

Subkutánní forma levodopy – nová intervenční terapie Parkinsonovy nemoci

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.¹, MUDr. Petra Havránková, Ph.D.², doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.³

¹I. neurologická klinika LF MU FN u sv. Anny v Brně

²Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

³Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Po více než 50 let od zahájení klinického použití levodopy nebyl k dispozici minimálně invazivní způsob podání, který by umožnil udržení stabilní hladiny v těle pacienta. To se nyní změnilo díky fosforylované levodopě, tzv. foslevodopě, kterou lze kvůli zvýšené rozpustnosti ve vodě podávat podkožně pomocí připojené pumpy. Díky subkutánnímu podání se očekává značné rozšíření tohoto léčebného postupu do klinické praxe. Autoři v článku shrnují aspekty vývoje uvedeného léku a shrnují dostupné praktické klinické informace.

Klíčová slova: levodopa, foslevodopa, LCIG, Parkinsonova nemoc, subkutánní infuze.

Subcutaneous form of levodopa – new device assisted treatment of Parkinson's disease

More than 50 years since the first clinical use of levodopa there has been no mini-invasive way of administration which would maintain a stable level of levodopa in patients's body. This has now changed with phosphorylated levodopa, so called phospholevodopa which is soluble in water and therefore can be injected subcutaneously using a pumps. Owing to the subcutaneous application this therapeutic method is expected to spread into clinical practice. The authors summarise the aspects of the development and clinical information of the drug.

Key words: levodopa, foslevodopa, LCIG, Parkinson's disease, subcutaneous infusion.

Úvod

Uplynulo již více než 200 let od chvíle, kdy James Parkinson publikoval svoji první esej o „shaking palsy“, a tím začal psát příběh Parkinsonovy nemoci (PN) a jejích pacientů (Parkinson, 1817). V posledních letech je patrný výrazný nárůst incidence PN ve světě (Dorsey et al., 2018), což má celospolečenský dopad. Můžeme jen diskutovat, zda se jedná o reálný nárůst incidence, nebo spíše jen o důsledek lepší diagnostiky.

Diagnostika i léčba Parkinsonovy nemoci prodělala velmi bouřlivý rozvoj. Za revoluční okamžik lze pokládat počátek podávání levodopy v léčbě Parkinsonovy nemoci v 60. letech minulého století (Birkmayer et Hornykiewicz, 1961). Levodopa podávaná

perorálně zůstává pro svoji účinnost a dobrou toleranci stále zlatým standardem v léčbě Parkinsonovy nemoci jak v iniciálních, tak i v pokročilých stádiích nemoci (Group, P.D.M.C. et al., 2014).

V posledních desetiletích máme u pacientů v pokročilém stadiu nemoci, kde jsou vyčerpány perorální možnosti léčby, možnost zvážit některou z intervenčních metod léčby. V současné době se jedná o léčbu hlubokou mozkovou stimulací nebo léčbu pumpovými systémy, mezi které patří podkožní podávání agonistů dopaminu (apomorfin – Dacepton) či duodenojejunální podávání samotné levodopy/karbidopy, tj. LCIG (levodopa-carbidopa intestinal gel) (Duodopa), či v kombinaci s entakaponem, tj. LECIG (levodopa-entacapone-carbidopa

intestinal gel) (Lecigimon) via PEG-J (perkutánní gastrostomie s jejunální sondou).

Dosud chyběla forma levodopy, kterou by bylo možné podávat jinak než enterálně, ta se objevuje až nyní (Rosebraugh et al., 2021). Tato forma podání se jeví jako velmi slibná metoda léčby pro pacienty v pokročilém stadiu nemoci, navíc je minimálně invazivní a vzhledem k podkožnímu podání není léčba spojena s žádným chirurgickým zákrokem.

Farmakokinetika s. c. formy a údaje z dosavadních publikovaných studií

Kapalnou lékovou formu levodopy vhodnou k subkutánnímu podání nebylo jednoduché vyvinout kvůli její omezené roz-



doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
marek.balaz@fnusa.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):223-226

Článek přijat redakcí: 17. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2023

pustnosti ve vodě. Při hledání vhodného typu dobře rozpustného proléčiva přišla řada na vysoce rozpustné fosforylované formy levodopy – foslevodopy a foskarbidopy, které při téměř fyziologickém pH umožňují podávání koncentrovaného roztoku léčiva v neiritující subkutánní formě. Naopak klasická levodopa a karbidopa je nejlépe rozpustná při kyselém pH a při pH 7,4 je její rozpustnost významně nižší (Rosebraugh et al., 2021).

Kromě rozpustnosti byla testována také stabilita produktu a míra konverze fosfátové formy na aktivní léčivo (levodopa/karbidopa). Byla zjištěna velmi dobrá stabilita látky s dekompozicí menší než 2 % v průběhu jednoho roku. V průběhu preklinického testování byla prokázána vysoká rozpustnost, akceptovatelná stabilita a vhodná farmakokinetika foslevodopy a foskarbidopy. Klinické studie nejdříve u zdravých dobrovolníků a poté u pacientů potvrdily příznivý bezpečnostní profil a farmakokinetické vlastnosti u zkoušených infuzních režimů. Zpočátku byly zkoumány různé poměry foslevodopy a foskarbidopy – 4 : 1, 10 : 1 a 20 : 1, než došlo díky farmakokinetickým studiím u zdravých dobrovolníků ke stanovení poměru použitého v nynějším přípravku Duodopa SC, tedy 20 : 1, který stran biologické dostupnosti nejvíc odpovídá poměru 4 : 1 levodopy a karbidopy v perorální formě (Rosebraugh et al., 2021).

V počátcích klinického výzkumného programu dostávali zdraví dobrovolníci infuzi s. c. foslevodopy/foskarbidopy po dobu až 72 hodin, přičemž byla zjištěna stabilní dávka po cca 12 hodinách (Rosebraugh et al., 2021). U pacientů s Parkinsonovou nemocí s motorickými fluktuacemi je žádoucí dosáhnout rychlé úlevy od motorických příznaků, proto bylo přistoupeno k podávání nasycovací dávky v úvodu léčby, která je plánovaná jako 24hodinová infuze. Nasycovací dávka následovaná kontinuálním podáním foslevodopy/foskarbidopy umožnila dosáhnout stabilních hodnot levodopy/karbidopy už po dvou hodinách jak u zdravých dobrovolníků, tak i ve skupině pacientů s Parkinsonovou nemocí. Stabilní farmakokinetický profil hladiny levodopy byl konzistentní s profilem hladin levodopy, která byla dosažena po podání levodopa/karbidopa intestinálního gelu (Rosebraugh et al., 2021);

Rosebraugh et al., 2021 b; Rosebraugh et al., 2022; Othman et al., 2017).

Nežádoucí účinky byly srovnatelné ve skupinách užívajících perorální tabletovou formu levodopy/karbidopy nebo levodopa/karbidopa intestinální gel a subkutánní foslevodopy/foskarbidopy s výjimkou nežádoucích účinků subkutánní formy, které zahrnovaly navíc hlavně reakce v místě infuze. Tyto kožní reakce, projevující se většinou dobře rozpoznatelnými známkami zánětu (tj. zarudnutí, otok a méně často bolest a zblednutí), byly však hodnoceny jako mírné závažnosti (Rosebraugh, 2022). Mírná bolest v místě infuze při podání nasycovací dávky byla hlášena do 30 minut po zahájení. Vzhledem k již zmiňovanému 24hodinovému podávání subkutánní infuze foslevodopy/foskarbidopy se neočekává, že tento nežádoucí účinek bude omezovat použití této terapie (Rosebraugh, 2021). Je však třeba vyzdvihnout důležitost edukace o aseptických technikách a správném použití infuzní soupravy, což je zásadní pro zajištění celkové pozitivní zkušenosti pacienta s léčbou a minimalizaci kožních reakcí. Nutno je také dodat, že uvedená data pocházejí z farmakokinetických studií fáze 1 na zdravých dobrovolnících a pacientech s Parkinsonovou nemocí. Detailní hodnocení bezpečnostního profilu subkutánní foslevodopy/foskarbidopy jde nad rámec tohoto článku a čtenáře odkazujeme na aktuální znění souhrnu údajů o přípravku Duodopa SC.

Očekávaný klinický přínos subkutánně podávané foslevodopy

Přínos tohoto způsobu terapie očekáváme u pacientů v pokročilé fázi PN, jejichž příznaky dobře odpovídají na dopaminergní terapii, nicméně jsou ve fázi motorických fluktuací, které významně ovlivňují kvalitu jejich života a které již není možné optimálně kompenzovat úpravami dávkovacích schémat perorální léčby (Wright et Waters, 2013). Na rozdíl od jiných léčebných alternativ pokročilého stadia PN není tento způsob léčby omezen věkem pacienta a lze ji použít i u pacientů s lehkým nebo mírným kognitivním deficitem, lehkou psychotickou symptomatikou a lehkou nebo středně těžkou depresivní symptomatikou. Jedná se o faktory, které

ostatní způsoby terapie limitují, případně jsou jejich jednoznačnými kontraindikacemi. Podávání levodopy, resp. foslevodopy pomocí podkožní infuze navíc představuje minimálně invazivní metodu, z čehož plyne významně nižší riziko závažnějších komplikací. Zahájení terapie je snadné, nevyžaduje žádný neurochirurgický nebo gastroenterologický zákrok a v případě potřeby lze tuto léčbu snadno a okamžitě ukončit. Velkou výhodou je možnost 24hodinového podávání preparátu umožňujícího kontrolu nočních akinezí, které jsou jedním z faktorů významně limitujících kvalitu spánku pacienta.

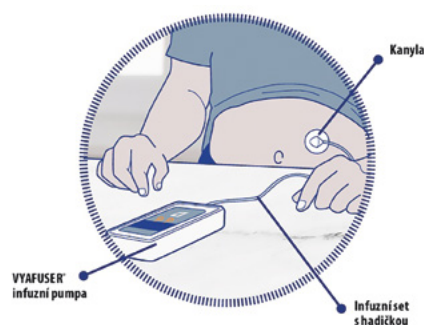
Léčba kontinuální subkutánní infuzí pro léčiv levodopy/karbidopy je tak určena pro každého pacienta v pokročilé fázi PN s výjimkou těch s těžkým kognitivním deficitem, a to z důvodu zvýšeného rizika nechtěné manipulace s pumpou případně jehlou v místě inzerce. Významnějšími kontraindikacemi mimo již známé kontraindikace levodopy/karbidopy by pak mohlo být závažnější kožní onemocnění postihující kožní kryt (Soileau et al., 2022) na břiše v oblasti zavádění infuze či chronická antikoagulační terapie nebo závažnější poruchy krevní srážlivosti, které s sebou nesou riziko tvorby podkožních hematomů. Pacient, u něhož je zvažován tento způsob léčby, by měl mít samozřejmě motivované rodinné zázemí, případně možnost pečovatелů, kteří zajistí dohled nad obsluhou pumpy a zaváděním infuze a budou v kontaktu s pracovníky specializovaného centra, které bude léčbu pacientovi zajišťovat. Očekává se, že bude stačit jeden vpich injekčního subkutánního vstupu každé tři dny. Tekutina s obsahem foslevodopa/foskarbidopa není citlivá na světlo a při pokojové teplotě vydrží přípravek až 28 dní.

Orientační výpočet dávky subkutánní foslevodopy/foskarbidopy

Jeden mililitr podkožně podávaného roztoku bude obsahovat 240 mg foslevodopy a 12 mg foskarbidopy. Jedna lahvička přípravku obsahuje 10 ml roztoku. Foslevodopa má odlišnou molekulovou hmotnost oproti levodopě, jejich poměr je přibližně 1,41 : 1, proto dávka foslevodopy není ekvivalentem

INZERCE

Obr. 1. Systém infuzní pumpy k subkutánní aplikaci foslevodopy/foskarbidopy



dávky levodopy. Vzhledem k udávanému poměru 240 mg foslevodopy odpovídá přibližně 170 mg levodopy. Nicméně je nutné uvést, že biologická dostupnost foslevodo-

py při podkožním podání je cca o 8 % vyšší než u enterálně podávané levodopy.

Pokud bychom chtěli provést srovnání mezi účinností podkožně podávané foslevodopy a LCIG, je možné považovat použití jedné lahvičky podkožní foslevodopy (2 400 mg foslevodopy, v přepočtu 1 700 mg levodopy) za srovnatelně účinné jako použití jedné kasety LCIG (2 000 mg levodopy) denně i přes rozdílný způsob a dobu aplikace, protože kontinuální subkutánní podávání 24 hod. může vést k zajištění výhodnější tonické dopaminergní stimulace i při podávání nižších denních dávek levodopy, tj. není nutno podávání večerních dávek perorální levodopy jako v případě intestinálního gelu (Rosebraugh et al., 2022)

a zároveň je možné očekávat nižší rychlost infuze v průběhu nočního podávání.

Závěr

Duodopa SC tvoří spolu s přenosnou infuzní pumpou a pomocných infuzních částí aplikační systém (Obr. 1) pro řízené subkutánní podávání roztoku obsahujícího proléčiva foslevodopu a foskarbidopu. Získání certifikátu shody (CE) pro infuzní pumpu se očekává na podzim letošního roku. Kvůli snadnému subkutánnímu podání jsou klinická očekávání spojená s použitím tohoto léčebného postupu velmi optimistická.

Práce byla podpořena společností Abbvie.

LITERATURA

1. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson akinesia. *Wien Klin Wochenschr.* 1961;73:787-8.
2. Dorsey ER, et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons, Dis.* 2018;8(s1):S3-S8.
3. Group P. D.M.C., et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9949):1196-205.
4. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14:223-236.
5. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2021;90(1):52-61.
6. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/foscarbidopa is well tolerated and maintains stable levodopa and carbidopa exposure following subcutaneous infusion. *J Parkinsons, Dis.* 2021;11(4):16951702.b.
7. Othman AA, Rosebraugh M, Chatamra K, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel pharmacokinetics: lower variability than oral levodopa-carbidopa. *J Parkinsons, Dis.* 2017;7:275-278.
8. Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, et al. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:68-72.
9. Soileau MJ, Alfred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21:1099-109.
10. Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(6):719-729.