredsställande men den begränsade subventionen förlängdes ytterligare två år. Läkemedelsförmånsnämnden beslutade den 4 september 2007 att Duodopa endast ska ingå i läkemedelsförmånerna för patienter som inlett behandling med Duodopa före den 1 september 2007. Även med beaktande av sjukdomens höga svårighetsgrad ansågs behandlingen inte vara kostnadseffektiv.

Tillverkaren hade initierat ett 3-årigt forskningsprojekt som kombinerade resultat av faktiska studier med datormodellsimuleringar. Studier av Finley et al. 2005 (21) visade att behandling med levodopa-karbidopa i tunntarmen medförde i medeltal en hälsovinst med 1,04 QALY. Den samlade kostnaden per patient minskade enligt modellen med 132 000 SEK. Willis et al. studie från 2010 baserades på en förbättrad modell och utvidgade empiriska data visade en kostnad per QALY på 430 000 SEK med en övre nivå på 900 000 SEK.

Vid en förnyad prövning 2008 beviljar TLV subvention. Trots att den hälsoekonomiska analysen fortfarande ansågs innehålla flera osäkra antaganden var den väl utförd och kunde ligga till grund för en rimlig uppskattning av kostnadseffektiviteten. Kostnaden per QALY för Duodopa beräknas till mellan 430 000 och 900 000 SEK. Med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad hos den aktuella patientgruppen bedömdes att behandling med Duodopa är kostnadseffektiv. I en senare studie från 2011 visade Lowin och medarbetare (22) en kostnad på cirka 400 000 SEK per QALY och fann behandlingen kostnadseffektiv för de förhållanden som råder i Storbritannien. Den grundmodell som användes i studien hade utarbetats i samråd med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV.



Etiska aspekter

Riksdagen har fastställt tre etiska principer för prioritering: människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. De två senare är mest tillämpliga i aktuella fall. *Behovs och solidaritetsprincipen* innebär strävan att alla skall nå bästa möjliga hälsa och livskvalitet och att behoven hos de svagaste skall beaktas. Symptomen vid avancerad Parkinsons sjukdom medför avsevärt lidande. Det är därför viktigt att kunna erbjuda effektiv behandling även om den medför risker för biverkningar. *Kostnadseffektivitetsprincipen* innebär att vid val mellan olika verksamheter eller åtgärder bör en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, eftersträvas.

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att hälso- och sjukvården har en skyldighet att utnyttja sina resurser så effektivt som möjligt. Denna princip är dock underordnad de två andra principerna, vilket betyder att svåra sjukdomar och väsentliga livskvalitetsförsämringar ska prioriteras framför lindrigare åkommor, även om vården av de svåra tillstånden är dyrare. Tillförsel av levodopa (Duodopa[®]) till tunntarmen vid avancerad Parkinsons sjukdom är kostnadseffektiv om den ges på etablerade indikationer.

Med tanke på de förekommande biverkningar som infusionsbehandlingen kan innebära är det angeläget att patienten görs delaktig i behandlingsbeslutet.

Konsekvensanalys

De totala vårdkostnaderna minskar men kostnaderna ökar för den kirurgiska delen av behandlingen och för att ta hand om eventuella komplikationer.

Sjukvårdens struktur och organisation

Kunskaper och kompetens för att operera in PEG och ta hand om patienter med PEG finns redan inom allmänskirurgin.

Pågående relevanta utvärderingar

En vetenskaplig studie med inom området unikt hög kvalitet har nyligen genomförts och publicerats.

Sammanfattande litteraturgenomgång

Referens	Studie-design	Population	Resultat	Kommentarer	Betydelse för att besvara frågeställningen)
Antonini, Neurodegenerativ Dis 2008 (10)	Observationsstudie. Open label, prospektiv, Ingen kontrollgrupp.	22 Parkinsonpatienter som uppfyllde UKBB kriterierna från neurologkliniker i Milano, Pavia och Turin, varav 17 genomförde studien. 13 män/9 kvinnor.	Signifikant reduktion av "off"-tid liksom dyskinesier enligt UPDRS IV, signifikant förbättring av livskvalitet enligt PDQ och UPDRS II. 3 patienter avbröt behandlingen varav en p.g.a. Guillan Barré Syndrom.	I princip samma studie som Antonini, Movement Disorders 2007, dock större patientpopulation och längre uppföljningstid. Resultatdelen är mycket summarisk och data finns bara i en tabell där det inte framgår hur många av patienterna som finns med vid olika tidpunkter. Sannolikt är patienter som avbrutit behandlingen (5 av 22) borttagna ut dataanalysen. Ingen kontrollgrupp.	Liten
Bianco, JNNP 2012 (23)	Fallrapport	1 fall, man	Fall med dödlig utgång där Duodopa-katetern perforerat väggen i duodenum och tömde sig i jejunum med fistulering av 3 tarmloopar (phytobezoar). Patienten dog i komplikationer till operationen då man skulle byta kateter (arytmi och aspirationspneumoni). Patienten hade hela tiden fram till operationen god effekt av behandlingen.	Mycket väl beskrivet fall med ovanlig biverkan. Enligt rapporten finns 3 fall av phytobezoar beskrivna.	Liten
Pålhagen, Acta Neurol Scand, 2012 (24)	Öppen prospektiv observationsstudie avseende hälsoekonomi-12 månaders interim data från 36 månaders studie.	16 män och 11 kvinnor rekryterade konsekutivt från rutinsjukvård vid olika centra i Sverige och Norge under 2006-2007. Medelålder 64,6 år, levodopa-behandling i medel 10,5 år. Studiepopulationen motsvarar	Tydliga förbättringar i totala UPDRS och PDQ-39 från månad 3, som kvarstod under studietiden. I PDQ-39 var skillnaden signifikant vid alla tidpunkter utom efter 12 månader, för UPDRS var skillnaden signifikant vid alla tidpunkter. Delskalorna UPDRS-II (ADL) och UPDRS-IV (komplikationer till	Studien visar god effekt på livskvalitet, ADL och minskning av komplikationer till behandlingen. Avsaknaden av förbättring av UPDRS-III saknar betydelse då det speglar patientens "bästa tillstånd" under dagen och målet med behandlingen är att minska fluktuationer i patientens tillstånd, vilket återspeglas i	Liten

		således den som ses i klinisk vardag.	behandling) uppvisade stora förbättringar, medan UPDRS-I (psykologiska/kognitiva symtom) och UPDRS-III (motorisk undersökning i on) inte visade någon säkerställd skillnad. 43 SAE rapporterades, 2 patienter avbröt behandlingen. Inga symtom talande för polyneuropati rapporterades under studietiden.	UPDRS-IV och att förbättra ADL och livskvalitet. Avseende biverkningar rapporteras 27 fall av L-dopa relaterade biverkningar, 11 relaterade till gastrostomin (stomi infektion, peritonit) och 14 relaterade till tekniska problem (erosion, ocklusion, byte av PEG-system). Orsaker till att avbryta behandlingen var vanföreställningar, lokal infektion i stomin och tekniska problem med slangen. Ekonomiska data presenteras inte i denna publikation.	
Samanta, Expert Opin. Pharmacother. 2007 (25)	Review	Framgår inte vilka sökmetoder man använt. Författarna hävdar att de använt alla publicerade data om intraduodenal levodopa-behandling.	Artikeln ger en översikt över bakgrunden till Duodopa-behandling, farmakologin och värderar 21 studier med intraduodenalt levodopa inkluderande 179 patienter, varav en studie var dubbel-blind randomiserad.	Utifrån data tillgängliga 2007 bedöms intraduodenal levodopa-behandling ge en uttalad reduktion av motoriska fluktuationer, mer ontid och minskade dyskinesier och andra levodopa relaterade biverkningar. Författarna föreslår en jämförande studie med Deep Brain Stimulation	Liten
Valldeoriola, J Med Econ 2013;16:191-201. (26)	Hälsoekonomisk studie inkluderande kostnader för utredningsperiod, operation/initiering av behandling, uppföljning under 5 år. Man mätte inte faktiska kostnader utan utgick från frågeformulär och protokoll för olika kostnader.	Författarna tillsammans med 11 experter från 9 centra i Spanien tog fram studieprotokoll och ett detaljerat Healthcare Resources Questionnaire (HRQ). Experterna fick sedan svara på HRQ och kostnaderna beräknades för djup hjärnstimulering	Kostnaderna i Spanien-Euro 2010 beräknades till: DBS: €88.014 Apomorfin: €141.393 Duodopa: €233.986 Olika typer av "sensitivitets-analyser" utfördes. Kostnaden för Duodopa behövde sänkas med 78,5 % för att nå samma 5-årskostnad som DBS.	Alla kostnader baseras på frågeformulär och står inte för faktiska kostnader. Någon analys av kostnadseffektivitet har inte utförts. Enbart sjukvårdens kostnader har inkluderats, inte sjukskrivningar, kostnader för anhöriga m.m. Uppgifter om livskvalitet finns inte. Studien tar inte hänsyn till att kriterierna för att få de olika behandlingarna skiljer sig.	Liten

		(DBS), Duodopa och Apomorfin-behandling.			
Volkman, J Neurol 2013. (27)	Review / evidence based guideline	Studier med kronisk behandling med apomorfin, DBS eller Duodopa i MEDLINE eller EMBASE inkluderades. Reviewer och metaanalyser exkluderades. Evidensgraden bedömdes enligt ENFS riktlinjer. Konsensus-möte hölls juni 2009.	Det finns mer evidens för att DBS är effektivt på motoriska symtom. Preliminära data talar för att Duodopa har uttalat positiv effekt på dyskinesier, men det saknas formella bevis. Duodopa kan vara effektivt i alla åldrar oavsett sjukdomsduration. Duodopa förefaller vara en effektiv sista-linjens behandling för motoriska komplikationer, medan DBS lämpar sig mest för yngre patienter utan kognitiv påverkan. Dokumentationen av Duodopas effekter på psykiatriska symtom är begränsad, men preparatet ter sig mer vältolererat än apomorfin och DBS.	I dag finns inga direkt jämförande data mellan Duodopa, apomorfin och DBS. Valet av behandling är komplext och måste göras med en välinformerad patient.	Liten
Zibetti, J Neurol 2013 (28)	Prospektiv observationsstudie	25 konsekutiva PD-patienter, varav 16 män, medelålder 69,9 år med Duodopa-start 2005-2009.	17 patienter fullföljde studien (medel 36 månader). 3 patienter dog i infektioner ej relaterade till behandlingen. 5 patienter avbröt behandlingen (4 tekniska problem, en genetisk polyneuropati). PDQ-39 minskade med 27 %. 7 patienter utvecklade sannolik demens, dessa hade en mer uttalad försämring av motoriska symtom.	Noggrann beskrivning av sjukdomens förlopp vid Duodopa-behandling. Patienterna som utvecklade sannolik demens hade MMSE på i medel 24,7 vid baseline mot 27,3 i den gruppen som inte utvecklade demens.	Liten
Müller, Parkinsonism and Related Disorders, 2013 (29)	Systematisk översikt med fokus på biverkningar	10 studier identifierades. Framgår inte vem eller vilka som gjorde urvalet av litteratur. PubMed var enda källan man sökte ur.	2 olika former av polyneuropati har rapporterats: en mindre svår sensorisk axonal subtyp som är långsamt progressiv och en mindre vanlig form som liknar Guillan-Barré Syndromet. Evidens från fall-kontroll-studier talar för att polyneuropati är associerat med den	Det rekommenderas kontroll av B12/B6 nivåer före behandling, samt vaksamhet över symptom talande för polyneuropati.	Liten

			kumulativa dosen av levodopa, samt brist på vitamin B6, B12 och folsyra. Symtomen försvinner vanligen efter att behandlingen avbrutits/minskats eller att B-vitamin tillskott tillförts eller båda.		
Santos-Garcia, Long-term exposure to, 2012	Livskvalitetsstudie	Prospektiv studie av 9 patienter med långt-gången Parkinsons sjukdom behandlade med intraduodenal infusion av levodopa/karbidopa studerade under 18 månader.	Frågeformulär med 39 frågor (Parkinson's disease Quality of Life Questionnaire Summary Index Score (PDQ-39SI). Samtliga livskvalitetsmått utom "social stöd" förbättrades vid observation efter 6 månaders infusion av levodopa.	11 patienter inkluderades initialt i studien. En av dem begick självmord och en annan avslutade behandlingen p.g.a. problem med infusionsanordningen. Ingen kontrollgrupp inkluderades och blindning tillämpades inte.	Liten
Nyholm Duodopa® treatment for advanced, 2012 (19)	Review-artikel om behandlingseffekter och biverkningar av intraduodenal levodopa-karbidopa behandling	Sökning i PubMed i februari 2012 visade 23 studier av behandlingseffekter och 33 studier av biverkningar.	Sju av 8 studier som var direkt jämförbara visade att intraduodenal behandling med levodopa-karbidopa gel har bevisade kliniska effekter. De allvarliga biverkningarna förorsakas i huvudsak av gastrostomin.		Liten
Olanow, Continuous intrajeunal infusion of levodopa-karbidopa, 2013	Randomiserad, multicenter, dubbelblind, dubbel-dummy, dubbel-titreringsstudie av totalt 71 patienter under 12 veckor	Trettiosju patienter fick verksamt levodopa-karbidopa gel genom kontinuerlig infusion i duodenum och en placebo tablett att inta och 34 patienter fick kontinuerlig infusion med placebo i duodenum jämfört med snabb-lösliga verksamma tabletter levodopa-karbidopa.	Behandling med levodopa-karbidopa infusion i duodenum minskade off-tiden med i snitt 4,04 timmar i dygnet jämfört med 2,14 timmar för den grupp som fick snabblösliga tabletter. On-tiden ökade i medeltal med 4,11 timmar i gruppen som fick intraduodenal infusion av levodopa-karbidopa jämfört med 2,24 timmar i gruppen som fick placebo intraduodenal infusion och snabblösliga tabletter levodopa-karbidopa.	Utfallsmåtten var on-tid och off-tid och inte Unified Parkinson's Rating Scale (UPDRS) som är vanlig i övriga studier. Ingen motsvarande studie har genomförts med observationstid längre än 12 veckor och det finns ingen studie för att undersöka effekten av intraduodenal infusion av levodopa-karbidopa på etablerad dyskinesi vid Parkinsons sjukdom.	Stor
Cilia, Dopamine dysregulation, 2013 (30)	Retrospektiv longitudinell populationsbaserad case-controlstudie av	35 patienter med DDS som rekryterades under 2005-2011 och som	Remission hos 40 %. Duodopa eliminerade DDS hos 4 av 5 patienter	DDS är en ovanlig (3-4%) icke-motorisk komplikation till dopaminbehandling. Den medför	Liten

	patienter med Dopamine Dysregulation Syndrome (DDS)	följdes under 3,2±2,1 år. De jämfördes dels med 70 patienter som var matchade avseende ålder vid debut av PD, kön och duration av PD och dels med 1281 oselektade patienter med PD.		stimulering av det mesocortico-limbiska systemet, vilket leder till försämrad impuls kontroll och överintag av dopaminerga substanser	
Clarke, Systematic review, 2009	Systematisk översikt av apomorfin infusion, levodopa infusion och djup cerebral stimulering vid PD.	Duodopa: Tre RCT med 50 patienter. Fyra prospektiva icke randomiserade studier med 50 patienter. Fem fallserier med 118 patienter. Ett expertutlåtande med 21 patienter	Alla tre metoderna gör nytta på patienter där den orala behandlingen med levodopa sviktar. Den metod som väljs får tills vidare bestämmas av klinisk bedömning och patientens önskemål.	Jämförande studier saknas	Liten
Santos-Garcia, Duodenal levodopa, 2012 (14)	Short communication. Belastning på anhöriga vid behandling med duodopa för PD. Öppen prospektiv studie. Uppföljning i medeltal 31,4±7,9 mån (23-42 mån). Jämförelse före och efter duodopa med två etablerade instrument.	7 patienter med avancerad PD. Behandling under minst 14 tim/dygn utom en patient som behandlades under hela dygnet.	Betydande minskning av stress och arbetsbelastning för anhöriga	Liten men övertygande studie.	Liten
Santos-Garcia, Suicide following, 2009 (31)	Letter. Fallbeskrivning av patient som suiciderade tre månader efter att behandling med Duodopa hade inletts.	1 patient	Riskfaktorer fanns för suicid sedan flera år tillbaka. Osäkert samband med Duodopa.	Kan utgå	Liten
Sujith, Therapeutic options, 2009 (20)	Översiktsartikel. Två randomiserade och fem icke-randomiserade studier	34 patienter i RCT, antalet inte uppgivet vid övriga studier	Samtliga studier har dokumenterat fördelen med Duodopa jämfört med konventionell oral behandling.	Nackelar med Duodopa: kirurgisk åtgärd, pumpen hindras, kateterstopp, dislokation av katetern, läckage,	Liten



				infektion, höga kostnader.	
Antonini, Effect and safety of duodenal levodopa, 2013 (6)	Långtids-studie	73 patienter med uppföljnings-tider på upp till 2 år	Signifikant förkortning av off-perioderna. 23,5 % av patienterna slutade med behandlingen under observationstiden p.g.a. biverkningar.		Liten
Nyholm 2005 (7)	Randomi-serad cross-over, 3+3 veckor	24 patienter			Måttlig



Lokalt sakkunniga

Nil Dizdar, överläkare

Jonas Lind, överläkare

Rapportförfattare

Elvar Theodorsson, elvar.theodorsson@liu.se, 073 6209471

Rune Sjädhall, professor em.

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen i augusti 2014

Ordförande: Professor Elvar Theodorsson, Linköping

Sekreterare: Lena Lindgren, Linköping. E-mail lena.lindgren@lio.se

Landstinget i Jönköpings län

Petra Lindberg, förvaltningsdirektör

Raymond Lenrick, utvecklingsledare/överläkare

Landstinget i Kalmar län

Åke Aldman, chefläkare

Landstinget i Östergötlands län

Per Carlsson, professor

Per-Anders Heedman, överläkare/processledare

Rune Sjädhall, professor em.



Referenser

1. 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 Aug;20(2):262-5.
2. Grandas F, Luquin MR, Rodriguez M, Vaamonde J, Lera G, Obeso JA. [Motor fluctuations in Parkinson disease: risk factors]. *Neurologia*. [Comparative Study]. 1992 May;7(5):89-93.
3. Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 4:S97-100.
4. TLV. Duodopa beviljas subvention. Uppsala: Tanvårds- och Läkemedelsförmånsverket 2008.
5. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand*. 2001 Dec;104(6):343-8.
6. Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, et al. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J Neural Transm*. 2013 Apr 18.
7. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):216-23.
8. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 May 15;24(7):993-1000.
9. Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. [Clinical Trial]. 2007 Jun 15;22(8):1145-9.
10. Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):244-6.
11. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*. 2009 Jul 30;24(10):1468-74.
12. Isacson D, Binge-fors K, Kristiansen IS, Nyholm D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurol Scand*. 2008 Dec;118(6):379-86.
13. Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):218-21.
14. Santos-Garcia D, Anon MJ, Fuster-Sanjurjo L, de la Fuente-Fernandez R. Duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy in patients with advanced Parkinson's disease leads to improvement in caregivers' stress and burden. *Eur J Neurol*. 2012 Sep;19(9):1261-5.



15. Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord.* 2007 Jun 15;22(8):1145-9.
16. Santos-Garcia D, Sanjurjo LF, Macias M, Llana M, Carpintero P, de la Fuente-Fernandez R. Long-term exposure to duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy improves quality of life in relation especially to mobility, activities of daily living, and emotional well-being. *Acta Neurol Scand.* 2012 Mar;125(3):187-91.
17. Annic A, Devos D, Seguy D, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. [Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety]. *Rev Neurol (Paris).* 2009 Aug-Sep;165(8-9):718-27.
18. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. 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.* 2013 Dec 19.
19. Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Sep;18(8):916-29.
20. Sujith OK, Lane C. Therapeutic options for continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009 Mar;2(2):105-13.
21. Findley LJ, Lees A, Apajasalo M, Pitkanen A, Turunen H. Cost-effectiveness of levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) compared to standard care in UK Parkinson's disease patients with wearing-off. *Current medical research and opinion. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't].* 2005 Jul;21(7):1005-14.
22. Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schiffers M, et al. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. *Journal of medical economics. [Research Support, Non-U.S. Gov't].* 2011;14(5):584-93.
23. Bianco G, Vuolo G, Olivelli M, Bartalini S, Chieca R, Rossi A, et al. A clinically silent, but severe, duodenal complication of duodopa infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Jun;83(6):668-70.
24. Palhagen SE, Dizdar N, Hauge T, Holmberg B, Jansson R, Linder J, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand.* 2012 Dec;126(6):e29-33.
25. Samanta J, Hauser RA. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Apr;8(5):657-64.
26. Valldeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiro R. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ.* 2013;16(2):191-201.
27. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* 2013 Jan 5.



28. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):105-14.
29. Muller T, van Laar T, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 May;19(5):501-7 ; discussion
30. Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De Gaspari D, Natuzzi F, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr 16.
31. Santos-Garcia D, Macias M, Llaneza M, Aneiros A. Suicide following duodenal levodopa infusion for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Oct 15;24(13):2029-30.

