

Eine offene, beobachtende Studie

# Therapie des Morbus Parkinson mit retardiertem Levodopa/Carbidopa



Thomas Müller

Thomas Müller<sup>1</sup>, Martin Kungel<sup>2</sup>, Petra Rink<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologische Universitätsklinik im St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

<sup>2</sup> Bristol-Myers Squibb, München

psychoneuro 2003; 29 (10): 462–468

*Retardiertes Levodopa/Carbidopa wird meist zur Vermeidung von nächtlichen Akinesen bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson abends eingesetzt. Ziel dieser offenen beobachtenden Studie mit 338 Parkinson-Patienten war, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit während eines zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes zu dokumentieren. Die tägliche Dosis von retardiertem Levodopa/Carbidopa (Nacom® retard) wurde bis zum Ende der Studie entsprechend der Fachinformation auf 372 mg gesteigert. Darunter besserten sich signifikant Akinese, Rigor, Tremor, sowie Ausprägung von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen. Die Verträglichkeit war gut, Nebenwirkungen traten nur bei zwei Patienten auf. Diese offene Studie zeigt, dass durch Erhöhung bzw. Titrierung des retardierten Levodopa-Präparats eine verbesserte Einstellung der Symptome nahezu ohne ernsthafte, die Lebensqualität beeinträchtigende Nebenwirkungen erreicht werden kann. Auch kann eine Verbesserung von Fluktuationen und Dyskinesien kurzfristig erzielt werden.*

Levodopa, die Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin, ist eine physiologische Aminosäure, die im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirn-Schranke mittels eines aktiven Aminosäure-Transport-Mechanismus gut überwinden kann (1, 2). Nach Einführung der Kombination von Levodopa mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Benserazid/Carbidopa) gilt dieses Behandlungsprinzip nach wie vor als die effektivste und verträglichste Antiparkinson-Therapie (2, 3).

Bei ca. 80 bis 90% aller Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom findet sich im Frühstadium der Erkrankung sowie in der Diagnostik eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik nach Behandlung mit Levodopa-Präparaten (3, 4). Da die Frage nach möglichen schäd-

lichen Effekten von Levodopa auf die Progression der Erkrankung seit Beginn dieser Behandlung kontrovers diskutiert wird, soll die Therapie mit Levodopa heute oft soweit als möglich herausgezögert werden (3, 5–8). Früher oder später benötigen die meisten Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson aber doch Levodopa, um eine optimale Einstellung des motorischen Defizits zu erreichen.

Die ersten Levodopa-Langzeitstudien zeigten, dass Levodopa zu einer Verlängerung der Lebenserwartung um ca. fünf bis sieben Jahre bei Parkinson-Patienten führte. Darüber hinaus verbesserte Levodopa insbesondere die motorische Leistungsfähigkeit und förderte dadurch die soziale und insbesondere die berufliche Integration (1, 3, 9–11). Die

Progredienz des Krankheitsprozesses konnte jedoch nicht verzögert werden, sodass nach drei bis fünf Jahren einer Levodopa-Monotherapie die Mehrzahl der so behandelten Patienten wieder den ursprünglichen Grad der motorischen Behinderung erreichten. Die ersten drei bis fünf Jahre der unproblematischen Levodopa-Behandlung des Morbus Parkinson in der medikamentösen Einstellung der Patienten werden als „Honeymoon-Phase“ bezeichnet (1, 9–11).

Mit der Zeit kristallisierte es sich heraus, dass in zunehmendem Maße Wirkungsschwankungen im Tagesverlauf, Fluktuationen und Hyperkinesen (Überbewegungen) auftraten. Fluktuationen werden abhängig von ihrem Auftreten in Bezug zur Medikamenteneinnahme in zwei Gruppen eingeteilt. Wenn diese vorhersehbar sind, besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Levodopa-Einnahme und dem Auftreten der motorischen Schwankungen. Veränderungen der zentralen Pharmakodynamik bzw. -kinetik sind neben peripheren Mechanismen hier vermutlich bedeutsam. Plötzliche Wirkungsschwankungen ohne erkennbare Beziehung zur Levodopa-Gabe werden als unvorhersehbare Fluktuationen bezeichnet. Häufig ist selbst durch eine intensive

Untersuchung von Medikationsformen, Mahlzeiten und Magen-Darm-Störungen keine Erklärung für diese motorischen Komplikationen zu finden (12–16).

Nächtliche bzw. frühmorgendliche oder nachmittags auftretenden akinetische Phasen sind oft die ersten Anzeichen der Manifestation von Fluktuationen. Daher sind gleichmäßigere Levodopa-Plasmaspiegel mit einer dadurch vermutlich bedingten kontinuierlichen Synthese von Dopamin im Gehirn sinnvoll. So reduzierte kontinuierliche Gabe mit intrajejunalen Levodopa-Infusionen bei Patienten mit schwersten Fluktuationen der Motorik diese Bewegungsschwankungen (17–20). Deshalb wurden zur Vermeidung von Fluktuationen entsprechend dem Leitsatz weg von der pulsatilen hin zur tonischen, physiologischen Stimulation der postsynaptischen, dopaminergen Rezeptoren Substanzen entwickelt, die eine kontinuierlichere, länger anhaltende Erregung postsynaptischer Rezeptoren fördern. Das dieses Therapieprinzip einer kontinuierlichen, postsynaptischen dopaminergen Rezeptorstimulation insbesondere das Auftreten von Fluktuationen verzögert, konnte durch mehrere Studien gut dokumentiert werden (3, 21, 22).

Neben der Entwicklung von Dopaminagonisten versuchte man nach Einführung der Kombination von Levodopa mit Decarboxylasehemmern, auch die Retardierung, d.h. die verzögerte gastrointestinale Freisetzung von Levodopa als Therapieansatz zu etablieren, da früher oder später die Hinzugabe von Levodopa zu einer Dopaminagonistengabe klinisch meist notwendig ist (23–25). Der Einsatz von retardierten Levodopa-Formulierungen in äquivalenten Dosen zu den üblichen Levodopa-Standardpräparaten führte zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Dies ist auf die geringere Bioverfügbarkeit der Präparate mit verzögerter Levodopa-Freisetzung im Vergleich zu den normalen Levodopa-Formulierungen zurückzuführen, was sich auch klinisch durch eine entsprechende Verschlechterung der Motorik widerspiegelt. Ursache hierfür

ist, dass durch die retardierten Präparate die Absorption und konsekutiv die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Levodopa-Konzentration verlangsamt ist und auch niedrigere maximale Levodopa-Plasmaspiegel im Vergleich zu den Standardpräparaten erreicht werden (23–25).

Deshalb setzte man dann in kontrollierten und in offenen Studien retardierte Levodopa-Präparate oft in höheren oralen Dosen ein, um eine äquivalente Einstellung der Motorik zu erreichen. Heutzutage wird die Kombination von retardierten Levodopa- und Standardpräparaten bei nächtlicher und frühmorgendlicher Akinese sowie bei Patienten mit wearing-off-Phänomenen, insbesondere mit geringgradig ausgeprägten und gut abgrenzbaren Fluktuationen, als vorteilhaft angesehen. Deshalb haben sich retardierte Levodopa-Präparate in der abendlichen Gabe durchgesetzt, obwohl für diese Indikationen nur begrenzt gut dokumentierte, kontrollierte Studienergebnisse vorliegen (15, 24, 26–29).

Ziel dieser offenen, beobachtenden Studie war, die Sicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Levodopa/Carbidopa (Nacom® retard) in retardierter Form zu dokumentieren, Art und Häufigkeit beobachteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erfassen und die therapeutische Wirksamkeit anhand der Ausprägung der motorischen Leitsymptome, Akinese, Rigor und Tremor sowie der Intensität von Fluktuationen der Beweglichkeit und Dyskinesien während eines zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes darzustellen.

#### ■ Patienten, Design, Methoden

##### Patienten

In diese multizentrische Anwendungsbeobachtung wurden 338 zuvor behandelte Patienten im Hoehn und Yahr Stadium I–IV eingeschlossen (männlich: 181, weiblich: 144, keine Angaben: 13, Durchschnittsalter:  $69,65 \pm 10,04$  (SD), Minimum 66,7, Maximum 91,58 Jahre, Dauer der Erkrankung:  $5,97 \pm 4,65$  Jahre, Minimum 0, Maximum 32 Jahre). 281 Patienten nahmen vorher ein Levodopa-Präparat ein, wobei 47 be-

reits auf eine retardierte Levodopa-Formulierung eingestellt waren.

Zusätzlich eingesetzte Parkinsonmedikamente in dieser offenen Studie waren Dopaminagonisten (N = 177), COMT-Hemmer (N = 36), NMDA-Antagonisten (N = 71), MAO-B-Hemmer (N = 20), Anticholinergika (N = 12). Sechs Patienten beendeten diese offene Studie nicht.

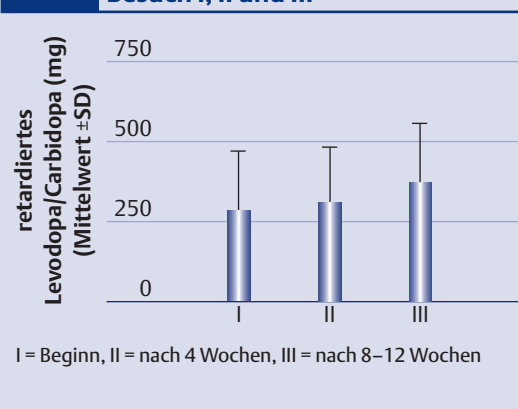
#### Design

Die Patienten wurden nach individueller Entscheidung des Arztes, entsprechend der Fachinformation auf retardiertes Levodopa/Carbidopa überwiegend im Verhältnis 1:1 umgestellt, neu zusätzlich damit behandelt (N = 57), oder es wurde additiv dieses Präparat hinzugegeben. Tremor, Rigor, Akinese, Dyskinesien und motorische Fluktuationen wurden anhand einer Skala (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark) beurteilt. Nach vier und nach acht bis zwölf Wochen wurde die medikamentöse Parkinsontherapie erneut überprüft. Nebenwirkungen wurden über das gesetzlich vorgegebene Formular „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ erfasst, welches im Beobachtungsplan enthalten war.

#### Statistik

Mittels ANOVA wurden die Dosierungen von retardiertem Levodopa/Carbidopa, und die Ausprägung der erfassten klinischen Symptome während der drei Beobachtungszeitpunkte (I, II, III) verglichen. Zur post hoc Analyse wurde der Tukeys HSD Test eingesetzt.

**Abb. 1** Levodopa/Carbidopa-Dosis bei Besuch I, II und III



**Ergebnisse**

Die tägliche Dosis von retardiertem Levodopa/Carbidopa wurde bis zum Ende der Studie signifikant ( $F = 118,9$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p$  (I vs II, I vs. III)  $< 0,0001$ ,  $p$  (II vs. III) = n.s. Abb. 1) gesteigert. Darunter besserten sich

signifikant Akinese ( $F = 231,1$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p$  (I vs. II, I vs. III, II vs. III)  $< 0,0001$ , Abb. 2), Rigor ( $F = 240,7$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p$  (I vs. II, I vs. III, II vs. III)  $< 0,0001$ , Abb. 3), und Tremor ( $F = 147,9$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p$  (I vs. II, I vs. III, II vs. III)  $< 0,0001$ , Abb. 4), sowie Dyskinesien ( $F = 79,1$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p$  (I vs. II, I vs. III, II vs. III)  $< 0,0001$ , Abb. 5) und Ausprägung der motorischen Fluktuationen ( $F = 224,7$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p$  (I vs. II, I vs. III, II vs. III)  $< 0,0001$ , Abb. 6).

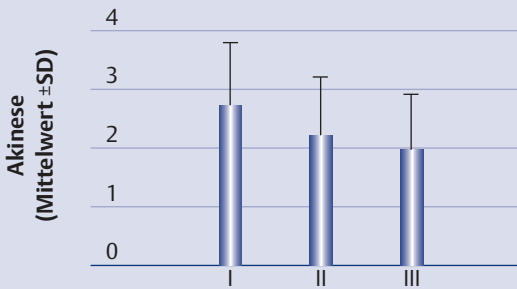
Die Verträglichkeit war gut, arzneimittelinduzierte Nebenwirkungen traten nur bei zwei Patienten auf (Übelkeit, Kollaps). Ein Patient verstarb, ohne dass dies als Kausalzusammenhang zur Studienmedikation gewertet wurde.

zen verzichtet wird, und, insbesondere bei älteren Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Stadium, eine Kombinationstherapie mit Dopaminagonisten nicht durchgeführt wird (31). Diese beobachtende Studie mit ihren als nicht optimiert anzusehenden, validierten und standardisierten Messinstrumenten beschreibt auch einen positiven Effekt auf die Intensität von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen, die hinsichtlich ihres Subtyps nicht weiter klassifiziert wurden.

Dies kann neben der symptomatischen Levodopa-Substitution auch eine Folge der verzögerten, kontinuierlicheren Wirkstofffreisetzung von Levodopa über einen längeren Zeitraum mit daraus resultierenden, geringer ausgeprägten Schwankungen der Levodopa-Plasmaspiegel sein (15, 28). Entsprechende 12 bzw. 24 Stunden durchgeführte Levodopa-Plasmaspiegelprofile zeigten nach Gabe von retardierten Levodopa-Präparaten gleichmäßigere Levodopa-Plasmakonzentrationen im Gegensatz zu denen nach Einnahme von Standardformulierungen (15, 28, 35, 36). Allerdings wiesen bisherige Langzeitstudien, die normale und retardierte Levodopa-Formulierungen hinsichtlich der Manifestation von Fluktuationen und Dyskinesien bei zuvor unbehandelten Parkinsonpatienten verglichen, keine signifikanten Unterschiede fünf Jahre nach Ersteinstellung auf Levodopa auf (37, 38).

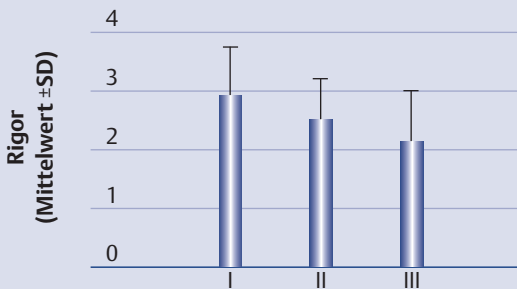
In der einen Untersuchung entwickelten 22% der Studienteilnehmer Fluktuationen oder Dyskinesien, wobei sehr strenge Kriterien mit 20% Off-Zeit oder 10% On-Zeit mit Hyperkinesen erfüllt werden mussten. In dieser Studie erhielten die Patienten durchschnittlich 728 mg retardiertes Levodopa/Carbidopa oder 510 mg der Standardformulierung (38). Eine ähnliche Untersuchung mit retardierten Levodopa/Benserazid-Präparaten fand ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Manifestation von motorischen Komplikationen. Es ist fraglich, ob in diesen beiden, in dieser Form einzigartigen Langzeitstudien das postulierte Konzept der kontinuierlichen Stimula-

**Abb. 2 Bewertung der Akinese bei Besuch I, II und III**



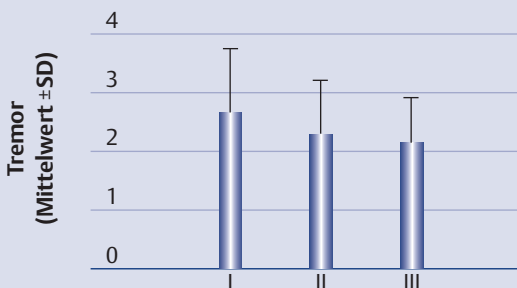
0: nicht vorhanden, 1: leicht, 2: mäßig, 3: stark, 4: sehr stark  
I = Beginn, II = nach 4 Wochen, III = nach 8–12 Wochen

**Abb. 3 Bewertung des Rigors bei Besuch I, II und III**



0: nicht vorhanden, 1: leicht, 2: mäßig, 3: stark, 4: sehr stark  
I = Beginn, II = nach 4 Wochen, III = nach 8–12 Wochen

**Abb. 4 Bewertung des Tremors bei Besuch I, II und III**



0: nicht vorhanden, 1: leicht, 2: mäßig, 3: stark, 4: sehr stark  
I = Beginn, II = nach 4 Wochen, III = nach 8–12 Wochen

**Diskussion**

Diese offene Studie zeigt, dass durch Erhöhung bzw. Titrierung der dopaminergen Substitutionstherapie mit einem retardierten Levodopa-Präparat eine verbesserte Einstellung der Symptome des Morbus Parkinson nahezu ohne ernsthafte, die Lebensqualität beeinträchtigende Nebenwirkungen erreicht werden kann. Der auch hier zu verifizierende positive Effekt auf die motorischen Kardinalsymptome der Parkinsonkrankheit und die Zusammensetzung der durchgeführten medikamentösen Therapie lassen vermuten, dass eine optimale Einstellung der Parkinsonpatienten unter dem Eindruck des Kostendrucks im Gesundheitswesen zurzeit nur bedingt erreicht werden kann und dass langfristige Aspekte der Parkinsontherapie, wie z.B. Gabe von teuren Dopaminagonisten zur Hinauszögern von motorischen Levodopa assoziierten Langzeitkomplikationen teilweise weniger berücksichtigt werden, obwohl bekannt ist, dass gesamtwirtschaftlich die Kosten für Patienten mit Fluktuationen höher sind als ohne (30–34).

Somit spiegelt diese offene Studie auch die reale Welt der medikamentösen Parkinsontherapie wieder, in der überwiegend Levodopa gegeben wird, auf die Krankheitsprogression vermutlich inhibierenden oder modulierenden Substan-

tion richtig überprüft wurde, nachdem die retardierten Präparate teilweise nur zweimal am Tag appliziert wurden, der Beobachtungszeitraum nur bei fünf Jahren lag und die Erfassung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien im Vergleich zu den späteren Dopaminagonistenstudien teilweise nicht sehr detailliert war (3, 22, 37–41).

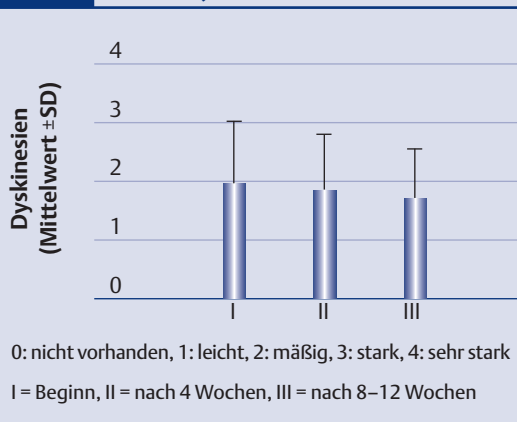
Andere zum Teil kleinere Studien betonen eine gewisse Effizienz von retardierten Levodopa-Formulierungen in der Therapie der motorischen Langzeitkomplikationen von Levodopa. Dies kommt auch teilweise in dieser offenen beobachtenden Studie zum Ausdruck (42–46).

Zusammengefasst zeigt diese offene beobachtende Studie einerseits die Effizienz der Levodopa-Gabe in retardierter Form auf die motorischen Kardinalsymptome der Parkinsonkrankheit und weist andererseits darauf hin, dass durch additive Gabe dieser Präparate eine Verbesserung von Fluktuationen und Dyskinesien kurzfristig nebenwirkungsarm zu erzielen ist.

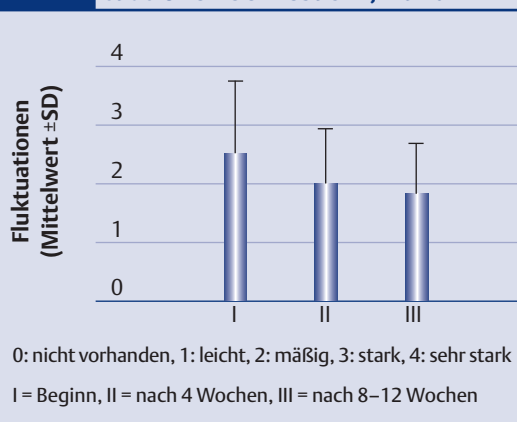
### Summary

*Sustained release levodopa/carbidopa formulations are mostly administered for the treatment for nocturnal akinetic episodes in patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) in the evening. Objectives of this 12 week open observational trial on controlled release levodopa/carbidopa preparations (Nacom® retard) were, to demonstrate their safety, tolerability and efficacy in 338 previously treated PD patients. Daily dosage of sustained release levodopa/carbidopa was elevated to 372mg during the study interval. Akinesia, rigidity, tremor, intensity of fluctuations and dyskinesias significantly improved. The tolerability was good, only two adverse events appeared. This open observational trial shows, that elevation and/or titration of sustained release levodopa/carbidopa prepara-*

**Abb. 5** Bewertung der Dyskinesien bei Besuch I, II und III



**Abb. 6** Bewertung der motorischen Fluktuationen bei Besuch I, II und III



*tion induces reduction of PD symptoms and motor complications without additional appearance essentially quality of life reducing, concomitant side effects in the short-term.*

### Keywords:

parkinson – dopa – nacom – sinemet

### Literatur

- Cotzias GC, Duby S, Ginos JZ, Steck A, Papavasiliou PS. Dopamine analogues for studies of parkinsonism. *N Engl J Med* 1970; 283: 1289
- Wajsbort J, Dorner A, Wajsbort E. A comparative clinical investigation of the therapeutic effect of levodopa alone and in combination with a decarboxylase inhibitor (carbidopa) in cases of Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 1978; 5: 695–708
- Müller T. Dopaminergic substitution in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1393–403
- Müller T, Benz S, Bornke C, Russ H, Przuntek H. Repeated rating improves value of diagnostic dopaminergic challenge tests

in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2003; 110: 603–9

- Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology* 1998; 50: 858–63
- Agid Y, Chase T, Marsden D. Adverse reactions to levodopa: drug toxicity or progression of disease? *Lancet* 1998; 351: 851–2
- Fahn S. Controversies in the therapy of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1996; 69: 477–86
- Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology* 1996; 47: S184–S195
- Lees AJ. L-dopa treatment and Parkinson's disease. *Q J Med* 1986; 59: 535–47
- Pfeiffer R. Optimization of levodopa therapy. *Neurology* 1992; 42: 39–43
- Quinn N. Drug treatment of Parkinson's disease. *BMJ* 1995; 310: 575–9
- Melamed E, Hefti F. Altered pharmacokinetics of L-dopa metabolism. *Neurology* 1985; 35: 939–41
- Murata M, Kanazawa I. Effects of chronic levodopa therapy on dopa pharmacokinetics. *Eur Neurol* 1997; 38 Suppl 2: 50–5
- Robertson DR, Renwick AG, Wood ND, Cross N, Macklin BS, Fleming JS et al. The influence of levodopa on gastric emptying in man. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 47–53
- Yeh KC, August TF, Bush DF, Lasseter KC, Musson DG, Schwartz S et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology* 1989; 25–38
- Gerlach M, Kuhn W, Müller T, Klotz P, Przuntek H. Sustained-release of levodopa: single dose study of a new formulation. *J Neural Transm Gen Sect* 1996; 103: 717–27
- Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, Stern GM, Allen JG. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 429–36
- Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, Rothfield K, Lichter D, Miller C et al. Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988; 23: 589–95
- Kurth MC. Using liquid levodopa in the treatment of Parkinson's disease. A practical guide. *Drugs Aging* 1997; 10: 332–40
- Pappert EJ, Goetz CG, Niederman F, Ling ZD, Stebbins GT, Carvey PM. Liquid levodopa/carbidopa produces significant improvement in motor function without dyskinesia exacerbation. *Neurology* 1996; 47: 1493–5
- Przuntek H, Welzel D, Gerlach M, Blumner E, Danielczyk W, Kaiser HJ et al. Early institution of bromocriptine in Parkinson's disease inhibits the emergence of levodopa-associated motor side effects. Long-term results of the PRADO study. *J Neural Transm Gen Sect* 1996; 103: 699–715
- Rascol O, Brooks DJ, Kocczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year

- study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484–91
23. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Clinical and pharmacokinetic observations with Madopar HBS in hospitalized patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. *Eur Neurol* 1987; 27 Suppl 1: 93–7
  24. Rondot P, Ziegler M, Aymard N, Teinturier A. Effect of controlled-release carbidopa/levodopa on motor performance in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 74–7
  25. Sage JI, Mark MH. Pharmacokinetics of continuous-release carbidopa/levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 Suppl 2: S1–S6
  26. LeWitt PA. Clinical studies with and pharmacokinetic considerations of sustained-release levodopa. *Neurology* 1992; 42: 29–32
  27. MacMahon DG, Sachdev D, Boddie HG, Ellis CJ, Kendal BR, Blackburn NA. A comparison of the effects of controlled-release levodopa (Madopar CR) with conventional levodopa in late Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 220–3
  28. Malcolm SL, Allen JG, Bird H, Quinn NP, Marion MH, Marsden CD et al. Single-dose pharmacokinetics of Madopar HBS in patients and effect of food and antacid on the absorption of Madopar HBS in volunteers. *Eur Neurol* 1987; 27 Suppl 1: 28–35
  29. Stocchi F, Quinn NP, Barbato L, Patsalos PN, O'Connell MT, Ruggieri S et al. Comparison between a fast and a slow release preparation of levodopa and a combination of the two: a clinical and pharmacokinetic study. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 38–44
  30. Scheife RT, Schumock GT, Burstein A, Gottwald MD, Luer MS. Impact of Parkinson's disease and its pharmacologic treatment on quality of life and economic outcomes. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 953–62
  31. Clarke CE. Medical management of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 Suppl 1: i22–i27
  32. Maurel F, Lilliu H, Le Pen C. [Social and economic cost of L-Dopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157: 507–14
  33. Singer E. Social costs of Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1973; 26: 243–54
  34. Stamm T, Spycher S, Engfer A, Fahrenkrug E. Krankheitskosten des Morbus Parkinson in Deutschland. *Psycho* 1996; 22: 212–28
  35. Cedarbaum JM, Kutt H, McDowell FH. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Sinemet CR (50/200) and standard Sinemet (25/100). *Neurology* 1989; 39: 38–44
  36. Manyam BV, Hare TA, Robbs R, Cubberley VB. Evaluation of equivalent efficacy of sinemet and sinemet CR in patients with Parkinson's disease applying levodopa dosage conversion formula. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 33–9
  37. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997; 37: 23–7
  38. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilladeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology* 1999; 53: 1012–9
  39. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000; 284: 1931–8
  40. Przuntek H, Welzel D, Gerlach M, Blumner E, Danielczyk W, Kaiser HJ et al. Early institution of bromocriptine in Parkinson's disease inhibits the emergence of levodopa-associated motor side effects. Long-term results of the PRADO study. *J Neural Transm Gen Sect* 1996; 103: 699–715
  41. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55 Suppl 1: 23–30
  42. Cedarbaum JM, Breck L, Kutt H, McDowell FH. Controlled-release levodopa/carbidopa. I. Sinemet CR3 treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 233–41
  43. Chouza C, Aljanati R, Caamano JL, De Medina O, Scaramelli A, Buzo R et al. Long-term treatment with Madopar HBS in parkinsonians with fluctuations. *Adv Neurol* 1990; 53: 519–26
  44. Deleu D, Jacques M, Michotte Y, Ebinger G. Controlled-release carbidopa/levodopa (CR) in parkinsonian patients with response fluctuations on standard levodopa treatment: clinical and pharmacokinetic observations. *Neurology* 1989; 39: 88–92
  45. Jankovic J, Schwartz K, Vander LC. Comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet: double blind and long-term open trial in parkinsonian patients with fluctuations. *Mov Disord* 1989; 4: 303–9
  46. Pezzoli G, Tesi S, Ferrante C, Cossutta E, Zecchinelli A, Scarlato G. Madopar HBS in fluctuating parkinsonian patients: two-year treatment. *Mov Disord* 1988; 3: 37–45

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Thomas Müller  
Neurologische Universitätsklinik  
im St. Josef-Hospital  
Ruhr-Universität Bochum  
Gudrunstr. 56  
44791 Bochum  
Germany  
email:  
thomas.mueller@ruhr-uni-bochum.de