

Raus aus dem Off mit inhalierbarem Levodopa

Solvejg Langer, Stuttgart

Bei länger andauernder Levodopa-Therapie kommt es zum Wearing-off und damit zu Akinesien. Um diesen Off-Zustand möglichst schnell wieder in einen On-Zustand zu verwandeln, braucht es schnellwirksame Arzneimittel. Getestet wurde nun eine inhalierbare Levodopa-Formulierung.

Parkinson-Patienten werden gewöhnlich mit Kombinationen aus Levodopa und Decarboxylasehemmern therapiert. Anfänglich profitieren die meisten auch über die Halbwertszeit von Levodopa hinaus von der Einnahme. Nach längerer Therapiedauer tritt jedoch das Wearing-off-Phänomen ein. Manchmal kommt es auch zu einer verzögerten, unzureichenden oder eben auch zu gar keiner Wirkung von Levodopa, unter anderem wegen verzögerter Aufnahme im Magen-Darm-Trakt.

Verschiedene Strategien, dem entgegenzuwirken, sind die verlängerte Freisetzung von Decarboxylasehemmern oder die Verzögerung des Abbaus von Levodopa. Das einzige bisher zugelassene Präparat, um die Off-Zeiten schnell abzuwenden, ist Apomorphin als subkutane Injektion. Ein neuer Ansatz zur Umgehung des Magen-Darm-Trakts und damit schnellem Wirkeintritt ist eine *inhalative* Formulierung von Levodopa.

Studie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde nun diese neue Darreichungsform (CVT-301) als Bedarfsmedikation zusätzlich zur Levodopa/Decarboxylasehemmer-Therapie untersucht.

Teilnehmen konnten Patienten im Alter von 30 bis 85 Jahren im Krankheitsstadium 1 bis 3 nach Hoehn und Yahr und einer seit mindestens zwei Wochen stabil eingestellten Therapie mit Levodopa und Decarboxylasehemmern. Eine wei-

tere Einschlussbedingung waren tägliche Off-Zeiten von mindestens zwei Stunden, bei denen die Patienten auf eine orale Levodopa-Therapie ansprechen (mindestens 25%ige Verbesserung im Teil 3 der Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS-III], Wechsel vom Off- in den On-Zustand).

Es wurden 351 Patienten eingeschlossen. Sie erhielten

- 60 mg CVT-301 (n = 115),
- 84 mg CVT-301 (n = 120) oder
- Placebo (n = 116).

Die Therapie erfolgte über 12 Wochen. Die Medikation wurde in Kapseln für Pulverinhalatoren bereitgestellt. Diese enthielten außerdem nicht lungengängige Lactose, die nach dem Inhalationsvorgang sichtbar ist und somit erlaubt, die erfolgreiche Inhalation zu überprüfen.

Primärer Endpunkt war die Verbesserung im UPDRS-III-Score im Laufe von 30 Minuten nach Verabreichung der Dosis im Vergleich zum Zustand vor der Arzneimittelgabe. Dies wurde während einer Off-Phase in Woche 12 während eines Krankenhausaufenthalts erfasst. Verglichen wurde die 84-mg-Dosis mit Placebo. Wichtige sekundäre Endpunkte waren (hierarchisch ausgewertet) beispielsweise der Anteil der Patienten, die den On-Zustand erreichten und mindestens 60 Minuten behielten, ein Ansprechen auf die Medikation innerhalb von 20 Minuten oder die von den Patienten selbst berichtete Verbesserung (Patient global impression of change [PGI-C]).

Ergebnisse

Die Patienten hatten täglich durchschnittlich 3,5 Off-Perioden von insgesamt 5,5 Stunden Dauer. 339 der eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens einmal die Studienmedikation und wurden in die Auswertung der Daten einbezogen. 30 Minuten nach Inhalation war die mittlere Verbesserung (least-squares mean) im UPDRS-III-Score $-5,91$ Punkte in der Placebo-Gruppe und $-9,83$ Punkte in der CVT-301-Gruppe (Differenz $-3,92$; 95%-Konfidenzintervall $-6,84$ bis $-1,00$; $p=0,0088$).

Nach 60 Minuten war ein signifikant größerer Teil von Patienten der Verum-Gruppe noch im On-Zustand ($p=0,0027$). Beim Ansprechen innerhalb von 20 Minuten gab es keinen Unterschied in den beiden Gruppen. Aufgrund der Hierarchie der sekundären Endpunkte konnten die weiteren Auswertungen nicht mehr als signifikant erklärt werden. Trotzdem berichteten die Patienten selbst auch eine Verbesserung. Insgesamt wurde die Therapie gut vertragen, die Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Profil von Levodopa. 11 Patienten erlitten 19 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (3 von 112 unter Placebo, 6 von 113 in der 60-mg-Gruppe, 2 von 114 in der 84-mg-Gruppe). Davon könnten Vorhofflimmern und Hypotension möglicherweise auf die Studienmedikation zurückgeführt werden.

Fazit

Die CVT-301-Inhalation zeigt zuverlässig eine Verbesserung der Off-Zeiten ohne vermehrte Dyskinesien. Das unterstützt die weitere Forschung an der inhalierbaren Darreichungsform.

In den USA wurde ein entsprechendes Präparat bereits zugelassen (InbrijaTM). Die europäische Zulassung ist beantragt.

Quelle

LeWitt PA, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:145-54.