

Onvoldoende therapietrouw bij ziekte van Parkinson

Marjolein B. Aerts, Martijn van der Eijk, Kees Kramers en Bastiaan R. Bloem

- Therapietrouw bij inname van medicatie is doorgaans gebrekkig, zeker bij patiënten met complexe polyfarmacie. Dit generieke probleem wordt in dit artikel beschreven voor de ziekte van Parkinson (ZvP).
- Men zou kunnen denken dat patiënten met de ZvP een relatief goede therapietrouw hebben, omdat het overslaan van een dosering vaak direct tot toename van de ziekteverschijnselen leidt. Onderzoek laat echter zien dat ook bij deze populatie sprake is van een matige therapietrouw.
- Gebrekkige therapietrouw is bij de ZvP ongewenst omdat continuïteit bij de inname van de medicatie essentieel is voor het bereiken van een optimaal behandel-effect.
- Mogelijkheden om de therapietrouw te verbeteren zijn farmacotherapeutische aanpassingen en gedragsinterventies. Moderne communicatiemiddelen (sms-alerts) en intelligente medicijn-doosjes kunnen een bijdrage leveren, maar de meerwaarde van dergelijke interventies is nog niet wetenschappelijk onderzocht.

Therapeutische voorschriften van artsen worden niet altijd opgevolgd door patiënten. De mate waarin dat wel gebeurt – therapietrouw – bepaalt in belangrijke mate het effect van deze interventies. Bij chronische aandoeningen bedraagt de therapietrouw echter gemiddeld slechts 50%.¹ Een chronische ziekte die in dit verband nog weinig aandacht heeft gekregen is de ziekte van Parkinson (ZvP).

In dit artikel laten wij zien dat ook bij de ZvP regelmatig sprake is van suboptimale therapietrouw, met alle gevolgen van dien. Bovendien besteden wij aandacht aan mogelijkheden om de therapietrouw te verbeteren bij patiënten met de ZvP. Tenslotte plaatsen wij deze bevindingen in een breder perspectief, omdat de ervaringen die zijn opgedaan bij de ZvP mogelijk ook relevantie hebben voor het optimaliseren van de behandeling van andere chronische aandoeningen met complexe polyfarmacie.

LITERATUURGEGEVENS

Een literatuursearch met zoektermen ‘adherence’ OR ‘compliance’ AND ‘Parkinson’s Disease’ leverde 159 artikelen op, waarvan 15 relevante: 2 reviewartikelen, 12 observationele artikelen en slechts 1 trial naar het effect van communicatie op therapietrouw specifiek voor patiënten met de ZvP (figuur 1).²

Suboptimale therapietrouw wordt in deze studies gedefinieerd als opvolging van minder dan 80% van het totale medicatievoorschrift. De gerapporteerde frequentie van suboptimale therapietrouw varieert in deze onderzoeken van 10-60%.³⁻¹⁴ Eén studie – de enige met een looptijd van meer dan 1 jaar – vindt zelfs een suboptimale therapietrouw bij 70% van de patiënten.⁹ Bij de ZvP is echter niet

*Universitair Medisch Centrum
St. Radboud, Nijmegen.*

*Afd. Neurologie, Donders Institute for Brain,
Cognition and Behaviour, Nijmegen:*

*drs. M.B. Aerts, neuroloog in opleiding;
prof.dr. B.R. Bloem, neuroloog.*

*Afd. Medische Psychologie: M. van der Eijk M.Sc,
bewegingswetenschapper.*

*Afd. Farmacologie-Toxicologie:
dr. K. Kramers, internist*

*Contactpersoon: prof.dr. B.R. Bloem
(b.bloem@neuro.umcn.nl).*

alleen de totale medicatie-inname belangrijk; ook het naleven van een correcte tijdsspanne tussen de ingenomen doses is essentieel voor een optimaal therapeutisch effect. Wanneer dit aspect ook wordt meegenomen in de berekeningen van de eerder genoemde studies verdubbelt de frequentie van suboptimale therapietrouw.^{5,7}

FACTOREN DIE THERAPIETROUW BEÏNVLOEDEN

Verskillende factoren hebben invloed op de therapietrouw (tabel 1). Sommige factoren zijn van belang voor vrijwel alle patiënten met een chronische ziekte, terwijl andere factoren specifiek zijn voor patiënten met de ZvP.

OVEREENKOMSTEN MET ANDERE CHRONISCHE ZIEKTEN

De complexiteit van het medicatievoorschrift is bijvoorbeeld een belangrijke factor. Een meta-analyse van studies uitgevoerd bij verschillende chronische aandoeningen toont aan dat complexe medicatievoorschriften leiden tot verminderde therapietrouw.¹ De ZvP is bij uitstek een ziekte waarbij patiënten te maken krijgen met complexe medicatievoorschriften en ingewikkelde polyfarmacie, vooral in de gevorderde stadia.^{4,6,7} Veel patiënten gebruiken uiteindelijk een combinatie van lang- en

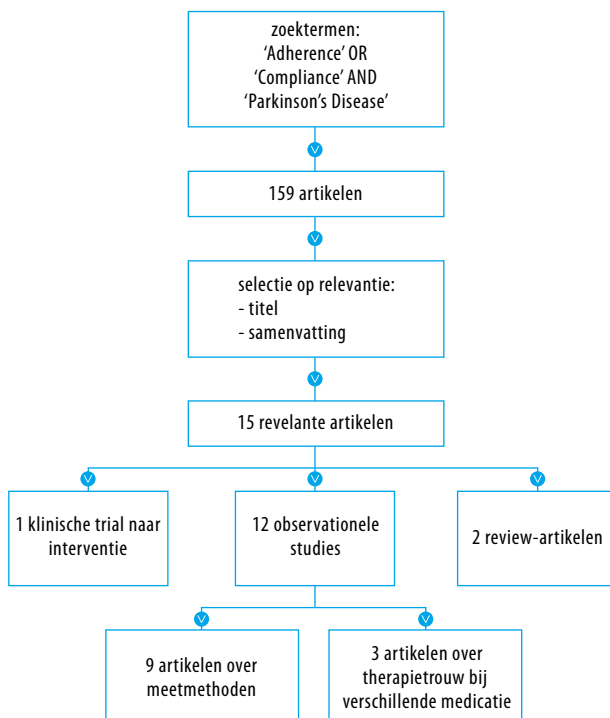
kortwerkende dopaminepreparaten, dopamineagonisten, een catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmer, een monoamineoxydase (MAO)-B-remmer en soms anticholinergica. Deze medicatie moet tot soms wel 8 à 10 keer per dag worden ingenomen, vaak in steeds wisselende dosering en samenstelling. Daarnaast gebruiken veel parkinsonpatiënten antidepressiva, een cholinesteraseremmer (in het geval van cognitieve achteruitgang) of een atypisch antipsychoticum (voor hallucinaties of wanen).^{15,16} Ook wordt vaak medicatie gegeven om de complicaties van de ziekte te bestrijden, zoals obstipatie, slaapproblemen en osteoporose.¹⁵ Ten slotte gebruiken veel oudere patiënten, waaronder patiënten met de ZvP, ook additionele medicatie vanwege comorbiditeit.

Medicatieontrouw is bij vrijwel iedere chronische ziekte geheel of gedeeltelijk een bewuste keuze van de patiënt, die wordt ingegeven door bijvoorbeeld de angst voor bijwerkingen van de therapie. Daarnaast spelen de opvattingen van de patiënt over de ziekte en de medicatie een belangrijke rol. Bij de ZvP heerst bijvoorbeeld de hardnekkige misvatting dat het effect van medicatie slechts enkele jaren aanhoudt, en daarom het beste 'voor later bewaard kan blijven'. In werkelijkheid heeft dit uitdoofeffect waarschijnlijk ook voor een groot deel te maken met het stadium van de ziekte, en blijkt het uitstellen van de medicatie geen wezenlijke winst op de lange termijn op te leveren.¹⁷

VERSCHILLEN MET ANDERE CHRONISCHE ZIEKTEN

Bij chronische ziekten spelen ziektespecifieke aspecten een belangrijke rol bij de therapietrouw, zo ook bij de ZvP. Deze ziektespecifieke aspecten worden deels veroorzaakt doordat het dopaminerge systeem – dat bij de ZvP verstoord is – zeer uiteenlopende functies heeft. Patiënten met de ZvP hebben, naast de bekende motorische klachten, veelal direct bij presentatie reeds problemen op vele andere non-motorische vlakken, zoals stemmingsstoornissen, gastro-intestinale en cognitieve problemen. Deze problemen vormen een belangrijke ziektespecifieke oorzaak voor suboptimale therapietrouw.

Een voorbeeld is het vergeten van de medicatie.⁵ Dit geldt uiteraard voor alle patiënten met een chronische ziekte. Maar de depressie en de cognitieve stoornissen, die beide veel voorkomen bij de ZvP, dragen extra bij aan de specifiek verminderde therapietrouw.^{1,7,8,18} Bovendien vergroten de vele non-motorische verschijnselen het risico op bijwerkingen bij de ZvP. Ten slotte zorgen de specifieke effecten, doseringsschema's en complicaties van de anti-parkinsonbehandeling voor additionele problemen. Vooral de complexe medicatieschema's zijn berucht. Waar bij veel andere chronische ziekten de patiënt een groot gedeelte van de medicijnen tegelijk kan innemen



FIGUUR Stroomdiagram van een literatuurzoektocht naar therapietrouw bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

(en daarmee het aantal momenten van medicatie-inname kan beperken), is voor patiënten met de ZvP juist de spreiding over verschillende tijdstippen essentieel.

Het op de korte termijn ervaren van een gunstig therapeutisch effect is een belangrijke positieve bekrachtiger van therapietrouw.¹⁸ Dit vormt in de regel geen probleem bij de ZvP: patiënten die voor het eerst starten met medicatie – zeker als het levodopa of een dopamineagonist betreft – merken doorgaans binnen enkele weken een duidelijke verbetering van hun toestand. Na het insluipen van dit medicatie-effect ervaren de meeste patiënten in de eerste jaren echter een stabiele reactie op de medicatie gedurende de hele dag. Mogelijk vormt dit een bedreiging voor de therapietrouw. Bovendien kan het gegeven dat goede therapietrouw voor de langetermijnprognose geen verschil maakt ook demotiverend werken.

Specifieke bijwerkingen van dopaminerge middelen zoals hallucinaties, slaapaanvallen, gokverslaving en hyperseksualiteit lijken therapietrouw negatief te beïnvloeden.⁵

Verder in het beloop van de ZvP gaan andere factoren een rol spelen, zoals een achteruitgang van de motorische functies (moeite om de tabletten te pakken, of om ze op te lossen in water) en het optreden van beperkende slikklachten.⁵

GEVOLGEN VAN SUBOPTIMALE THERAPIETROUW

Suboptimale therapietrouw kan grote gevolgen hebben, uiteraard voor de individuele patiënt (in de vorm van onvoldoende behandeling of van complicaties van de ziekte), maar ook voor de samenleving als geheel (bijvoorbeeld financiële consequenties als gevolg van het almaar meer voorschrijven van medicatie).

Bij parkinsonpatiënten die de medicatie niet goed innemen, verbeteren de symptomen onvoldoende. Ook kan een onregelmatige inname van de medicatie leiden tot toename van de responsfluctuaties, dat wil zeggen frequentere en langdurige ‘off’-periodes als patiënten doseringen overslaan, of het optreden van dyskinesieën als patiënten een achterstallige dosis ‘inhalen’. Dit alles kan de behandelend arts er toe verleiden om – ten onrechte – de medicatie verder op te hogen, of te kiezen voor andere medicatie.^{3,4} Op deze wijze dreigt een vicieuze cirkel te ontstaan, want meer medicamenten en complexere medicatieschema’s vormen vervolgens weer een bedreiging van de therapietrouw.

Gebrekkige therapietrouw kan tot een andere specifieke complicatie leiden. Wanneer de dopaminerge medicatie enkele dagen op rij geheel niet wordt ingenomen kan een potentieel levensbedreigend probleem ontstaan: het

TABEL 1 Determinanten van therapietrouw bij patiënten met ziekte van Parkinson, en mogelijke interventies

determinant van therapietrouw	mogelijke interventies	bewijsgrond*
ervaren effecten versus bijwerkingen	optimaliseren ratio effecten-bijwerkingen	C
complex medicatievoorschrift	vereenvoudigen dosering (streef naar dosering 1 dd), herinnering bij inname	A2
polyfarmacie	medicatiesanering	A1
praktische problemen met inname (slikklachten, verminderde handfunctie)	andere toedieningsvormen	A2
patiënt gerelateerde determinant		
geslacht		
opleidingsniveau		
opvattingen over ziekte en gezondheid		
ziekte-inzicht	educatie van de patiënt	A1
vertrouwen in therapie	verbeteren van de arts- patiënt communicatie, betrekken van de patiënt bij beslissingen, delen van verantwoordelijkheid	A2
ziektegerelateerde determinant		
depressie	optimaal behandelen van ziekte en bijkomende symptomen	C
cognitieve stoornissen		
kwaliteit van leven		
ziekteduur		

*Bewijsgrond in de literatuur: A1 = systematische review van minimaal 2 studies die voldoen aan de criteria voor A2; A2 = gerandomiseerde en gecontroleerde klinische trial; B = vergelijkende onderzoeken die niet voldoen aan de criteria voor A2; C = observationeel onderzoek; D = mening van experts.

maligne neurolepticasyndroom.¹⁸ Het abrupt onttrekken van dopaminerge medicatie blijkt dus hetzelfde nadelige gevolg te kunnen hebben als het blokkeren van dopaminereceptoren met neuroleptica. Alhoewel het maligne neurolepticasyndroom zeldzaam is, dient men er wel rekening mee te houden als de toestand van de patiënt na abrupt staken erg verslechtert, want het syndroom kent een hoge morbiditeit en mortaliteit, en specifieke behandelopties zijn voorhanden.

Naast de lichamelijke gevolgen heeft een suboptimale therapietrouw ook financiële consequenties. Een recent artikel toont dat de verminderde therapietrouw bij de ZvP een stijging aan gezondheidszorgkosten van ruim 20% per jaar met zich meebrengt.⁸ Dit is een extra reden om alert te zijn op dit probleem.

INTERVENTIES

Het verbeteren van de therapietrouw bij chronische aandoeningen is een complex proces.^{1,19} Er zijn diverse conventionele interventies mogelijk, zoals het verbeteren van de informatievoorziening, een telefonische follow-up en psychologische interventie. Een meta-analyse liet echter zien dat zelfs een combinatie van deze maatregelen op de lange termijn niet leidt tot een belangrijke verbetering in de therapietrouw.¹ Er wordt daarom naarstig gezocht naar andere, effectievere interventies die gericht aansluiten op de eerder aangegeven oorzaken voor suboptimale medicatie-inname.

HERKENNEN EN ERKENNEN

Een recente klinische les over therapietrouw bij chronische ziekten in het *Tijdschrift* richtte zich met name op het herkennen en erkennen van de ratio achter bewuste therapieontrouw.²⁰ Bovendien gaven de auteurs goede handreikingen om therapietrouw in de praktijk te verbeteren (tabel 2). Hierna richten wij ons op een aantal aanvullende interventies om de therapietrouw te verbeteren; deze staan eveneens in tabel 2, met daarbij ook de bewijsgrond, gebaseerd op onderzoek bij patiënten met chronische ziekten.

FARMACOTHERAPEUTISCHE ONTWIKKELINGEN

Vanuit farmaceutisch perspectief wordt gezocht naar manieren om de therapietrouw te verbeteren, bijvoorbeeld door medicatievoorschriften te vereenvoudigen. Dit geschiedt onder meer door vervaardiging van combinatiepreparaten en preparaten met een vertraagde afgifte, die in staat zijn gereguleerd de werkzame stof af te geven, zodat de medicatie minder frequent gedoseerd hoeft te worden. Van één MAO-B-remmer (rasagiline) en diverse dopamineagonisten (pramipexol, ropinirol, rotigotine) zijn inmiddels dergelijke preparaten beschikbaar.

Een meta-analyse heeft aangetoond dat de therapietrouw verbetert wanneer het medicatievoorschrift eenvoudiger is.¹ Het percentage patiënten dat zich correct aan het voorschrift hield, verbeterde van gemiddeld 51% (SD: 20) bij 4 dd doseren tot 71% (SD: 17) bij 1 dd doseren. Aangevoerd is dat, mits de totale dagdosering vergelijkbaar blijft, geen verschil in effectiviteit zichtbaar is tussen 1 dd doseren en de reguliere doseringen bij de hierboven genoemde preparaten.²¹ Een nadeel van 1 dd doseringen is dat het overslaan van een enkele dosis grotere implicaties heeft dan bij meermaal daags doseren van de medicatie.

Echter, de huidige beschikbare preparaten met 24-uursafgifte zijn vooral dopamineagonisten die, zoals eerder besproken, belangrijke bijwerkingen kennen. Bovendien is de meerderheid van de beschreven studies uitgevoerd met ondersteuning vanuit de farmaceutische industrie, hetgeen de therapietrouw kan hebben bevorderd. Aanvullend onafhankelijk onderzoek is nodig om het effect van deze farmaceutische interventies op de therapietrouw bij de ZvP te evalueren. Bovendien werkt de frequente wisselingen van generieke preparaten door de farmaceutische industrie en door de zorgverzekeraars extra therapieontrouw in de hand.

COMMUNICATIE EN TECHNOLOGISCHE ONTWIKKELINGEN

Goede communicatie tussen arts en patiënt is cruciaal voor het bevorderen van therapietrouw.^{11,17,18,22,23} Echter, deze communicatie vindt niet langer uitsluitend in de

TABEL 2 Aanbevelingen ter bevordering van therapietrouw

aanbevelingen ter bevordering van therapietrouw	bewijsgrond*
licht de patiënt goed voor over de voor- en nadelen van de medicatie	A2
zorg voor reële verwachtingen over het effect en de bijwerkingen	A2
bespreek het belang van therapietrouw	A2
maak de patiënt medeverantwoordelijk voor het welslagen van de therapie	B
zorg voor het eenvoudigste medicatieregime (zoveel mogelijk dosering 1 dd, zoveel mogelijk combinatiepreparaten)	A2
zorg voor laagdrempelig contact, zodat vragen en problemen direct kunnen worden aangepakt	B
herinner de patiënt aan het belang van medicatie-inname	A2

*Bewijsgrond in de literatuur: A1 = systematische review van minimaal 2 studies die voldoen aan de criteria voor A2; A2 = gerandomiseerde en gecontroleerde klinische trial; B = vergelijkende onderzoeken die niet voldoen aan de criteria voor A2; C = observationeel onderzoek; D = mening van experts.

LEERPUNTEN

sprekkamer plaats. Mobiele technologie – en met name ook het internet – heeft geleid tot een nieuwe trend binnen de geneeskunde en de huidige generatie 50-75-jarigen, de leeftijdsgroep waarin de ZvP zich veelal openbaart, weet haar weg op internet steeds beter te vinden. Uit eigen praktische ervaring met deze patiëntengroep, maar ook uit landelijke onderzoeken naar internetgebruik, blijkt dat het internetgebruik onder ouderen snel toeneemt.²⁴ In de toekomst zal het belang en de betrokkenheid van digitale sociale media steeds meer toenemen. Digitale poliklinieken, virtuele coaching en twitter-sprekuren zorgen voor een laagdrempelig contact tussen behandelaars en patiënten, waarbij continue educatie gerealiseerd kan worden en bij problemen direct geïnterveneerd kan worden. De eerste evaluatie van deze interactieve zorg bij andere chronische ziekten – zoals diabetes mellitus – laat positieve effecten zien, zowel op het gebied van ziekte-educatie als op het gebied van therapietrouw.^{21,24} Bovendien wordt de patiënt in de moderne gezondheidszorg ook in staat gesteld het eigen zorgproces mede aan te sturen. Deze patiëntgerichtheid, en met name ook de actieve patiëntparticipatie, hangen direct samen met therapietrouw.²⁵

Een andere recente ontwikkeling is het toepassen van mobiele technologie om realtime het medicatiegebruik van patiënten te monitoren. Inmiddels zijn intelligente medicatiedoosjes voorhanden die niet alleen het openen registreren, maar ook een herinnering in de vorm van een sms-bericht naar de patiënt sturen wanneer het medicatiedoosje niet geopend wordt. Tevens levert deze technologie een grafische weergave van de therapietrouw, zodat de arts bijvoorbeeld maandelijks het medicatiegebruik met de patiënt kan evalueren. Hiermee kan de behandelend arts eventuele suboptimale therapietrouw bespreekbaar maken bij de patiënt. Onderzoek bij andere chronische ziekten laat zien dat patiënten deze manier van herinneren positief waarderen en dat het systeem bijdraagt tot verbeteren van de therapietrouw.^{20,21} Voorwaarde hiervoor is wel dat patiënten met de technologie overweg kunnen. Echter, juist de oudere patiënt heeft vaak moeite om met deze technologie om te gaan, zeker bij cognitieve, auditieve of visuele beperkingen. Bovendien is gebleken dat deze interventies alleen werken als de patiënt daadwerkelijk gemotiveerd is. Ondanks huidige technologische ontwikkelingen blijft

- Bij patiënten met de ziekte van Parkinson valt de therapietrouw tegen.
- Belangrijke risicofactoren van therapieontrouw zijn polyfarmacie, depressie en cognitieve functiestoornissen.
- Preparaten met vertraagde afgifte zijn in opkomst, maar het effect op de therapietrouw is nog weinig onderzocht.
- Implementatie van technologische vernieuwingen, zoals sms-alerts, intelligente medicatiedoosjes en laagdrempelig contact via nieuwe media zijn veelbelovend om ook bij patiënten met de ziekte van Parkinson de therapietrouw te verbeteren.

een goede arts-patiëntcommunicatie dus het belangrijkste wapen in de strijd tegen suboptimale therapietrouw, niet alleen bij patiënten met de ZvP, maar bij iedere chronische ziekte.

CONCLUSIE

Suboptimale therapietrouw bij de ZvP blijkt een onderschat probleem te zijn, met vaak grote klinische implicaties. Belangrijke risicofactoren zijn polyfarmacie, depressie en cognitieve functiestoornissen. Mogelijkheden ter verbetering kunnen gezocht worden in nieuwe farmacotherapeutische interventies en verbeteren van de communicatie door inzetten van nieuwe media. De meerwaarde van dergelijke interventies moet nu wetenschappelijk worden onderzocht. Deze ervaringen kunnen ook betekenis hebben voor het optimaliseren van de therapie bij patiënten met andere chronische aandoeningen met complexe polyfarmacie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: prof.dr. B.R. Bloem werd ondersteund door een NWO-VIDI-subsidie (91776352) en drs. M.B. Aerts door de stichting Internationaal Parkinson Fonds en het Van Alkemade Keuls fonds.

Aanvaard op 6 april 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3031

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD000011.
- 2 Grosset KA, Grosset DG. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2007;7:20.

- 3 Grosset D, European PD. Therapy Compliance Study Group. Therapy adherence issues in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289:115-8.
- 4 Grosset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord.* 2009;24:826-32.
- 5 Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19:513-7.
- 6 Elm JJ, Kamp C, Tilley BC, et al. NINDS NET-PD Investigators and Coordinators. Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: the NET-PD experience. *Mov Disord.* 2007;22:822-7.
- 7 Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:1502-7.
- 8 Davis KL, Edin HM, Allen JK. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: evidence from administrative claims data. *Mov Disord.* 2010;25:474-80.
- 9 Kulkarni AS, Balkrishnan R, Anderson RT, Edin HM, Kirsch J, Stacy MA. Medication adherence and associated outcomes in medicare health maintenance organization-enrolled older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:359-65.
- 10 Tarrants ML, Denarié MF, Castelli-Haley J, Millard J, Zhang D. Drug therapies for Parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:374-83.
- 11 Bainbridge JL, Ruscin JM. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2009;26:145-55.
- 12 Grosset KA, Grosset DG. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2007;7:20.
- 13 Grosset KA, Bone I, Reid JL, Grosset D. Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: a comparison of methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:249-51.
- 14 Delea TE, Thomas SK, Hagiwara M, Mancione L. Adherence with levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa and entacapone as separate tablets in patients with Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1543-52.
- 15 Sarafino EP. Health Psychology, biopsychosocial interactions. Hoboken, NY, USA: John Wiley and sons; 2002. p.295-304.
- 16 Bloem BR, Van Laar T, Keus SH, De Beer H, Poot E, Buskens E, et al. Centrale Werkgroep Multidisciplinaire Richtlijn Parkinson 2006-2009. Multidisciplinaire richtlijn voor de ziekte van Parkinson. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications; 2010.
- 17 Haaxma CA, Van Laar T, Hovestadt A, Bloem BR. Gebruik van levodopa in de vroege stadia van de ziekte van Parkinson. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie.* 2009;110:267-73.
- 18 Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA.* 1985;254:2792-5.
- 19 Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res.* 2007;7:55.
- 20 Klok T, Sulkers EJ, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. Therapietrouw bij chronisch zieken: patiëntgerichte benadering is noodzakelijk. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A420.
- 21 Kaufman N. Internet and information technology use in treatment of diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010;64(Suppl 166):41-6.
- 22 Zolnieriek KB, DiMatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care.* 2009;47:826-34.
- 23 Prins M, Schoen T, Doggen C, van Dijk L, van Dulmen S. Het betrekken van het perspectief van patiënt en voorschrijver bij het verbeteren van de communicatie over geneesmiddelen en therapietrouw. Utrecht: NPCF/ NIVEL;2008.
- 24 Sommerhalder K, Abraham A, Zufferey MC, Barth J, Abel T. Internet information and medical consultations: experiences from patients' and physicians' perspectives. *Patient Educ Couns.* 2009;77:266-71.
- 25 Michie S, Miles J, Weinman J. Patient-centredness in chronic illness: what is it and does it matter? *Patient Educ Couns.* 2003;51:197-206.