

6. Titring och utvärdering

Texten i detta kapitel är baserad på mångårig klinisk erfarenhet och har granskats av Doc Dag Nyholm, Neurologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, juni 2014.

Efter uträkning av initiala doser, se flik 5, är det dags att titrera doserna och utvärdera det kliniska svaret. De doser som ska utvärderas är morgondos, kontinuerlig dos och extrados. Det finns även andra aspekter som kan påverka det kliniska svaret, vilket framgår nedan. Angivna anvisningar skall ses som rekommendationer att utgå ifrån, men varje dosinställning och dosjustering måste kontinuerligt utvärderas för varje individ.

För att Duodopabehandlingen ska fungera tillfredsställande krävs individuellt optimerade doser för Morgondos, Kontinuerlig dos och Extrados samt att intestinalsonden är rätt placerad. Intestinalsondens spets ska helst ligga i proximala jejunum (dvs helst distalt om ligament Treitz). Om den hamnar i ventrikeln blir upptaget av medicinen beroende av ventrikeltömningen på samma sätt som vid tablettbehandling.

Kraftiga ON/OFF-fluktuationer kan därför tyda på att sonden glidit ur sitt läge och hamnat i ventrikeln.

Morgondos ges för att fylla sonden och snabbt uppnå den levodopakcentration som gör att patienten mår optimalt.

Kontinuerlig dos ges kontinuerligt för att hålla koncentrationen så jämn som möjligt.

Extrados ges för att snabbt bli normalrörlig vid tillfällig stelhet.

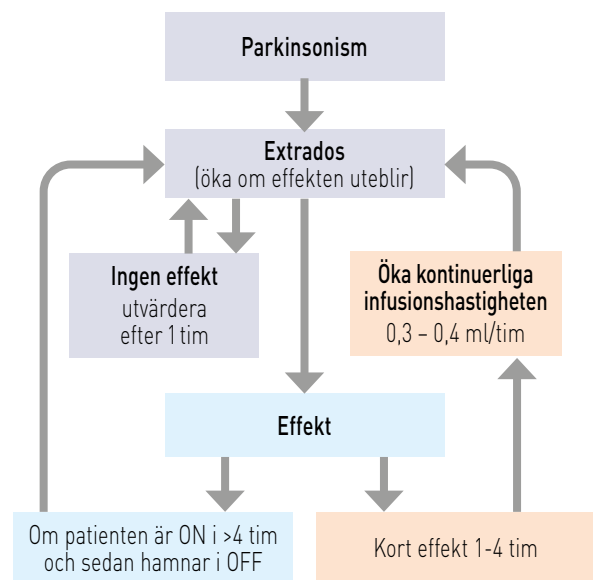
Dosjustering under titring

Doseringen av Duodopa kan finjusteras i mycket små steg, där ändring av infusionshastigheten med 0,1 ml/tim motsvarar 2 mg L-dopa /tim.

Vid utprovning bör underhållsdosen initialt vara låg för att sedan stegvis ökas tills överrörlighet nås. Observera att det är fråga om mycket små ändringar av dosen, vilket innebär att förändringar i effekten inträder långsamt. Därför bör extrados användas mer frekvent vid titring för att snabbare få ett svar på dosen, se Fig 1 "Modell för titring".

Genom att identifiera vilka doser som ger underrespektive överrörlighet kan man identifiera det terapeutiska fönstret. Hos de flesta är detta ganska smalt. Därefter kan dosen finjusteras med $\pm 0,1$ ml/tim med täta kontroller av rörligheten. Efter några månader är det vanligt att dosen behöver justeras.

Fig 1. Modell för titring



Morgondos

Vid titring bör morgondosen ökas eller minskas varje morgon tills önskad effekt uppnås. Vid en morgondos om:

< 6,0 ml: Öka/minska med 1 ml

≥ 6,0 ml: Öka/minska med 2 ml

Vid besvärande överrörlighet eller andra kraftiga överdoseringssymtom, stängs pumpen tillfälligt av, men sällan mer än 30 min, tills symtomen klingat av. Påföljande morgondos minskas med 50 %.

forts.

Efter initial titring är morgondosen vanligen 5 - 10 ml, motsvarande 100 - 200 mg levodopa. Den totala morgondosen bör inte överstiga 15 ml (300 mg levodopa). Vid behov av finjustering av dosen kan morgondosen ökas/ minskas med 1 ml varannan morgon.

Kontinuerlig dos

Kontinuerliga dosen bör ökas eller minskas tills önskad effekt uppnås och kvarstår under fyra timmar. Dosen bör normalt justeras varje timme.

Vid en *kontinuerlig dos* om:

< 6,0 ml/tim: Öka/minska med 0,3 ml/tim

≥ 6,0 ml/tim: Öka/minska med 0,4 ml/tim

Om patienten upplever *icke-besvärande dyskinesier*:
- minska dosen med 0,2 ml/tim varannan timme.

Vid besvärande överrörlighet eller andra kraftiga överdoseringssymtom, stängs pumpen tillfälligt av, men sällan mer än 30 minuter, tills symtomen klingat av.

Efter initial titring är den kontinuerliga dosen vanligen 2 - 6 ml/tim (40 - 120 mg levodopa/tim). Den bör ligga inom intervallet 1 - 10 ml/tim (20 - 200 mg levodopa/tim), med en maximal rekommenderad total daglig dos om 200 ml dvs 4000 mg. I sällsynta fall kan högre dos behövas. Vid behov av finjustering av dosen kan den kontinuerliga dosen ökas/ minskas med 0,1 - 0,2 ml/tim varannan dag.

Om patienten har behov av fler än 5 extradoser/dag:
- öka den kontinuerliga dosen.

Extrados

Extrados ges vid parkinsonistiska symtom under pågående kontinuerlig infusion och kan enligt pumpens förinställda program endast ges 1 g/tim. Denna spärrtid kan vid behov ändras, se flik 7 Förbereda och programmera pump. Under initial titreringsfas används extradosen för att hjälpa till att uppnå terapeutisk effekt, se Fig 1, enligt intervallerna nedan.

Vid *kontinuerlig dos* om:

< 6,0 ml/tim: Börja med 1 ml. Om önskad effekt ej uppnås kan dosen ökas varje timme enligt:
1 → 2 → 4 → 6 ml tills önskad effekt uppnås.

≥ 6,0 ml/tim: Börja med 2 ml. Om önskad effekt ej uppnås kan dosen ökas varje timme enligt:
2 → 4 → 7 → 12 ml tills önskad effekt uppnås.

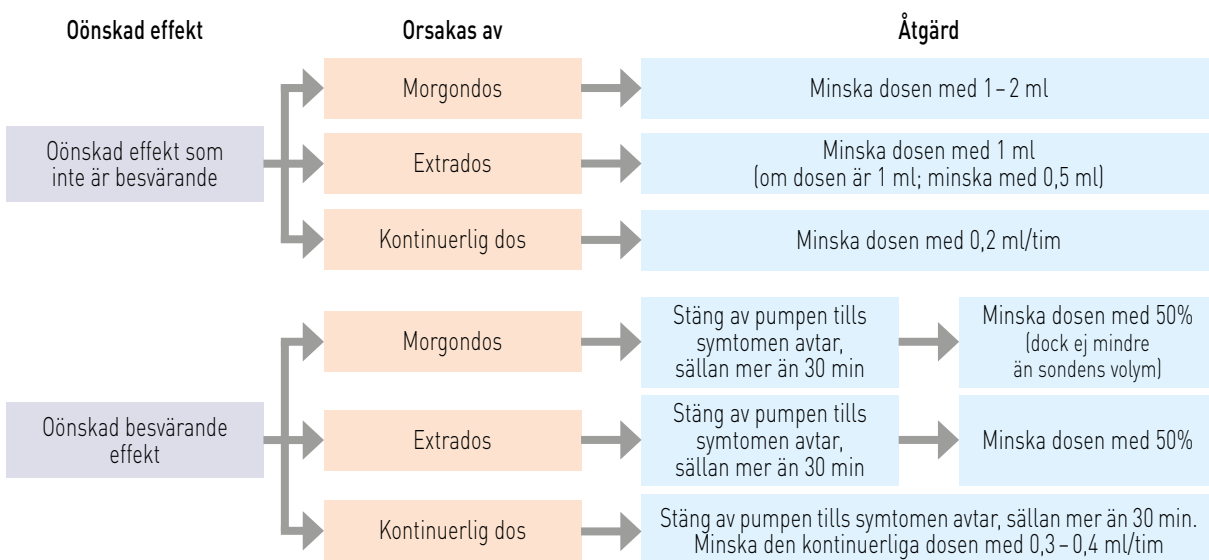
Tänk på att 6 ml (120 mg), 7 ml (140 mg) och 12 ml (240 mg) bara används i samband med titring. De är olämpligt höga i vardagligt bruk.

Om patienten upplever *icke-besvärande dyskinesier*:
- minska dosen med 1 ml (om dosen är 1 ml, så minska till 0,5 ml).

Vid besvärande överrörlighet eller andra kraftiga överdoseringssymtom, stängs pumpen tillfälligt av, men sällan mer än 30 minuter, tills symtomen klingat av. Påföljande extrados minskas med 50%.

Efter initial titring ligger extradosen vanligen mellan 1 - 2 ml. Det är ovanligt att patienten behöver mer än 4 ml i extrados. Om patienten behöver en hög extrados eller har täta intervaller mellan extradoserna, kan den kontinuerliga dosen vara för låg. Vid behov av finjustering av dosen kan extradosen ökas/minskas med 0,5 - 1 ml.

Åtgärder då oönskade effekter uppstår under initial titring



Speciella situationer

Bifasisk dyskinesi: Patienter med bifasisk dyskinesi har normalt mer oförutsägbara fluktuationer då de uppvisar överrörlighet/ dyskinesier både vid "onset of dose" och "end of dose".

Morgondosen och extradosen bör därför vara något högre jämfört med den vanliga doskalkyleringsmodellen för att kunna nå det terapeutiska fönstret. En något högre kontinuerlig dos än den rekommenderade i kalkyleringsmodellen borde minska behovet av extradoser under dagen.

Den kontinuerliga dosen kan därefter minskas i små steg om t ex 0.2 ml/tim vid några få tillfällen per dag beroende på patientens situation och så länge det inte uppkommer besvärande biverkningar.

Överväg alltid eventuell risk för besvärande biverkningar före behandlingsstart med en hög dos.

Svåra OFF-perioder: Patienter som upplever en eller flera av nedanstående problem i OFF, kan behöva ha en något högre startdos än framräknat i kalkyleringsmodellen:

- Ångest, smärta, dystoni, akinesi/ bradykinesi, postural instabilitet eller besvärande OFF-perioder av andra anledningar.

Överväg eventuell risk för besvärande biverkningar före behandlingsstart med en hög dos.

Dosglapp på eftermiddagen: En del patienter blir hypokinetiska på eftermiddagen eller kvällen. Ibland kan en extrados fungera tillfredsställande. En högre kontinuerlig dos under eftermiddagen är ytterligare ett alternativ. Den kontinuerliga dosen måste då ändras varje eftermiddag och morgon.

Användning av Duodopa dygnet runt: Om medicinskt motiverat kan administrering ske under natten. Observera att data kring säkerhet och effekt vid användning av Duodopa i mer än 16 timmar per dygn är begränsad.

En Duodopa kassett ska användas inom maximalt 24 timmar efter öppnandet. Om patienten förskrivits en dos som överstiger 2000 mg levodopa (100 ml Duodopa) måste kassetten bytas under dygnet.

Smalt terapeutiskt fönster: Patienter som upplever frekventa fluktuationer trots kontinuerlig infusionsbehandling bör inte ändra sina doser för ofta. Utför förslagsvis skattningar varje timme och gör en sammanställande analys av skattningarna var fjärde timme för att utvärdera effekten.

Utröna om patienten huvudsakligen har problem med hyper- eller hypokinesi och ändra därefter.

Överväg eventuell risk för besvärande biverkningar före behandlingsstart med en hög dos.

Faktorer som kan inverka på det kliniska svaret

Det finns många faktorer som kan inverka på behandlingssvaret t ex psykiatriska, komorbiditet, andra läkemedel, födointag och fysisk aktivitet.

Psykisk stress: Var mer försiktig vid titring och dosändringar. Försök komma underfund med om symtomen (stelhet/överrörlighet) sammankopplas med medicineringen eller den psykiska påfrestningen. En del patienter kan dessutom fluktuera ganska mycket. För patienter som upplever stor psykisk stress bör doserna inte ändras för ofta.

Placeboeffekt: Placeboeffekten är troligen ganska vanlig, speciellt under de första dagarna. Därför är det viktigt att följa upp patienten för att ev justera dosen. Relevant och realistisk information till patient och anhörig före titreringsstart är också viktig.

Aktivitet och doser: En ökad motorisk aktivitet verkar öka behovet av dopamin. Vid kortvariga aktiviteter kan en extrados före aktiviteten vara tillräcklig. Patienterna ska vara uppmärksamma på om de får för hög dos och upplever biverkningar. I så fall ska dosen sänkas.

Proteinintag: Då levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan absorptionen försämrats hos patienter som intar en diet med högt proteininnehåll. En del patienter upplever OFF-perioder strax efter proteinintag. För dessa kan man prova att ge en extrados strax före måltiden.

Järnintag: Levodopa bildar kelat med järn i mag-tarmkanalen, vilket kan leda till minskad absorption av levodopa.

Utsättning/nedtrappning av dopaminagonister och COMT-hämmare med lång halveringstid: När dopaminagonister och /eller COMT-hämmare sätts ut precis före Duodopabehandlingen påbörjas, så måste infusionen gradvis och frekvent ökas i takt med att de andra medicinerna försvinner ur kroppen. Det är vanligt att det tar flera dagar innan utfasningen är klar och stabilisering uppnås.

forts.

Skattning vid parkinsons sjukdom

Skattning av rörligheten kan vara komplicerat vid Parkinsons sjukdom eftersom patienten kan uppleva både stelhet och överrörlighet samtidigt. Det är därför viktigt att skatta patienten, t ex genom att be denne sätta sig upp, spela med fingrarna och gå med vändning.

Patienten kan även drabbas av fluktuerande icke-motoriska symtom t ex långsam tanke hastighet, koncentrations svårigheter och sänkt stämningsläge. En skattning av patientens mentala status (ON/OFF) bör därför också ingå i utvärderingen.

Vid skattning av skakningar är det viktigt att särskilja dessa från överrörlighet. Den typiska skakningen är regelbunden i rörelse storlek/amplitud och hastighet, en fram-och-tillbaka-rörelse (4-6 svängningar per sekund). I allmänhet går den över vid viljemässig rörelse t ex när patienten lyfter ett glas.

Dystoni innebär en muskelfelställning i t ex en handled eller fotled, ofta med en vridande rörelse. Oftast är detta ett OFF-tillstånd. Det kan vara smärtsamt. Patienter kallar dystoni för kramp.

Det är ofta lämpligt att ta reda på vad patienten upplever som mest besvärligt och fokusera på det vid skattningen. För att få bästa möjliga uppfattning om hur patienten mår kan det vara lämpligt att ON- OFF-schemat fylls i av både patient och personal. Personalen kan t ex markera sin uppfattning med ett kryss (X) och patienten med en ring (O). Då patienten inte alltid märker av en lätt till måttlig överrörlighet, är det inte ovanligt att det finns en diskrepans mellan patientens och personalens skattning.

Rörlighet

Mycket överrörlig (+3): Kraftiga okontrollerade extrarörelser, som stör det vanliga rörelsemönstret. Ofta i hela kroppen. Patienten kan inte vara stilla. Risk för att ramla ur säng eller stol. Kan inte utföra finmekaniska uppgifter. Svårt att t ex dricka ett glas vatten utan att spillas. Balansproblem pga att kroppen och benen inte är koordinerade. Är ofta andfådd eller svettig pga kroppsarbetet. Illamående kan förekomma pga höga L-dopakoncentrationer i serum, liksom lågt blodtryck.

Måttligt överrörlig (+2): Tydliga ofrivilliga extrarörelser i hela kroppen eller begränsat till vissa extremiteter, även i vila. Kan dricka ett glas vatten någorlunda kontrollerat. Ofta någorlunda balanskontroll.

Lite överrörlig (+1): Synbara små extrarörelser i någon eller några delar av kroppen. Kan vid uppmaning förmå sig att vara stilla en kortare stund. Kan dricka vatten utan problem. Inga problem med balansen. Patienter tycker ofta att denna nivå är optimal.

Normal rörlighet (0): Inga överrörelser. Ingen stelhet.

Lite stel (-1): Känsla av stelhet, långsamma rörelser och minskad armpendling vid gång. Stannar upp obetydligt vid vändning. Uppresning och gång är något förlångsamt. Fingerspel (luftpiano) kan kännas lite trögt.

Måttligt stel (-2): Tydligt långsamma rörelser. Kan behöva hjälp att resa sig från sittande/liggande ställning. Har igångsättningsproblem och kan även behöva assistans vid gång. Stannar upp vid vändning. Risk för att ramla.

Mycket stel (-3): Oförmögen att röra sig. Kan inte resa sig upp från liggande/sittande ställning, knappt ens med assistans.

Mentalt ON och OFF

Mentalt ON (+): Normal tanke hastighet.

Mentalt OFF (-): Tillfälliga symtom av långsam tanke hastighet, koncentrations svårighet eller sänkt stämningsläge.

Tremor

Lite skakningar: Skakningar finns, men går snabbt över vid aktivitet.

Måttliga skakningar: Skakningarna stör många dagliga aktiviteter.

Mycket skakningar: Skakningarna är stora i omfånget och stör de flesta aktiviteterna.

Dystoni

Lite dystoni: Korta perioder av vridning som inte är smärtsam eller påverkar aktiviteter.

Måttlig dystoni: Felställning och vridningar som gör ont. Stör många dagliga aktiviteter.

Mycket dystoni: Felställning med smärta som är svår att uthärda. Den dystona kropps delen kan inte användas för dagliga aktiviteter.

On/Off-schema vid Parkinsons sjukdom

Datum: Namn: Personnummer:

Klockan	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	01	02	03	04	05	
Rörlighet																									
Mycket överrörlig (+3)																									
Måttligt överrörlig (+2)																									
Lite överrörlig (+1)																									
Normal (0)																									
Lite stel (-1)																									
Måttligt stel (-2)																									
Mycket stel (-3)																									

Mentalt ON (+), OFF (-)																									
--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Skakningar

Lite																									
Måttligt																									
Mycket																									

Dystoni

Lite																									
Måttligt																									
Mycket																									

Duodopa

Morgondos (ml)																									
Kontinuerlig dos (ml/tim)																									
Extrados (ml)																									

Övriga observationer/mediciner:

Titringsexempel

Exempel på titring 1:a dagen

Klockan	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Rörlighet																				
Mycket överrörlig (+3)															●					
Måttligt överrörlig (+2)																				
Lite överrörlig (+1)					●									●	●	●				
Normal (0)				●	●	●		●	●	●						●	●	●		
Lite stel (-1)				●	●		●			●	●									
Måttligt stel (-2)				●		●						●	●			●				
Mycket stel (-3)		●	●										●							
Morgondos:		4 ml																		
Kontinuerlig dos:		2,8 ml/tim			3,1 ml/tim			3,4 ml/tim			3,7 ml/tim									
Extrados:		1 ml		1 ml		2 ml		2 ml		4 ml		6 ml		3 ml						

Exempel på titring efter 3–5 dagar

Klockan	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Rörlighet																				
Mycket överrörlig (+3)																				
Måttligt överrörlig (+2)																				
Lite överrörlig (+1)																				
Normal (0)			●	●	●	●	●		●	●	●	●		●	●	●	●			
Lite stel (-1)																				
Måttligt stel (-2)								●						●						
Mycket stel (-3)		●																		
Morgondos:		5 ml																		
Kontinuerlig dos:		4,6 ml/tim																		
Extrados:								2 ml					2 ml							

Träningsprogram för Duodopasystemet

Träningssteg för patient tillsammans med personal	Datum/Sign	Datum/Sign	Datum/Sign	Patienten klarar självständigt. Datum/Sign
1. Sätta i batterierna				
2. Koppla på/av kassett				
3. Starta och stoppa pumpen				
4. Ta morgondos				
5. Ta extrados				
6. Genomgång av patientens pumpmanual				
7. Utprovning av olika bärmaterial				

Följande närstående/personal har fått information och träning på Duodopapump och system

Namn:	Relation till patient:	Telefon:
Namn:	Relation till patient:	Telefon:
Namn:	Relation till patient:	Telefon: