

Substitutie van parkinsonmiddelen omgeven met problemen

R. Beekman ^a, P. Vermeulen ^b en A.A. van Dooren ^{b*}

^a Zorgbelang Gelderland, Arnhem.

^b Kenniscentrum Innovatie van Zorgverlening, Hogeschool Utrecht.

* Correspondentie: ad.a.vandooren@gmail.com.

De auteurs danken Menal Ahmad, Fairuz Thawfiq, Zeynep Dincer en Dusan Ilic, studenten bij de opleiding Farmakunde aan de Hogeschool Utrecht, voor het uitvoeren van de diverse onderdelen van het onderzoek.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Beekman R, Vermeulen P, van Dooren AA. Substitutie van parkinsonmiddelen omgeven met problemen. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:A1634.

Kernpunten

- Substitutie van parkinsonmiddelen kwam voor bij 64 van de 123 patiënten, van wie de helft te maken kreeg met neveneffecten.
- Een kwart van de patiënten werd geïnformeerd over mogelijke negatieve gevolgen van substitutie; bij een derde werd om toestemming gevraagd.
- 18% van de 71 apothekers informeerde de arts over substitutie; 7% vroeg om toestemming. 22% van de apothekers negeerde de aanduiding 'medische noodzaak'.

Inleiding

Het Nederlandse preferentiebeleid voor geneesmiddelen is succesvol, zeker vanuit kostenoverwegingen [1,2]. Maar het kent ook nadelen, zowel voor patiënten [3-5] als voor de apotheek [6,7].

Bio-equivalentie is niet geheel eenduidig omschreven [8-11] en wordt uitsluitend beoordeeld vanuit farmacokinetisch opzicht, niet op geleide van klinische uitkomstmaten [8]. Generieke geneesmiddelen worden vooral vergeleken met het *spécialité* en niet met elkaar. Bovendien gebeurt dit bij gezonde vrijwilligers en niet bij specifieke doelgroepen zoals chronisch zieken en ouderen. De marge voor bio-equivalentie, de *therapeutic index*, is arbitrair en tamelijk ruim gekozen: 80-125% ten opzichte van het *spécialité*. De scherpere *narrow therapeutic index* van 90-111% geldt slechts voor een beperkte groep geneesmiddelen die geselecteerd dienen te worden "based on clinical considerations" [8], maar parkinsonmiddelen vallen daar niet onder.

ABSTRACT

Substitution of Parkinson disease medication surrounded with problems

OBJECTIVE

To get an insight in the extent of substitution of Parkinson disease medication in the Netherlands, and to see whether such substitutions lead to drug-related problems. In addition, we investigated the exchange of information between healthcare providers and patients in case of such a substitution.

DESIGN AND METHODS

Questionnaires among pharmacists and patients, and interviews with patients, pharmacists, neurologists and health insurance companies.

RESULTS

64 out of 123 responding patients (52%) mentioned that they had experienced substitution. Reasons for pharmacists to substitute are the so-called 'preference policy', logistic and financial considerations, and unfamiliarity or disagreement with the KNMP substitution guideline. About half of patients who were confronted with substitution had subsequently experienced adverse reactions. One out of three patients had been asked for their permission to substitute. Similar percentages were given by pharmacists. The neurologists were less often informed. 16 of the 71 responding pharmacists decided to substitute, also when 'medical need' was mentioned.

CONCLUSION

Substitution of Parkinson disease medication often takes place ignoring medical guidelines, governmental rules and practices such as informing patients and consulting professionals. Some pharmacists feel 'squeezed' between the policy of health insurance companies, negative financial consequences if they deviate from this policy, availability problems of many drug products, and the KNMP guideline stating that substitution of Parkinson disease medication should be avoided.

De specifieke aard van de ziekte van Parkinson vereist nauwkeuriger instelling in zowel de opbouwfase als bij gevorderde ziekte, waarbij de respons vaak wisselvalliger is [12,13]. De Nederlandse Vereniging van Neurologen stelt dat "de apotheker bij Parkinsonmedicatie de preferentie van de [...] arts voor een bepaald geneesmiddel dient te accepteren" [14]. De Proeftuin Farmacie

Groningen [15] stelt voor parkinsonmiddelen op basis van klinische casussen dat “omzetting naar een preparaat van een andere fabrikant ongewenst [is]”. De KNMP heeft dit advies in haar *Handleiding Geneesmiddelssubstitutie* overgenomen [16]. *Evidence-based* longitudinaal onderzoek naar het effect van zulke wisselingen ontbreekt echter [17].

In 2010 en 2011 was Sinemet (levodopa + carbidopa) wereldwijd niet leverbaar. Substitutie leidde tot vele gezondheidsklachten, ook in Nederland [18,19]. Als mogelijke oorzaak werd gesuggereerd dat de verhouding levodopa/carbidopa in Sinemet anders is dan in het generieke middel [20]. Toen een nieuwe producent Sinemet (in een andere fabriek) maakte, hadden veel patiënten (opnieuw) klachten [21].

Vanaf 2012 bereikten ongeruste signalen van parkinsonpatiënten de Parkinson Vereniging en Zorgbelang Gelderland. Dit leidde tot de volgende onderzoeksvragen.

- In welke mate vindt in Nederland substitutie van parkinsonmedicatie plaats?
- In hoeverre leidt deze substitutie tot problemen bij patiënten?
- Hoe verloopt de informatievoorziening tussen betrokken partijen?

Methoden

Dit onderzoek is gebaseerd op vragenlijsten onder patiënten en apothekers.

De vragenlijst onder patiënten is uitgezet via de vrij toegankelijke website van de Parkinson Vereniging (8000 leden van wie 7400 patiënt), die ter verhoging van respons de leden actief heeft benaderd. Voor de schriftelijke enquête onder apothekers werden 684 apothekers uit de KNMP-ledenlijst benaderd. Tweemaal werd een herinnering gestuurd.

Om de uitkomsten van de vragenlijsten beter te kunnen beoordelen en de gegevens nader te kunnen analyseren, hebben er aanvullend kwalitatieve interviews plaatsgevonden met tien parkinsonpatiënten, zeven apothekers, zes neurologen, twee parkinsonverpleegkundigen, vertegenwoordigers van Achmea, VGZ, CZ en Menzis (samen 90% van de markt) en van de KNMP.

De resultaten van de enquêtes zijn als percentages verwerkt met Microsoft Office Excel. De interviews zijn verbatim uitgetypt, gecodeerd en verwerkt.

Resultaten

135 patiënten vulden de vragenlijst in, waarvan er 123 konden worden geïnccludeerd (12 interpreteerden ‘substitutie’ onjuist). Van deze 123 was 83% lid van de Parkinson Vereniging en 64% vrouw. Tussen leden/niet-leden en mannen/vrouwen werden geen significante verschillen gevonden. 64 patiënten (52%) antwoordden omzetting te hebben meegemaakt, de overige 59 gaven aan nooit te zijn omgezet.

71 apothekers (10%) vulden de vragenlijst in. 43 (61%) gaven aan (vrijwel) altijd te substitueren. Ze gaven in de interviews en in de vragenlijst verschillende redenen:

- Beperkte beschikbaarheid van de generieke middelen.

Dit probleem werd door alle geïnterviewde zorgverzekeraars en de KNMP-vertegenwoordiger bevestigd [5,22].

- Twee van de zeven geïnterviewde apothekers wisten niet dat de *Handleiding Geneesmiddelssubstitutie* substitutie van parkinsonmedicatie onwenselijk noemt.
- Het oneens zijn met de *Handleiding Geneesmiddelssubstitutie*. Een respondent: “De handleiding is te defensief opgesteld en leidt tot een te lange lijst van niet te substitueren geneesmiddelen. [...] Ik twijfel aan de deskundigheid van de auteurs want die zitten vaak te veel achter het bureau en zijn te weinig actief in het veld.”
- Het preferentiebeleid. Veel apothekers willen de *Handleiding Geneesmiddelssubstitutie* wel serieus nemen, maar zeggen dat deze botst met het beleid van de zorgverzekeraars: “De verzekeraar betaalt, dus bepaalt”.

Gevolgen van substitutie

Van de 64 patiënten bij wie substitutie plaatsvond, gaven 33 aan dat hierna gezondheidsveranderingen optraden, zoals verminderde effectiviteit van de medicatie (verslechtering van het ziektebeeld, slechter spreken, startproblemen, geringere mobiliteit) en meer bijwerkingen (misselijkheid, spierproblemen, psychische problemen). Er werden ook ernstige klachten gemeld zoals hartproblemen leidende tot ziekenhuisopname en “sinds de omzetting tot half twaalf *total loss* op bed [...] liggen”.

De zes geïnterviewde neurologen bevestigden dat sommige patiënten last ondervinden van substitutie, maar andere juist niet. In een enkel geval was volgens hen sprake van – niet gespecificeerde – ernstige gevolgen.

Voorlichting aan en toestemming van de patiënt

38 van de 123 responderende patiënten (31%) gaven aan dat de apotheker hen om toestemming voor substitutie had gevraagd. De rest kon zich dat niet herinneren. Volgens 7 patiënten maakten hun apothekers hen expliciet opmerkzaam op mogelijke negatieve gevolgen en vroegen hen opletten te zijn. 22 patiënten gaven aan wel te zijn geïnformeerd over mogelijke negatieve gevolgen van de omzetting, maar met de melding dat het niet anders kon. 94 van de 123 (76%) gaven aan dat hen alleen verteld werd dat ze een ander middel kregen.

64 van de 71 apothekers (90%) zeiden patiënten wel te informeren over substitutie, maar met een geruststelling zoals: “De medicijnen zijn hetzelfde”. De overige 7 zeiden de patiënt te informeren over mogelijke negatieve gevolgen. 25 apothekers (35%) gaven aan patiënten om toestemming te vragen bij substitutie van *spécialité* naar generiek en 20 (28%) bij substitutie van generiek naar generiek, hetgeen nagenoeg overeenkomt met het antwoord van patiënten.

Informatie aan en toestemming van de arts

Van de 71 apothekers-respondenten informeerden 13 de arts bij substitutie van *spécialité* naar generiek en 2 bij substitutie van generiek naar generiek.

Minder apothekers vroegen de arts om toestemming: 5 bij substitutie van spécialité naar generiek en 0 bij substitutie van generiek naar generiek. Deze getallen zijn vergelijkbaar met de antwoorden van de patiënten: 4 van de 123 patiënten meenden te weten dat hun specialist toestemming had gegeven voor de substitutie.

Alle zes geïnterviewde neurologen gaven aan nooit door apothekers over substitutie van een parkinsonmiddel te worden geïnformeerd, laat staan om toestemming te worden gevraagd. Ze zeiden allen het heel belangrijk te vinden wel geïnformeerd te worden, om fluctuaties in de gezondheidssituatie van hun patiënten te kunnen beoordelen. Dit wordt ondersteund door hun beroepsgroep, de Nederlandse Vereniging voor Neurologie: de neuroloog verliest anders de regie [23].

‘Medische noodzaak’ en verzekeraars

De meerderheid van de 71 responderende apothekers (60%) zei nooit te substitueren als er ‘medische noodzaak’ op het recept staat, 18% vrijwel nooit en 22% substitueert wel. De zes geïnterviewde neurologen bevestigden dat ‘medische noodzaak’ meestal wordt gerespecteerd, maar dat er uitzonderingen bekend zijn.

De apothekers verwezen in de vragenlijst en de interviews vaak naar de zorgverzekeraar en gaven aan in hun opdracht altijd met generiek te beginnen, zelfs als aan het voorschrift voor een spécialité ‘medische noodzaak’ toegevoegd is.

De zorgverzekeraars bevestigden dat zij de apothekers in hun richtlijnen een rol hebben gegeven bij het monitoren. De aantekening ‘medische noodzaak’ dient volgens hen goed te worden onderbouwd alvorens gehonoreerd te worden. Menzis en VGZ stellen dat eerst het (preferente) generiek getest moet worden op verdraagbaarheid, voordat geconcludeerd wordt of substitutie mogelijk is. Achmea en CZ geven de apotheker een rol in de monitoring, maar hun uitgangspunt is dat er bij de ziekte van Parkinson geen substitutie plaatsvindt.

Beschouwing

Hoewel het aantal respondenten op de patiëntenenquête (135, waarvan 12 geëxcludeerd) klein is, kan worden aangenomen dat het betrokken patiënten en/of hun verwanten betreft. De meeste respondenten waren bezoekers van de website van de Parkinson Vereniging. Zij zijn doorgaans beter geïnformeerd dan de gemiddelde parkinsonpatiënt (ongeacht of ze lid of niet-lid zijn, dan wel man of vrouw). Wij zien dit niet als nadeel, omdat deze groep beter begrijpt waar het over gaat. Onze uitkomsten komen bovendien redelijk overeen met die van andere onderzoeken (zie hieronder).

In 2013 heeft de NPCF (tegenwoordig Patiëntenfederatie Nederland) een grote meldactie uitgezet waarin onder andere vragen werden gesteld over preferentiebeleid, waarop ruim 11.000 personen reageerden. 55% van de 55

deelnemende parkinsonpatiënten meldden dat ze te maken hebben gehad met substitutie [4]. Omdat de uitkomsten van onze enquête redelijk overeenkomen met dit onderzoek van de NPCF en met de expertmeningen van zowel apothekers als specialisten, kan toch worden gesproken van een opvallende uitkomst.

Het preferentiebeleid van zorgverzekeraars gaat uit van een start met een generiek parkinsonmedicijn. Bij gebrek aan longitudinaal onderzoek dat aantoont dat substitutie onwenselijk is, nemen sommige zorgverzekeraars de vrijheid een ander middel uit te proberen dan het middel dat de patiënt op dat moment gebruikt – tegen de waarschuwing van bestaande onderzoeken en medische richtlijnen in.

CZ voert als enige zorgverzekeraar geen preferentiebeleid voor parkinsonmedicijnen en houdt zo rekening met de *Handleiding Geneesmiddelsubstitutie* (met uitzondering van pramipexol). Achmea kent voor de eerste uitgifte een preferent generiek parkinsonmiddel. Het IDEA-beleid van Achmea geeft de apotheker de ruimte om een ander (generiek) middel te geven, maar Achmea zelf acht substitueren niet gewenst. Bij VGZ en Menzis moeten parkinsonmedicijnen wel gesubstitueerd worden; elke twee jaar vindt een openbare aanbesteding plaats.

Gevolgen van substitutie

Iets meer dan de helft van alle responderende patiënten heeft negatieve gevolgen van de substitutie ervaren. Opnieuw ligt deze uitkomst heel dicht aan tegen de uitkomsten van het NPCF-onderzoek, waar 48% zegt problemen te hebben ondervonden door de substitutie [4].

Bosnyák e.a. [17] concludeerden dat er relatief weinig onderzoek gedaan is naar negatieve gevolgen van substitutie. De onderzoeken die er zijn [18,19] laten zien dat (bij omzetting van spécialité naar generiek) 31% van de patiënten “de generieke versie niet verdragen”. In hoeverre “niet verdragen” vergelijkbaar is met “het ervaren van bijwerkingen dan wel verergering van de symptomen” (ons onderzoek en dat van de NPCF), is niet duidelijk. Wij achten het aannemelijk dat substitutie voor een deel van de patiënten een risico met zich meebrengt. De rapportage van de National Parkinson Foundation [20] komt tot dezelfde conclusie en de expertmeningen van de neurologen bevestigen dit eveneens.

In ons onderzoek geven de patiënten aan dat substitutie kan resulteren in zowel verminderde effectiviteit als toename van bijwerkingen. Dit is in lijn met de uitkomsten van het NPCF-onderzoek [4], gegevens verstrekt door Lareb [24] en met een rapportage van de National Parkinson Foundation [20] (tabel 1).

Voorlichting aan en toestemming van de patiënt

Onze resultaten, waaruit blijkt dat de meerderheid van de patiënten wordt geïnformeerd over de substitutie, maar slechts een minderheid informatie krijgt over de

Tabel 1 Problemen door geneesmiddelssubstitutie bij parkinsonpatiënten

	Afname effect na substitutie	Meer last van bijwerkingen
Ons onderzoek N = 37	Verslechtering van het ziektebeeld Slechter spreken Traag worden Startproblemen	Misselijkheid Spierproblemen Huidproblemen Hartproblemen Bijwerkingen van psychische aard (zoals een enorme slaperigheid, vermoeidheid, depressie, angst, agressie, beroerdheid, duizelingen, hallucinaties, psychose, wanen en meer emoties)
Rapportage National Parkinson Foundation N.a.v. klachten van 'duizenden' [20]	Het medicijn begon later te werken Het medicijn was eerder uitgewerkt De dosering moest omhoog omdat het therapeutische effect minder was De symptomen van parkinson verergerden	Slechter slapen Verhoogde impulsiviteit Huiduitslag
Lareb-meldingen N = 16 [23]	Minder effect van de medicatie Spierproblemen Mobiliteitsdaling	Hartstoornis Vermoeidheid Bijwerkingen van psychische aard (zoals angst, verwarring en agressief gedrag) Buikpijn Oedeem Hoofdpijn Eczeem
Onderzoek NPCF N = 14 [4]	Er is niet gevraagd naar specifieke klachten. Wel is een vraag gesteld naar de ernst van de problemen. 5 van de 14 patiënten zeiden: 'ja, ik heb grote problemen ondervonden'. 9 van de 14 patiënten zeiden: 'ja, ik heb kleine problemen ondervonden'. 4 van de 14 patiënten zeiden 'vervelende bijwerkingen te hebben van het voorkeursmedicijn'.	

mogelijk negatieve gevolgen of om toestemming wordt gevraagd, wijken enigszins af van die van het onderzoek van de NPCF uit 2013, waarin 20% zei geïnformeerd te zijn over mogelijke gevolgen. Mogelijk zorgde de definitie van 'mogelijke gevolgen' voor verwarring [4]. Twee derde van alle 11.000 patiënten (inclusief die met parkinson) ervaart volgens het NPCF-onderzoek de informatieverstrekking als onvoldoende. Een rapportage van de Consumentenbond enkele jaren terug bevestigde dit [25].

Opvallend is het kleine aantal (7 van de 71 responderende) apothekers die in ons onderzoek aangaven de patiënt te informeren over de mogelijk nadelige gevolgen. Dit aandeel van ongeveer 10% komt overeen met wat de patiënten zelf zeiden. Ook is opvallend dat slechts in 1 op de 3 gevallen de apothekers naar eigen zeggen de patiënt om toestemming vragen – ondanks de wettelijke verplichting daartoe. Zo gaat men mogelijk discussie, boosheid, verwarring en agressie bij patiënten uit de weg, terwijl ook de tijd om daar zorgvuldig mee om te gaan vaak ontbreekt [22]. Indien de patiënt echter niet weet dat er nadelige gevolgen kunnen zijn, zou hij eventuele klachten ook kunnen toeschrijven aan de grilligheid van de ziekte van Parkinson zelf en nalaten met de arts contact op te nemen.

Informatie aan en toestemming van de arts

Uit ons onderzoek blijkt dat de apothekers, ondanks de wettelijk vastgelegde informatieplicht, niet vaak de arts om toestemming vragen. Mogelijk gaan apothekers ervan uit dat toestemming en informeren bij omzetting van generiek naar generiek niet nodig is [26]. Echter, zowel de omzetting van spécialité naar generiek, als die van generiek naar generiek, kan gezondheidsrisico's met zich meebrengen.

Een stap verder dan het niet informeren is het overrulen van de arts zodra de apotheker 'medische noodzaak' negeert. Zelfs als er 'medische noodzaak' op het recept staat, substitueert 22% van de apothekers toch. Zij achten zich hierin mogelijk gesteund door de wet. Het Besluit Zorgverzekeringen uit 2005 [27] stelt namelijk dat 'medische noodzaak' slechts in hoge uitzondering mag worden vermeld. Zorgverzekeraars dienen dit te monitoren en hebben apothekers een rol hierin gegeven. In 2013 heeft de minister dit bevestigd [28]. Zowel de minister als de zorgverzekeraars achten het noodzakelijk om met de medicus te overleggen bij het negeren van 'medische noodzaak'. Ons onderzoek lijkt erop te wijzen dat dat nu onvoldoende gebeurt, waarbij apothekers zich eerder lijken te houden aan het beleid van de zorgverzekeraar dan aan de *Handleiding Geneesmiddelssubstitutie*.

Conclusie

Het lijkt erop dat de substitutie van parkinsonmedicatie niet altijd plaatsvindt conform de regels en afspraken die overheid en betrokken partijen daarover hebben gemaakt. Denk daarbij met name aan overleg met voorschrijvers en voorlichting aan patiënten. Deze resultaten baren zorgen en verdienen nader onderzoek.

Apothekers voelen zich blijkbaar klem zitten tussen het beleid van de zorgverzekeraars, de *Handleiding Geneesmiddelssubstitutie*, de voorschriften van de artsen, de financiële worsteling om te overleven en de beschikbaarheid van met name preferente geneesmiddelen.

De resultaten van ons onderzoek zijn gebaseerd op beperkte steekproeven en kunnen niet gegeneraliseerd worden tot de totale populaties van parkinsonpatiënten en openbaar apothekers. Het zou interessant zijn om een vervolgstudie op grotere schaal uit te voeren met uitgiftegegevens van apotheken, om de externe validiteit van de uitkomsten te vergroten. ■

Literatuur

- Douven R, Meijer A. Prijsvorming van generieke geneesmiddelen: forse prijsdalingen in het nieuwe zorgstelsel. Den Haag: Centraal Planbureau; 2008.
- Quicksan en beleidsbrief Extramurale Farmaceutische zorg [internet]. Utrecht: Nederlandse Zorgautoriteit; 2013 [geraadpleegd 2014 okt 27]. http://www.nza.nl/104107/105773/742312/Quicksan_Extramurale_farmaceutische_zorg_2013.pdf.
- van de Steeg-van Gompel C, Weenink JW, Harmsen M. Generieke geneesmiddelssubstitutie: wel of niet doen. Nijmegen: Scientific Institute for Quality of Healthcare; 2011.
- van Haastert C, Lekkerkerk T. Rapport Meldactie 'Ervaring met verstrekking medicijnen' juni / juli 2013. Utrecht: NPCF; 2013 aug.
- Monitor niet leverbare preferente geneesmiddelen [internet]. Den Haag: Stichting Farmaceutische Kengetallen; 2014 [geraadpleegd 2015 okt 24]. <http://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/monitor-preferentiebeleid/monitor-niet-leverbare-preferente-geneesmiddelen>.
- van Dooren A. Panta rhei: Over het dissemineren van farmaceutische innovaties. Utrecht: Hogeschool Utrecht; 2011.
- van Dooren A. Festina lente: Haast je langzaam. Utrecht: Hogeschool Utrecht; 2015.
- Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 2010 [internet]. London: European Medicines Agency; 2010 [geraadpleegd 2015 jul 1]. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500070039.
- Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease [internet]. London: European Medicines Agency; 2012 [geraadpleegd 2015 okt 22]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf.
- Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party. EMA/618604/2008 Rev. 10 [internet]. London: European Medicines Agency; 2014 [geraadpleegd 2015 okt 22]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf.
- Veiligheid, doeltreffendheid en bioequivalentie [internet]. Brussel: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG); 2012 [geraadpleegd 2015 okt 22]. http://www.fagg-afmps.be/nl/items-HOME/originele_generische_geneesmiddelen/veiligheid_doeltreffendheid_bioequivalentie/.
- van Laar T. Levodopa-induced response fluctuations in patients with Parkinson's disease: strategies for management. CNS Drugs. 2003;17(7):475-89.
- Does it matter if I can't get brand Sinemet? [internet]. Miami: National Parkinson Foundation; 2011 [geraadpleegd 2016 okt 3]. <http://www.parkinson.org/find-help/blogs/whats-hot/march-2011>.
- Bloem BR, van Laar T, Keus SHJ, et al. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2010.
- Richtlijn ziekte van Parkinson 4.0. Groningen: Proeftuin Farmacie Groningen; 2011 [geraadpleegd 2014 feb 2]. http://proeftuinfarmacie-groningen.tmade.nl/richtlijnen/recente_info.aspx?id=30.
- Handleiding Geneesmiddelssubstitutie KNMP. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie; 2013 jun.
- Bosnyák E, Herceg M, Pál E, et al. Are branded and generic extended-release ropinirole formulations equally efficacious? A rater-blinded, switch-over, multicenter study. Parkinsons Dis. 2014;2014:158353.
- Pahwa R, Marjama J, McGuire D, Zwiebel F, Silverstein P. Pharmacokinetic comparison of Sinemet and Atamet (generic carbidopa / levodopa): a single-dose study. Mov Disord. 1996 Jul;11(4):427-30.
- Go CL, Rosales RL, Schmidt P, Lyons KE, Pahwa R, Okun MS. Generic versus branded pharmacotherapy in Parkinson's disease: Does it matter? A review. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jun;17(5):308-12.
- Lessons from the 2011 Sinemet shortage [internet]. Miami: National Parkinson Foundation; 2012 [geraadpleegd 2015 okt 22]. <http://www.parkinson.org/NationalParkinsonFoundation/files/ae/aea8377b-cf22-46d0-bdc6-3922290efb60.pdf>.
- van der Linden C. Leveringsproblemen Sinemet: Waarom levodopa-medicijnen niet zomaar uitwisselbaar zijn [internet]. Bommel: Stichting ParkinsonPlaza; 2009 [geraadpleegd 2013 apr 28]. <http://www.parkinsonplaza.nl/p3.php?docid=4003>.
- KNMP Zorgmonitor 2013 Op weg naar Beter [internet]. Den Haag: KNMP; 2013 [geraadpleegd 2015 okt 22]. http://www.knmp.nl/downloads/KNMP_onderzoek_2013_web_loos.pdf.
- Transmurale netwerkbeschrijving [internet]. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie; 2010 [geraadpleegd 2016 okt 15]. http://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/t/551/Transmurale%20netwerkbeschrijving.pdf.
- Incidentenrapportage Parkinsonmedicijnen. 's-Hertogenbosch: Bijwerkingencentrum Lareb; 2014. Opgevraagd per e-mail en toestemming gekregen voor verwerking in het rapport.
- Verwarring door preferentiebeleid medicijnen [internet]. Den Haag: Consumentenbond; 2013 [geraadpleegd 2015 okt 22]. <https://www.consumentenbond.nl/nieuws/2013/verwarring-preferentiebeleid>.
- de Leeuw M. Hoe een Parkinsonpatiënt ineens zieker werd. Pharm Weekbl. 2012 okt 12;147(41):16-7.
- Besluit Zorgverzekeringen, artikel 2.8, lid 4 [geraadpleegd 2015 okt 22].

http://wetten.overheid.nl/BWBR0018492/2016-09-30Hoofdstuk2_Paragraaf1_Artikel2.8.

- 28 Schippers El. Beantwoording Kamervragen over het bericht dat VGZ de druk op artsen wil opvoeren om vaker te kiezen voor goedkopere medicijnen [internet]. Den Haag: Ministerie van VWS; 2013 aug 27 [geraadpleegd 2015 okt 22]. <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/>

[rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2013/08/27/beantwoording-kamervragen-over-het-bericht-dat-vgz-de-druk-op-artsen-wil-opvoeren-om-vaker-te-kiezen-voor-goedkopere-medicijnen/beantwoording-kamervragen-over-het-bericht-dat-vgz-de-druk-op-artsen-wil-opvoeren-om-vaker-te-kiezen-voor-goedkopere-medicijnen.pdf](https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2013/08/27/beantwoording-kamervragen-over-het-bericht-dat-vgz-de-druk-op-artsen-wil-opvoeren-om-vaker-te-kiezen-voor-goedkopere-medicijnen/beantwoording-kamervragen-over-het-bericht-dat-vgz-de-druk-op-artsen-wil-opvoeren-om-vaker-te-kiezen-voor-goedkopere-medicijnen.pdf).