

University of Groningen

Geïnhaleerde levodopa voor het couperen van OFF-fases bij de ziekte van Parkinson

Grasmeijer, Floris; Hagedoorn, Paul; Luinstra, Marianne

Published in:
Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Grasmeijer, F., Hagedoorn, P., & Luinstra, M. (2021). Geïnhaleerde levodopa voor het couperen van OFF-fases bij de ziekte van Parkinson. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie*, 122(8),
???articleNumberLabel??? 8.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

TNN

Tijdschrift voor Neurologie
en Neurochirurgie

JAARGANG 122 | NUMMER 8
DECEMBER 2021

clinic

Hoog-cervicale pijnsyndromen: een praktische benadering

E.M. Boot, M.A.M.B. Terheggen, R.H. Boerman

Intracraniële arterioveneuze malformaties tijdens zwangerschap

D.R. Buis, R. van den Berg, E. van Leeuwen, H.M.P. Pelikan, L. Koers, M. Engelen, E.S. Mandl,
S. De Vleeschouwer, K.M. Slot, M.B. Lequin, W.P. Vandertop

Geïnhaleerde levodopa voor het couperen van OFF-fases bij de ziekte van Parkinson

F. Grasmeijer, M. Luinstra, P. Hagedoorn

**Reproductieve mogelijkheden voor erfelijke neurologische aandoeningen,
in het bijzonder de ziekte van Huntington**

M. Oosterloo, R.A.C. Roos, G.M.W.R. de Wert, E.K. Bijlsma, C.E.M. de Die-Smulders

Orbitadakfracturen met secundaire encefalocèle

A. Zian, N.A. van der Gaag, M.V. Joosse, W.R. van Furth, P.V. ter Wengel

Partieel caudasyndroom door een epiduraal hematoom na diagnostische lumbaalpunctie

E.W. Verschuuren, S.L.M. Bakker

**Dysfagie, dysartrie en afasie na een CVA: van epidemiologie naar
technologie-geleverde afasietherapie**

E. De Cock

8

Geïnhaleerde levodopa voor het couperen van OFF-fases bij de ziekte van Parkinson

Inhaled levodopa for the rescue treatment of OFF episodes in Parkinson's disease

dr. F. Grasmeijer^{1,2,3}, dr. M. Luinstra⁴, P. Hagedoorn^{2,5}

SAMENVATTING

OFF-fases hebben een grote negatieve impact op de kwaliteit van leven van patiënten met de ziekte van Parkinson. Met orale levodopa zijn OFF-fases niet te voorkomen en slechts traag te couperen, met name door de variabele en onvoorspelbare absorptie via deze toedieningsroute. Pulmonale toediening van levodopa leidt tot snellere en betrouwbaardere absorptie, waardoor deze toedieningsroute een veelbelovend alternatief vormt voor het couperen van OFF-fases. Inmiddels zijn de eerste levodopadroogpoederinhalatoren in ontwikkeling of reeds geregistreerd. Daarmee zal op korte termijn duidelijk worden of de belofte van geïnhaleerde levodopa daadwerkelijk wordt ingelost.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2021;122(8):377-81)

SUMMARY

OFF episodes are an unmet medical need with a great impact on the quality of life of Parkinson's disease patients. Oral levodopa does not prevent the occurrence of OFF episodes, nor enables their fast resolve, mainly because of a highly variable and unreliable absorption through this route of administration. The pulmonary administration of levodopa results in faster and more reliable systemic absorption, which makes it a promising alternative for the rescue treatment of OFF episodes. As the first levodopa dry powder inhalers are in development or registered, it will become clear in the nearby future whether inhaled levodopa can fulfil its promise.

INLEIDING

Zelden spreekt het effect van een farmacologisch actief molecuul zo tot de verbeelding als van levodopa, de precursor van dopamine. Niet Robin Williams, maar levodopa speelt immers de hoofdrol in de film 'Awakenings', waarin het patiënten met de slaapziekte encephalitis lethargica vanuit een catatonische OFF-staat weer volledig aanschakelt. Ook bij de ziekte van Parkinson heeft levodopa

dit wonderlijke vermogen. Een farmacologisch actief molecuul is echter nog geen behandeling. De farmaceutische vorm en toedieningsroute zijn vaak van doorslaggevend belang voor de farmacokinetiek van een actieve stof, en daarmee naast het farmacologische effect bepalend voor de therapeutische werking en veiligheid ervan. Zo ook voor levodopa.

Orale levodopa in de vorm van tabletten voldoet in de be-

¹onderzoeker, ²afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Rijksuniversiteit Groningen, ³hoofdonderzoeker, PureIMS B.V., Roden, ⁴ziekenhuisapotheker, Martini Ziekenhuis, Groningen, ⁵inhalatietechnoloog.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. F. Grasmeijer, Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Antonius Deusinglaan 1 (hpc XB-21), 9713 AV Groningen, tel.: 050 363 32 84, e-mailadres: f.grasmeijer@rug.nl

Belangenconflict: PureIMS B.V. produceert de Cyclops™ droogpoederinhalator. Financiële ondersteuning: De Rijksuniversiteit Groningen ontvangt royalty-inkomsten over de verkoop van de Cyclops™ droogpoederinhalator.

Trefwoorden: geïnhaleerde levodopa, OFF-fases, rescuebehandeling, ziekte van Parkinson.

Keywords: inhaled levodopa, OFF episodes, Parkinson's disease, rescue treatment.

ONTVANGEN 21 JUNI 2021, GEACCEPTEERD 11 OKTOBER 2021.

gingfase van de ziekte van Parkinson goed om de symptomen van de ziekte te onderdrukken. Dit ondanks het feit dat de opname van levodopa via deze route sterk afhankelijk is van onder andere maaglediging en gelijktijdige opname van eiwitrijk voedsel.¹ Bovendien heeft levodopa een korte halfwaardetijd van ongeveer 1-2 uur. Het gevolg is dat de opname van levodopa na orale inname onvoorspelbaar is en levodopaplasmaspiegels sterk kunnen fluctueren.

Met progressie van de ziekte neemt de bufferende capaciteit van de zenuwuiteinden in de hersenen af en vermoedelijk neemt tegelijkertijd de gevoeligheid van de hersenen voor dopamine toe. Dit heeft tot gevolg dat het therapeutisch venster van levodopa vernauwt en dat de fluctuerende plasmaspiegels na orale inname vaker tot 'motorische fluctuaties' leiden van onderbehandeling (OFF-fases) en overbehandeling (dyskinesieën). Het ON-OFF-fenomeen bij de ziekte van Parkinson wordt hiermee echter nog niet volledig begrepen, omdat OFF-fases zich ook plotseling voor kunnen doen zonder een directe relatie tot levodopaplasmaspiegels.²

Onderzoek naar het optreden van OFF-fases wordt bemoeilijkt doordat de symptomen per individu sterk kunnen verschillen en ze voor patiënten zelf ook niet altijd goed herkenbaar zijn.^{3,4} Ongeveer 17% van de parkinsonpatiënten ervaart binnen 9 maanden na aanvang van de levodopamedicatie de eerste 'motorische fluctuaties', en na 6 jaar geldt dit voor 54-88% van de patiënten.^{5,6} De meeste patiënten die OFF-fases ervaren, hebben hier 1-5 uur per dag last van.⁷ Overigens kenmerken OFF-fases zich niet slechts door de typische motorische klachten zoals tremor, traagheid van beweging en verminderde motoriek. Ook symptomen als vermoeidheid, depressie, verminderde cognitie, constipatie, duizeligheid en pijn kunnen optreden.³ OFF-fases worden door parkinsonpatiënten als zeer vervelend ervaren en ze hebben dan ook een significant negatieve invloed op hun kwaliteit van leven.⁵⁻⁷

Strategieën om de totale dagelijkse OFF-faseduur te reduceren hebben als doel om de levodopaplasmaspiegel zo constant mogelijk te houden of deze bij het optreden van een OFF-fase weer zo snel mogelijk in het therapeutisch venster te brengen. Dit kan bijvoorbeeld door aanpassing van de voeding en het voedingsschema, het opdelen van de dosering in frequentere, kleinere hoeveelheden, of het gebruik van rescuemedicatie. In een vergevorderd stadium van de ziekte kunnen meer invasieve en belastende behandelopties uitkomst bieden, zoals intestinale infusie van een levodopahoudende gel via een sonde en diepe hersenstimulatie.

Andere toedieningsroutes voor levodopa dan de orale omzeilen het probleem van de soms trage en onvoorspelbare

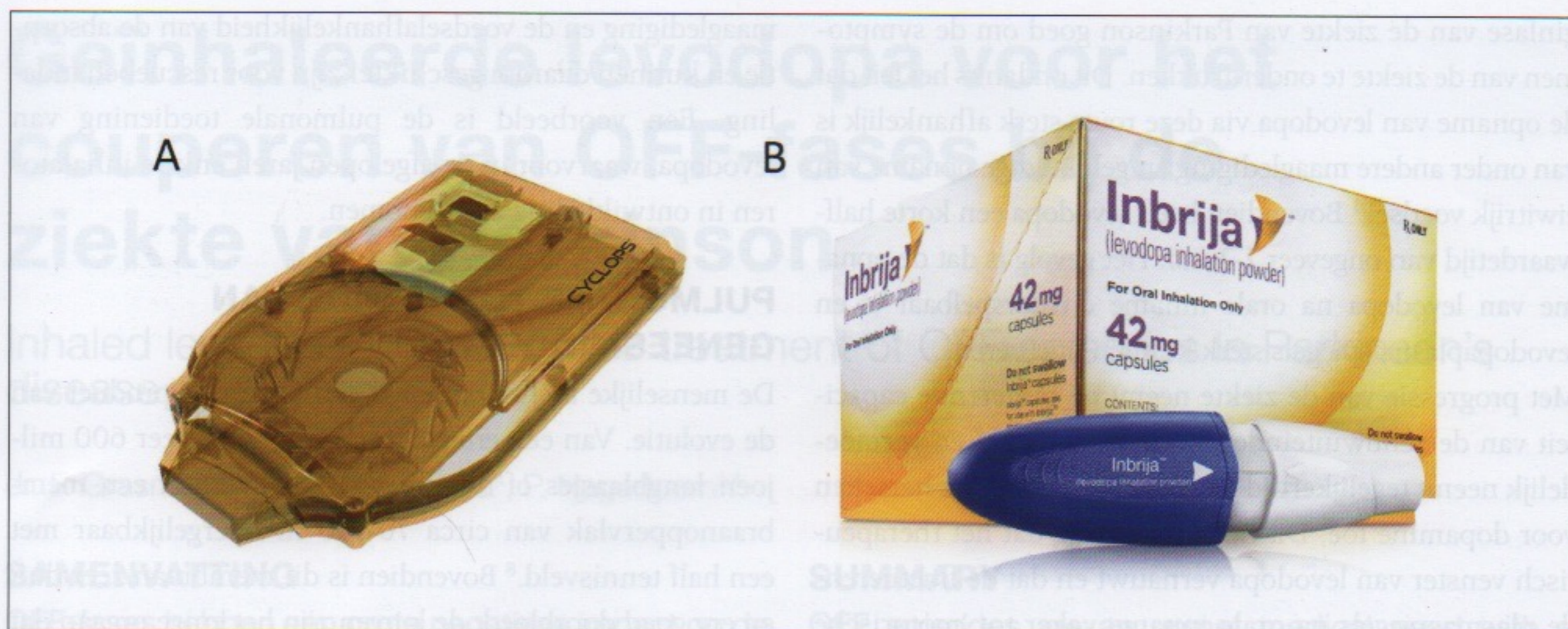
maaglediging en de voedselafhankelijkheid van de absorptie en kunnen daarom geschikter zijn voor rescuebehandeling. Een voorbeeld is de pulmonale toediening van levodopa, waarvoor in de afgelopen jaren enkele inhalatoren in ontwikkeling zijn genomen.

PULMONALE TOEDIENING VAN GENEESMIDDELEN

De menselijke luchtwegen zijn een bijzonder product van de evolutie. Van een enkele trachea tot ongeveer 600 miljoen longblaasjes of alveoli, wat resulteert in een membraanoppervlak van circa 70-100 m², vergelijkbaar met een half tennisveld.⁸ Bovendien is dit membraan zeer dun en erg goed doorbloed; de longen zijn het enige orgaan dat de volledige bloedstroom of 'cardiac output' ontvangt. Deze combinatie van eigenschappen maakt dat de longen niet alleen uitermate geschikt zijn voor de gaswisseling, maar ook voor systemische toediening van geneesmiddelen. Sommige geneesmiddelen worden na inhalatie zelfs sneller in de centrale bloedsomloop opgenomen dan na injectie.⁹

Voorwaarde voor deze snelle opname na inhalatie is dat de geneesmiddeldeeltjes diep in de luchtwegen komen en na depositie snel oplossen in het longvocht. Hierin schuilt een grote uitdaging, omdat de luchtwegen door hun vertakkende structuur ook een uitermate efficiënt filter vormen voor het afvangen van geïnhaleerde deeltjes. Alleen deeltjes met een grootte van ongeveer 1-5 µm kunnen in de diepere luchtwegen 'landen' wanneer ze langzaam genoeg en met voldoende volume lucht worden geïnhaleerd. Zijn de geneesmiddeldeeltjes groter of is hun snelheid te hoog, dan vliegen de geneesmiddeldeeltjes al in de mond-keelholte of de bovenste luchtwegen uit de bocht, waarna ze veelal via het maagdarmkanaal worden afgevoerd. Deeltjes kleiner dan 1 µm zakken, als ze eenmaal in de diepe luchtwegen zijn aangekomen, niet snel genoeg uit, zelfs niet tijdens een adempauze van 10 seconden, en worden daardoor voor een groot deel weer uitgeademd. Een te klein geïnhaleerd volume zal leiden tot onvoldoende transport van de deeltjes naar de diepere luchtwegen. Het therapeutische effect van vrijwel elk inhalatiegeneesmiddel hangt daarom in belangrijke mate af van de inhalatietechniek van de patiënt.

Luinstra et al. onderzochten of parkinsonpatiënten tijdens een OFF-fase in staat zijn om een correcte inhalatietechniek toe te passen.¹⁰ De onderzoekers namen hiertoe bij 13 parkinsonpatiënten met een 'unified Parkinson's disease rating scale' (UPDRS) deel III-score ≥ 25 inhalatieprofielen op tijdens inhalatie door een speciaal ontwikkelde testinhalator met een instelbare luchtweerstand. Hieruit bleek dat parkinsonpatiënten zelfs in een OFF-fase een correcte



FIGUUR 1. Droogpoederinhalatoren met levodopa. **(A)** Cyclops™. **(B)** Inbrija®.

inhalatietechniek beheersen voor het gebruik van de meeste droogpoederinhalatoren, getuige het gemeten geïnhaleerde volume, de inhalatiekracht en de duur van de adempauze na inhalatie. Daarnaast toonden de onderzoekers in een andere studie aan dat parkinsonpatiënten goed in staat zijn om in de OFF-fase een poederinhalator (de Cyclops™, zie *Figuur 1A*) uit de verpakking te halen en klaar te maken voor gebruik.¹¹ Eventuele beperkingen in motoriek en cognitieve vaardigheden veroorzaakt door een OFF-fase vormen daarmee dus geen belemmering voor het gebruik van een inhalator en daarmee inhaleerbare levodopa.

LEVODOPA-INHALATIEPRODUCTEN

INBRIJA®

Op dit moment is er een levodopadroogpoederinhalator geregistreerd en beschikbaar in de Verenigde Staten onder de naam Inbrija® (zie *Figuur 1B*). Ook in Europa is deze inhalator inmiddels geregistreerd, maar nog niet verkrijgbaar, vermoedelijk vanwege de relatief hoge prijs (\$35 per dosering in de Verenigde Staten¹²) en diensgevolge beperkte vergoeding. Inbrija® bevat 84 mg levodopa per dosering, verdeeld over 2 capsules waarvan de inhoud na elkaar geïnhaleerd dient te worden. De dosis aan fijne deeltjes die in potentie de diepere luchtwegen bereikt, bedraagt 50 mg. De poederformulering bevat geen decarboxylaseremmer en dient daarmee slechts als rescuemedicatie, als toevoeging aan de standaard orale inname van levodopa in combinatie met een decarboxylaseremmer. In een fase II-studie met 24 parkinsonpatiënten bereikte 77% van de patiënten binnen 10 minuten na inhalatie van Inbrija® een levodopaplasmaconcentratie die doorgaans effectief is tegen OFF-fases (400 ng/ml), terwijl dit na orale inname van levodopa/carbidopa (100/25 mg) bij slechts

27% van de patiënten het geval was.¹³ De tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{max}) bedroeg respectievelijk 15 minuten en 60-120 minuten. Na een vet- en eiwitrijke maaltijd zijn de waarden voor de t_{max} vergelijkbaar.¹⁴ Opvallend is dat in het Europese registratiedossier van Inbrija® is vermeld dat de t_{max} 30 in plaats van 15 minuten bedraagt.¹⁵ Voor de beoogde rescuetoepassing een relevant verschil, dat mogelijk wordt veroorzaakt door een verandering in de poederformulering na de genoemde fase II-studie. Desalniettemin blijft het verschil met orale levodopa groot ten gunste van de geïnhaleerde vorm. In een fase III-studie met Inbrija® toonden onderzoekers tevens aan dat Inbrija® 30 minuten na inname resulteert in een significante afname in de UPDRS-score ten opzichte van placebo ('least squares mean difference' -3,92; $p=0,0088$; $n=120$).¹⁶ Dagboeknotities gaven echter aan dat de daling in totale OFF-tijd per dag bij het gebruik van gemiddeld 2 doseringen Inbrija® niet significant groter was ten opzichte van placebo (-47 respectievelijk -48 minuten op een gemiddelde dagelijkse OFF-tijd van 5,5 uur). Dit is mogelijk het gevolg van het feit dat de langste OFF-fase in de ochtend niet als indicatie voor geïnhaleerde levodopa in de studie is meegenomen. De ongevoeligheid en subjectiviteit van de toegepaste meetmethode speelden wellicht ook een rol. Gebruik van Inbrija® gedurende 12 maanden door ruim 200 parkinsonpatiënten leidde niet tot een verandering in longfunctie.¹⁷ De voornaamste bijwerking van Inbrija® is hoesten; dit doet zich voor bij 13-15% van de gebruikers.^{16,17}

LEVODOPA CYCLOPS™

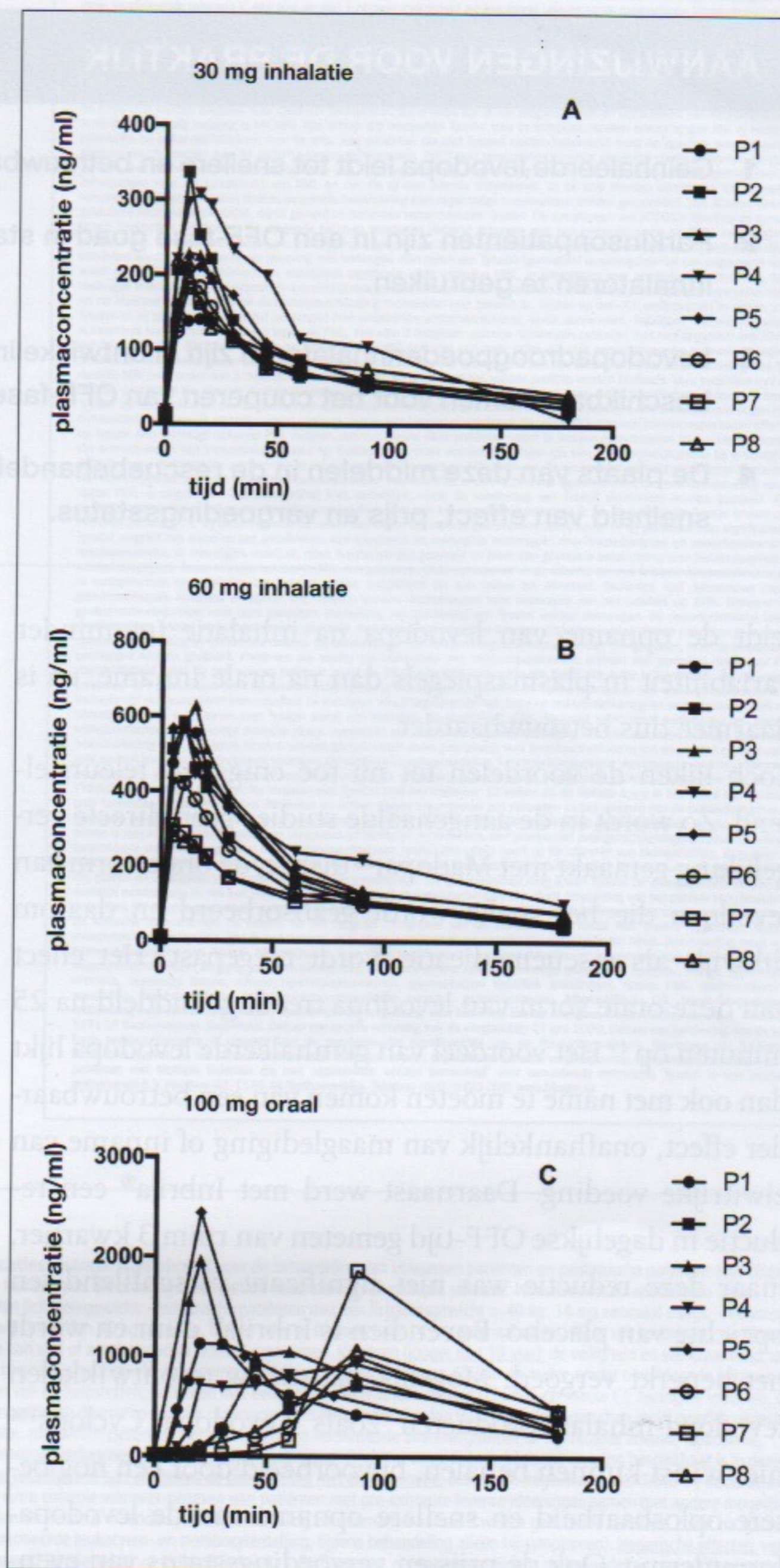
Een andere droogpoederinhalator met levodopa is Levodopa Cyclops™. Deze inhalator is ontwikkeld aan de afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie van de Rijks-

REFERENTIES

1. KESIMPTA[®] (levodopa) Symp[®] (http://www.pureims.com/medias/kesimpta.pdf)
2. Houser SL, et al. N Engl J Med. 2010; 363:266-277
3. Ross AG, et al. Presented at JCTRIMS Forum. 2011. P275

universiteit Groningen. Het betreft een voorgeladen inhalator voor eenmalig gebruik, wat voor patiënten gebruiksvriendelijker is dan het laden en verwisselen van capsules. Ook voor dit product geldt dat een enkele dosering bestaat uit 2 inhalaties en dat de poederformulering geen decarboxylaseremmer bevat, waardoor het dient als rescue-therapie aanvullend aan de standaard orale therapie met levodopa in combinatie met een decarboxylaseremmer. Onderzoekers van de Rijksuniversiteit Groningen kregen steun van de Parkinson Vereniging bij het ontwerp, de uitvoering en bekostiging van een studie met 8 parkinsonpatiënten, waarin de farmacokinetiek en verdraagbaarheid van Levodopa CyclopsTM werd onderzocht. Uit dit onderzoek bleek dat binnen 10-15 minuten na inhalatie de t_{max} wordt bereikt (gemiddeld \pm SD: 10 ± 4 minuten); veel sneller en met minder spreiding in de plasmaconcentraties dan na orale inname van levodopa (60 ± 35 minuten) (zie Figuur 2).¹⁸ Bovendien is dit sneller dan de t_{max} van Inbrija[®], waarbij opgemerkt moet worden dat er een wezenlijk verschil in populatiegrootte was. Mogelijk wordt de snellere t_{max} veroorzaakt door een betere oplosbaarheid van de poederformulering.

Er was geen verband tussen variabelen met betrekking tot de inhalatietechniek (geïnhaleerd volume, inhalatiesnelheid) en farmacokinetische parameters, wat aangeeft dat pulmonale toediening van levodopa robuust is. In de studie trad geen hoest op, noch een daling in longfunctie. Ondanks de kleine populatie van slechts 8 patiënten is dit een eerste indicatie van verdraagbaarheid. Het bedrijf PureIMS B.V. te Roden ontwikkelt Levodopa CyclopsTM onder licentie verder met als doel het in de Verenigde Staten en Europa te registreren. Omdat in de Verenigde Staten het registratiedossier van Inbrija[®] een korte beschermingsduur van slechts 3 jaar geniet, verwacht PureIMS B.V. binnen 2-3 jaar een registratiedossier in te kunnen dienen bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). De basis van dit dossier zal een klinische studie zijn waarin de farmacokinetiek van Inbrija[®] en Levodopa CyclopsTM wordt vergeleken. Bij voldoende overeenkomst of een gedegen onderbouwing ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid bij eventuele verschillen kan registratie plaatsvinden. In Europa geldt een beschermingsduur van 10 jaar voor het registratiedossier van Inbrija[®], waardoor verwijzing naar dit dossier voor effectiviteits- en veiligheidsdata pas vanaf 2029 mogelijk is. Voor snellere registratie van Levodopa CyclopsTM in Europa dan 2029 zal daarom ook de uitvoering van een fase III-studie noodzakelijk zijn voor het aantonen van voldoende werkzaamheid en veiligheid. Vanwege de duur van een dergelijke studie zal registratie in Europa pas op zijn vroegst in 2025 plaats kunnen vinden.



FIGUUR 2. Levodopaplasmaspiegels na inhalatie van 30 mg (A) en 60 mg (B) levodopa met CyclopsTM en na orale inname van omgerekend 100/25 mg levodopa/carbidopa (C). Bron: Luinstra et al.¹⁸

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Inhalatie van levodopa is een interessante optie voor de behandeling van OFF-fases bij de ziekte van Parkinson. Parkinsonpatiënten blijken in een OFF-fase goed in staat om een inhalator te gebruiken en een correcte inhalatietechniek toe te passen. Geïnhaleerde levodopa wordt goed verdragen en blijkt veilig. Daarnaast kunnen levodopapiekplasmaconcentraties via inhalatie al binnen 10-30 minuten worden bereikt, afhankelijk van de gebruikte inhalator. Dit is een aanzienlijke verbetering ten opzichte van de 60-120 minuten na orale inname van levodopa. Bovendien

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Geïnhaleerde levodopa leidt tot snellere en betrouwbaardere absorptie dan orale levodopa en is veilig.
- 2** Parkinsonpatiënten zijn in een OFF-fase goed in staat een correcte inhalatietechniek toe te passen en inhalatoren te gebruiken.
- 3** Levodopadroogpoederinhalatoren zijn in ontwikkeling of al geregistreerd en zullen in de toekomst beschikbaar komen voor het couperen van OFF-fases.
- 4** De plaats van deze middelen in de rescuebehandeling van OFF-fases zal met name afhangen van hun snelheid van effect, prijs en vergoedingsstatus.

leidt de opname van levodopa na inhalatie tot minder variabiliteit in plasmaspiegels dan na orale inname, en is daarmee dus betrouwbaarder.

Toch lijken de voordelen tot nu toe enigszins teleurstellend. Zo wordt in de aangehaalde studies geen directe vergelijking gemaakt met Madopar[®] disper, de orale vorm van levodopa die het snelst wordt geabsorbeerd en daarom dikwijls als rescuemedicatie wordt toegepast. Het effect van deze orale vorm van levodopa treedt gemiddeld na 25 minuten op.¹⁹ Het voordeel van geïnhaleerde levodopa lijkt dan ook met name te moeten komen van een betrouwbaarder effect, onafhankelijk van maaglediging of inname van eiwitrijke voeding. Daarnaast werd met Inbrija[®] een reductie in dagelijkse OFF-tijd gemeten van ruim 3 kwartier, maar deze reductie was niet significant verschillend ten opzichte van placebo. Bovendien is Inbrija[®] duur en wordt het beperkt vergoed. Mogelijk dat nieuw te ontwikkelen levodopa-inhalatieproducten zoals Levodopa Cyclops[™] hier winst kunnen behalen, bijvoorbeeld door een nog betere oplosbaarheid en snellere opname van de levodopa-formulering. Ook de prijs en vergoedingsstatus van eventuele toekomstige levodopa-inhalatoren zullen de plaats van deze middelen in de rescuebehandeling van OFF-episodes bij de ziekte van Parkinson sterk bepalen.

REFERENTIES

1. Contin M, Martinelli P. Pharmacokinetics of levodopa. *J Neurol* 2010;257(Suppl 2):253-61.
2. Abbott A. Levodopa: The story so far. *Nature* 2010;466(7310 Suppl):S6-7.
3. Chou KL, Stacy M, Simuni T, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord* 2018;51:9-16.
4. Tanner CM. Exploring the clinical burden of off periods in Parkinson disease. *Am J Manag Care* 2020;26:S255-64.
5. Stocchi F, Antonini A, Barone P, et al. Early detection of wearing off in Parkinson disease: The DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:204-11.
6. Olanow CW, Poewe W, Rascol O, et al. From OFF to ON - treating OFF episodes in Parkinson's Disease. *US Neurol* 2020;16(Suppl 1):2-10.
7. Thach A, Jones E, Pappert E, et al. Real-world assessment of the impact of "OFF" episodes on health-related quality of life among patients with Parkinson's disease in the United States. *BMC Neurol* 2021;21:46.
8. Fröhlich E, Mercuri A, Wu S, et al. Measurements of deposition, lung surface area and lung fluid for simulation of inhaled compounds. *Front Pharmacol* 2016;7:181.
9. Rabinowitz JD, Lloyd PM, Munzar P, et al. Ultra-fast absorption of amorphous pure drug aerosols via deep lung inhalation. *J Pharm Sci* 2006;95:2438-51.
10. Luinstra M, Rutgers AW, Dijkstra H, et al. Can patients with Parkinson's disease use dry powder inhalers during off periods? *PLoS One* 2015;10:e0132714.
11. Luinstra M, Isufi V, de Jong L, et al. Learning from Parkinson's patients: Usability of the Cyclops dry powder inhaler. *Int J Pharm* 2019;567:118493.
12. Inbrija Prices, Coupons & Patient Assistance Programs. Te raadplegen op: www.drugs.com/price-guide/inbrija (bekeken op 17 juni 2021).
13. Lipp MM, Batycky R, Moore J, et al. Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2016;8:360ra136.
14. Safirstein BE, Ellenbogen A, Zhao P, et al. Pharmacokinetics of inhaled levodopa administered with oral carbidopa in the fed state in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2020;42:1034-46.
15. European Medicines Agency. CHMP Assessment report Inbrija. 2019.
16. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, 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.
17. Grosset DG, Dhali R, Gurevich T, et al. Inhaled levodopa in Parkinson's disease patients with OFF periods: A randomized 12-month pulmonary safety study. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;71:4-10.
18. Luinstra M, Rutgers W, van Laar T, et al. Pharmacokinetics and tolerability of inhaled levodopa from a new dry-powder inhaler in patients with Parkinson's disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2019;10:2040622319857617.
19. Jansson Y, Eriksson B, Johnels B. Dispersible levodopa has a fast and more reproducible onset of action than the conventional preparation in Parkinson's disease. A study with optoelectronic movement analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 1998;4:201-6.