

University of Groningen

New medicines in primary care

Dankers, Marloes

DOI:
[10.33612/diss.809910284](https://doi.org/10.33612/diss.809910284)

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:
2023

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

Citation for published version (APA):
Dankers, M. (2023). *New medicines in primary care: perspectives and practices of healthcare professionals*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.809910284>

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.



Appendices



Nederlandstalige samenvatting

Ieder jaar komen er nieuwe geneesmiddelen beschikbaar. Nieuwe geneesmiddelen kunnen voordelen hebben, maar ook nadelen. Een voordeel is dat nieuwe geneesmiddelen beter kunnen werken dan bestaande geneesmiddelen. Een nadeel is dat de veiligheid op lange termijn onbekend is. Ook zijn nieuwe geneesmiddelen vaak duurder dan geneesmiddelen die al op de markt zijn. Het is daarom belangrijk dat artsen nieuwe geneesmiddelen alleen voorschrijven als het echt nodig is. In dit proefschrift onderzoeken we nieuwe geneesmiddelen in de eerstelijnszorg. Dit is de zorg waar een patiënt direct naar toe kan gaan, zonder verwijzing. Voorbeelden van de eerstelijnszorg zijn de huisartsenpraktijk en apotheek. Dit proefschrift beschrijft de keuzes en visies van zorgverleners in de eerstelijnszorg ten aanzien van nieuwe geneesmiddelen.

HOE KOMT EEN NIEUW GENEESMIDDEL BIJ DE PATIËNT?

Hoofdstuk 1 is de inleiding op dit proefschrift. Een arts kan een nieuw geneesmiddel niet zomaar voorschrijven. Meerdere instanties moeten het geneesmiddel eerst beoordelen. Zo is er een instantie die bepaalt of een geneesmiddel op de markt mag komen, een instantie die adviseert over de vergoeding en een instantie die bepaalt of het geneesmiddel in de behandelrichtlijnen voor artsen komt. Bij al deze beoordelingen is de belangrijkste vraag of het positieve effect van een nieuw middel (de werking) opweegt tegen de mogelijke nadelen (de bijwerkingen).

Voor een goede beoordeling is het belangrijk om de spelregels voor de beoordeling af te spreken. Die spelregels bestaan allereerst uit het vaststellen van de *eindpunten* waarop de verantwoordelijke instanties geneesmiddelen gaan beoordelen. Een eindpunt is datgene wat onderzoekers meten om het effect van het geneesmiddel vast te stellen. Eindpunten zijn bijvoorbeeld het verminderd optreden van een ziekte of een symptoom, of een laboratoriumuitslag. Vaak zijn meerdere eindpunten mogelijk. Niet elk eindpunt is even relevant. Daarom moeten verantwoordelijke instanties per ziekte afspreken welke eindpunten zij gebruiken om nieuwe geneesmiddelen te beoordelen. Naast het bepalen van de eindpunten moeten er ook afspraken zijn over wanneer een effect ‘goed genoeg’ is. In het geneesmiddelonderzoek gebruiken we hiervoor de term *klinisch relevant*. Instanties stellen afkapwaarden vast om de klinische relevantie te bepalen. Deze afkapwaarden noemen we MCID’s (Minimal Clinically Important Differences). Met de MCID bepalen instanties of een bepaalde verbetering op een eindpunt klinisch relevant is.

Na alle beoordelingen moet de zorgverlener besluiten het nieuwe geneesmiddel wel of niet voor te schrijven. Uit eerdere onderzoeken weten we dat zorgverleners heel

verschillende keuzes maken. Sommige zorgverleners schrijven nieuwe geneesmiddelen heel snel voor. Andere zorgverleners zijn juist afwachtend. In dit proefschrift hebben we daarom onderzocht hoe zorgverleners omgaan met nieuwe geneesmiddelen.

In dit proefschrift hebben we drie onderwerpen onderzocht:

1. Welke voorkeuren hebben zorgverleners voor eindpunten en MCID's in de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen? En hoe verhouden deze voorkeuren zich tot die van officiële beoordelingsinstanties?
2. Welke factoren maken dat een zorgverlener besluit een nieuw geneesmiddel voor te schrijven? En hoe probeert de farmaceutische industrie dit besluit te beïnvloeden?
3. Hoe vaak schrijven zorgverleners nieuwe geneesmiddelen voor? En hangt het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen samen met bepaalde eigenschappen van patiënten, huisartsenpraktijken en het voorschrijven van andere nieuwe geneesmiddelen?

VOORKEUREN

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijft twee onderzoeken. Hierin vergelijken we de voorkeuren van zorgverleners voor eindpunten en MCID's met de voorkeuren van officiële instanties. Uit beide onderzoeken blijkt dat zorgverleners wat strenger zijn dan de officiële instanties. Een geneesmiddel dat volgens een instantie klinisch relevant is, is dus niet per definitie ook klinisch relevant in de ogen van een zorgverlener.

In **hoofdstuk 2.1** hebben we de voorkeuren voor eindpunten en MCID's onderzocht voor de longziekte COPD. We hebben daarvoor een vragenlijst gemaakt. Hiermee hebben we zorgverleners gevraagd welke eindpunten en MCID's ze relevant vinden voor de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen voor COPD. De eindpunten hebben we vergeleken met de voorkeuren van de instantie die beoordeelt of een geneesmiddel op de markt mag komen (de registratieautoriteit). De vragenlijst is ingevuld door 227 zorgverleners. Zij vonden longaanvallen, vernauwing van luchtwegen en kwaliteit van leven de belangrijkste eindpunten. Dit kwam goed overeen met de eindpunten die de registratieautoriteit gebruikt. In de voorkeuren voor MCID's waren wel wat verschillen. Zorgverleners wilden een MCID van 2,5 punt voor de schaal waarop benauwdheid wordt gemeten. De registratie-autoriteit gebruikt een MCID van 1 punt. Om een klinisch relevante verbetering van kwaliteit van leven vast te stellen, wilden de zorgverleners een MCID van 11 punten. De registratieautoriteit gebruikt 4 punten. De voorkeur voor de MCID voor de vernauwing van luchtwegen was vergelijkbaar. Zorgverleners hadden de voorkeur voor een MCID van 102 ml, instanties voor 100 ml.

In **hoofdstuk 2.2** hebben we een vergelijkbaar onderzoek gedaan, maar dan naar nieuwe geneesmiddelen bij diabetes mellitus type 2. De voorkeuren van zorgverleners hebben we vergeleken met de voorkeuren van de instantie die de richtlijnen voor artsen opstelt. Aan dit onderzoek deden 211 zorgverleners mee. We hebben met een vragenlijst gevraagd hoe belangrijk zij verschillende eindpunten vonden. De belangrijkste eindpunten waren volgens de zorgverleners: ernstige hypoglykemieën (te lage bloedsuikers), sterfte, kwaliteit van leven, schade aan de grote bloedvaten (bijvoorbeeld van het hart, de hersenen en de benen), schade aan de kleine bloedvaten (bijvoorbeeld van de nieren, ogen en vingers), ziekenhuisopnames en HbA1c (een maat om de hoeveelheid suiker in het bloed te bepalen). Zorgverleners vonden overige hypoglykemieën en lichaamsgewicht ook belangrijk, maar minder cruciaal dan de eerstgenoemde eindpunten. Dit kwam redelijk overeen met de voorkeuren van de richtlijninstantie. Zij vonden alleen ziekenhuisopname en HbA1c minder cruciaal. De voorkeuren van zorgverleners voor MCID's waren als volgt:

- HbA1c: 4 mmol/mol (richtlijn: 5 mmol/mol).
- Lichaamsgewicht: 3 kg (richtlijn: 5 of 2,5 kg, afhankelijk van of mensen aankwamen door het geneesmiddel, of juist afvielen).
- Sterfte: 20% (richtlijn: 10%).
- Schade aan de grote bloedvaten: 20% (richtlijn: 25%).
- Schade aan de kleine bloedvaten: 25% (richtlijn: 25%).
- Ziekenhuisopnames: 25% (richtlijn: 25%).
- Ernstige hypoglykemieën: 25% (richtlijn: 25%).
- Overige (niet-ernstige) hypoglykemieën: 50% (richtlijn: 25%).

Ook hier waren er dus enkele verschillen tussen de zorgverleners en de richtlijnmakers. Meestal waren de zorgverleners strenger dan de richtlijninstantie. We zagen in dit onderzoek ook dat zorgverleners het lastig vinden een reële inschatting te maken van de effecten van nieuwe geneesmiddelen.

FACTOREN

Hoofdstuk 3 van dit proefschrift beschrijft twee onderzoeken naar factoren die de keuze beïnvloeden om nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven. Uit deze onderzoeken blijkt dat de houding van zorgverleners ten opzichte van nieuwe geneesmiddelen belangrijk is. De farmaceutische industrie probeert met allerlei beïnvloedingsstrategieën die houding te beïnvloeden.

In **hoofdstuk 3.1** beschrijven we een onderzoek naar de argumenten van zorgverleners om nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven. Het onderzoek gaat over nieuwe insulines bij patiënten met diabetes mellitus type 2. De richtlijn voor huisartsen raadt de nieuwe insulines af. Toch schrijven zorgverleners de nieuwe insulines regelmatig voor. We hebben groepsdiscussies met huisartsen, praktijkondersteuners, diabetesverpleegkundigen en apothekers georganiseerd. Hierin hebben we de redenen besproken om deze nieuwe insulines voor te schrijven. De belangrijkste redenen hadden te maken met hoe zorgverleners aankijken tegen de insulines. Ze waren het bijvoorbeeld niet eens met de overwegingen in de richtlijn. Zorgverleners waren ervan overtuigd dat de aanbevolen insulines in de richtlijn minder goed werkten. Ook hadden ze goede ervaringen met de nieuwe insulines. Marketing vanuit de farmaceutische industrie speelde ook een rol bij het voorschrijven van nieuwe insulines. Er waren ook externe factoren waardoor zorgverleners nieuwe insulines voorschreven. Deze factoren kon de zorgverlener niet zelf beïnvloeden. Dit ging bijvoorbeeld om patiënten die hun handen niet goed meer konden gebruiken en daarom een specifiek injectiesysteem nodig hadden. Tegenstrijdige richtlijnen waren een andere externe factor die leidde tot het voorschrijven van nieuwe insulines. Tot slot herhaalden zorgverleners soms voorschriften voor nieuwe insulines van andere zorgverleners.

In **hoofdstuk 3.2** gaan we verder in op de marketing. Twintig huisartsenpraktijken hebben tijdens één maand alle (papieren) post van de farmaceutische industrie bewaard. Dit leverde 68 verschillende papieren marketingmaterialen op. Deze marketingmaterialen hebben we onderzocht op de aanwezigheid van zeven bekende beïnvloedingsprincipes. De meest gebruikte was *sympathie/gunnen*. Dit kwam voor in 65% van alle materialen. Hierbij probeert de farmaceutische industrie sympathie op te roepen voor hun geneesmiddel of bedrijf. Dit doen ze bijvoorbeeld door plaatjes te gebruiken van vriendelijke of zielige patiënten. *Autoriteit* (het gebruiken van geloofwaardige instanties of personen om een geneesmiddel aan te prijzen) kwam bij 29% voor en *sociaal bewijs* (benadrukken dat andere zorgverleners ook positief zijn over het geneesmiddel) bij 18%. In 15% van de materialen vonden we het principe *eenheid*. Hierbij benadrukt de farmaceutische industrie dat zij en de arts samen het beste willen voor de patiënt. *Schaarste*, het benadrukken van de unieke status van een geneesmiddel, kwam voor in 13% van de marketingmaterialen. In 12% van de materialen vonden we het principe *wederkerigheid*. Dit betekent dat de zorgverlener een (klein) cadeau krijgt, zoals een gratis maaltijd bij een scholing of een mooi boek, wat ertoe moet leiden dat hij of zij het nieuwe geneesmiddel gaat voorschrijven. Het laatste principe was *consistentie/commitment*. Deze vonden we in 3% van de materialen. Dit principe maakt gebruik van retorische vragen die de zorgverlener moeten laten besluiten om het nieuwe geneesmiddel voor te schrijven. Tot slot vonden we één nieuw

beïnvloedingsprincipe. *Emotionele druk* kwam voor in 31% van de materialen. Hierbij werd de arts aangesproken om het beste te doen voor zijn of haar patiënt.

VOORSCHRIJVEN

Hoofdstuk 4 van dit proefschrift beschrijft twee onderzoeken naar het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door huisartsen. Uit deze onderzoeken blijkt dat er grote verschillen zijn tussen huisartsenpraktijken. Huisartsen in sommige praktijken schrijven veel nieuwe geneesmiddelen voor en anderen juist weinig. Die verschillen zijn niet goed te verklaren doordat de praktijken verschillende type patiënten hebben.

In **hoofdstuk 4.1** beschrijven we een onderzoek naar het voorschrijven van nieuwe insulines. Hiervoor gebruikten we de Nivel Zorgregistraties eerste lijn. Dit is een grote database met gegevens over huisartsenpraktijken en hun patiënten, zoals voorschriften en aandoeningen. Voor dit onderzoek gebruikten we de gegevens van ruim 7.700 patiënten uit 282 verschillende huisartsenpraktijken. Meer dan een kwart van alle patiënten met een insuline gebruikte een nieuw insuline. De verschillen tussen praktijken waren groot. Sommige huisartsenpraktijken schreven nooit nieuwe insulines voor. Bij andere praktijken kreeg meer dan 80% van alle patiënten met een insuline een nieuw insuline. Apotheekhoudende huisartsen schreven de nieuwe insulines vaker voor dan niet-apotheekhoudende huisartsen. Mannen en jongere patiënten hadden meer kans om een nieuw insuline te krijgen. De kans op een nieuw insuline was ook afhankelijk van andere geneesmiddelen voor diabetes die de patiënt al gebruikte. Patiënten die al voorkeursgeneesmiddelen uit de richtlijn gebruikten, kregen minder vaak een nieuw insuline. Patiënten die andere nieuwe geneesmiddelen gebruikten voor diabetes, kregen juist vaker een nieuw insuline. Tot slot hebben we bepaald of de kans op een nieuw insuline vooral bepaald werd door verschillen tussen patiënten of door verschillen tussen praktijken. In de ideale situatie zouden vergelijkbare patiënten dezelfde behandeling krijgen, onafhankelijk van de huisartsenpraktijk waar ze behandeld worden. Het bleek echter dat praktijken een belangrijke rol speelden: zij bepaalden 20% van alle verschillen. In vergelijking met andere geneesmiddelen en eerdere onderzoeken is dat veel.

In **hoofdstuk 4.2** beschrijven we een onderzoek waarin we het voorschrijven van twee groepen nieuwe geneesmiddelen vergelijken. We onderzochten nieuwe antistollingsmiddelen en nieuwe geneesmiddelen (anders dan insuline) bij diabetes mellitus type 2. Hiervoor gebruikten we opnieuw de Nivel Zorgregistraties eerste lijn. We hebben het totale aantal voorschriften van deze nieuwe geneesmiddelen bepaald tussen

2007 (het moment dat ze op de markt kwamen) en 2019. Het voorschrijven van beide groepen verliep heel anders. Huisartsen schreven de nieuwe antistollingsmiddelen in de eerste jaren bijna niet voor. Vanaf 2014 nam het voorschrijven heel snel toe. In 2019 gebruikten meer patiënten een nieuw antistollingsmiddel dan een oud middel. Het voorschrijven van de nieuwe diabetesgeneesmiddelen nam juist in de eerste jaren gestaag toe. Vanaf 2013 bleef het voorschrijven lang stabiel. In 2019 gebruikte bijna 10% van alle diabetespatiënten een nieuw diabetesgeneesmiddel. De verschillen tussen huisartsenpraktijken waren groot. Dit gold voor zowel de antistollingsmiddelen als de geneesmiddelen bij diabetes. In de eerste jaren werd bij de antistollingsmiddelen 75% van alle verschillen bepaald door verschillen tussen de huisartsenpraktijken. Bij de geneesmiddelen tegen diabetes was dit 33%. In 2019 waren de verschillen veel kleiner geworden: minder dan 1% van alle verschillen kwam nog door verschillen tussen de huisartsenpraktijken. Er was geen verband tussen het voorschrijven van de nieuwe middelen. De praktijken met veel nieuwe antistollingsmiddelen waren andere praktijken dan met veel nieuwe diabetesgeneesmiddelen.

BESCHOUWING

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de conclusies van alle hoofdstukken. Op grond van de onderzoeken trekken we twee belangrijke conclusies.

De eerste conclusie is: het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen in de eerstelijnszorg is onvoorspelbaar. Uit onze onderzoeken blijkt dat de voorschrijfpatronen verschillen per geneesmiddel. Nieuwe insulines, nieuwe diabetesmiddelen (anders dan insuline) en nieuwe antistollingsmiddelen hadden allemaal andere voorschrijfpatronen. Ook kunnen we het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen niet goed verklaren door verschillen tussen patiënten en huisartsenpraktijken. Tot slot is er geen samenhang in het voorschrijven van verschillende nieuwe geneesmiddelengroepen.

De tweede conclusie is: wetenschappelijk bewijs speelt maar een beperkte rol in het besluit van zorgverleners om nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven. De wetenschappelijke basis voor nieuwe geneesmiddelen bestaat uit een grondige inschatting en interpretatie van de effecten en risico's. Uit onze onderzoeken blijkt dat zorgverleners die inschatting en interpretatie moeilijk vinden. Ook spelen veel andere factoren dan wetenschappelijk bewijs een rol in de keuze om nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven. Tot slot beïnvloedt de farmaceutische industrie keuzes met allerlei strategieën.

Uit deze twee conclusies volgt dat het belangrijk is zorgverleners te blijven stimuleren om nieuwe geneesmiddelen alleen voor te schrijven als het echt nodig is. We doen daarom aanbevelingen voor initiatieven gericht op verantwoord gebruik van nieuwe geneesmiddelen. Deze initiatieven moeten eraan bijdragen dat zorgverleners nieuwe geneesmiddelen alleen voorschrijven aan patiënten die ze nodig hebben.



Dankwoord

De afgelopen jaren heb ik met heel veel plezier aan dit proefschrift gewerkt. Zowel het resultaat als het plezier waren er niet geweest zonder de hulp van velen. Als eerste natuurlijk mijn promotieteam: **Liset van Dijk**, **Aukje Mantel-Teeuwisse** en **Marjorie Nelissen**. Jullie meedenken, altijd snelle reacties op mijn – meestal op vrijdagmiddag verstuurde – voorstellen en stukken, laagdrempeligheid en betrokkenheid hebben gemaakt dat dit boekje er ligt. **Liset**, toen ik eind 2018 bij jou binnenstapte om voorzichtig te peilen of (promotie)onderzoek een optie was, zag jij direct mogelijkheden en kansen. Dat enthousiasme heeft me laten beginnen aan dit traject en heeft al die tijd de energie erin gehouden. Jouw kennis, contacten, pragmatisme en het overal zien van mogelijkheden zijn de start en katalysator geweest van al het onderzoek. **Aukje**, jouw kennis van de geneesmiddelenregulering was een grote hulp. Jij wist in al mijn concept-stukken altijd precies de vinger te leggen op wat er ‘niet liep’. En meer dan dat: met jouw voorstellen en suggesties kwam ik waar ik vastliep altijd weer verder. Tot slot **Marjorie**: ik heb geen moment hoeven nadenken over welke IVM'er ik als copromotor wilde. Jouw altijd scherpe blik, bereidheid om mee te denken en collegialiteit zijn een inspiratie. Ik ben door collega's wel eens ‘Marjorie 2’ genoemd, en dat beschouw ik als een groot compliment.

Dank ook aan alle zorgverleners die hebben meegewerkt aan de focusgroepen, inzameling van marketingmaterialen en het testen en invullen van enquêtes. Het is alleen dankzij jullie - vaak vrijwillige - inzet dat de onderzoeken resultaten opgeleverd hebben.

Dan iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan de verschillende artikelen. Namens IVM allereerst **Marieke** en **Marinka**: één van de vele gewaardeerde M&M-teams van het IVM. Jullie harde werk aan het insulineproject heeft hoofdstuk 3.1 en 4.1 mogelijk gemaakt. Dankzij jullie liep zelfs de organisatie van focusgroepen met zorgverleners in coronatijd soepel. **Anke**, er was een tijd dat je – als ik je op vrijdag belde – al wist hoe laat het was en opnam als SPSS helpdesk. Jouw bereidheid om mee te denken over indicatoren, syntaxen, onderzoeksvragen (en wat eigenlijk niet?) was en is een grote hulp. Dank dat je altijd beschikbaar bent om mee te denken. Dank ook aan de stagiaires die hebben meegewerkt aan de onderzoeken, in het bijzonder **Sara** en **Karla**. **Sara**, jouw onderzoek betekende het begin van mijn promotie en ik vind het ontzettend leuk dat we nog steeds regelmatig contact hebben. **Karla**, jij was de drijvende kracht achter het laatste onderzoek en hebt een grote bijdrage geleverd aan het verzamelen en interpreteren van de marketingmaterialen. Zelfs stakende huisartsen en boeren die de snelweg blokkeerden, konden jou er niet van weerhouden om het hele land door te rijden om de materialen te verzamelen. Dank voor jullie inzet en ik gun iedereen collega's zoals jullie. **Fatima** en **Naomi**, jullie transcriptiewerk maakte onderzoek 3.1

mogelijk. En **Lisanne**, jouw zoekwerk was een grote hulp bij onderzoek 3.2. Daarvoor ook mijn dank.

Collega's van het Nivel: met een onderzoeksdag op vrijdag in lockdown-tijd heb ik jullie weinig in het echt gezien en gesproken, maar digitaal des te meer. **Karin**: jouw voorbereidende werk voor de onderzoeken met de Nivel Zorgregistraties was onmisbaar, net als je hulp bij de analyses, controle van de syntaxen, interpretatie van de uitkomsten en het schrijven van de artikelen. En **Claire**, zonder jou hadden er heel rare dingen in de artikelen gestaan over multilevel-analyses. Dank voor al je geduldige uitleg als ik weer eens vastliep. **Tjard**, jouw kennis over COPD-onderzoek was een grote hulp bij mijn eerste pogingen om data te analyseren en een wetenschappelijk artikel te schrijven.

Ook wil ik graag de overige coauteurs bedanken. **Bertien en Bas**, jullie specialistische kennis van diabetes hebben de artikelen op een hoger niveau gebracht en ze bovenal beter laten aansluiten bij de dagelijkse praktijk van de huisarts. **Peeter**, jij bood bij mijn laatste onderzoek spontaan je hulp aan toen het onderzoek zich steeds meer op het gebied van marketing in plaats van farmacie ging begeven. Jouw kennis en hulp was onmisbaar: je hebt me in korte tijd veel geleerd over marketing en me enthousiast gemaakt voor een nieuw vakgebied. In het kader van de wederkerigheid hoop ik je nog een keer te trakteren op koffie bij Hygge.

En dan zijn er nog zoveel namen te noemen van de collega's bij het IVM die direct of indirect tot hulp geweest zijn. Een speciaal woord van dank aan **Ruud**: zonder jouw vertrouwen was er van dit hele promotietraject niets terechtgekomen en was ik er überhaupt nooit aan begonnen. Dank dat je me dat vertrouwen altijd weer schenkt. **Monique**, al sinds ik bij IVM werk ben jij vaak mijn luisterend oor, en niet zelden hoor je aan de manier waarop ik m'n telefoon opneem al hoe het ervoor staat. De laatste jaren is onze samenwerking steeds intensiever geworden, en daar ben ik blij mee. **Ellen**, mijn 'onderzoeks-thuiswerk-vrijdag' betekende het einde van onze bijpraatmomentjes op vrijdagochtend in jouw kantoor. Maar gedurende het hele traject ben je regelmatig betrokken geweest als ik weer eens voor de uitdaging stond om mijn teksten te vertalen in beeld. Dank voor je creativiteit en je bereidheid om op de vreemdste momenten mee te denken (ik herinner me druk appverkeer op een late vrijdagavond vanwege een benodigd grafisch abstract). **Marianne**, de voorkant is van jouw hand en is de beste binnenkomer van mijn boekje geworden die ik me had kunnen wensen. Lieve IVM'ers: het boekje zou te dik worden als ik jullie allemaal bij naam zou noemen, maar dat neemt niet weg dat jullie een belangrijke rol speelden en spelen. Jullie accepteerden mijn radiostiltes op vrijdag en toonden niet-aflatende interesse in de voortgang van mijn onderzoek. Bij jullie voel ik me al ruim 11 jaar thuis.

Paranimfen **ome Gert** en **Arjanna**. Met jullie heb ik mijn familie en vrienden letterlijk achter me staan en dat kan ik me niet beter wensen. **Ome Gert en tante Adri**, met elkaar beklimmen we toppen en worstelen we ons door dalen. Dank dat jullie al die jaren en in alle omstandigheden mee oplopen. **Arjanna**: met ruim 30 jaar vriendschap blijft er altijd ruimte voor meer gesprekken en meer thee. Dankjewel voor je trouwe vriendschap. Ik hoop dat er, geheel volgens de verwachtingen van Saar, Krijn en Jet, nog veel momenten met paardenthee en barbecues volgen bij jou en Niels.

Lieve farmacievriendinnen **Hanneke, Iris, Marieke, Marije** en **Petra**. Met jullie kan ik inhoudelijk sparren over mijn onderzoeken, promotie-ervaringen uitwisselen en het hebben over wat er zoal verder bij het leven hoort. **Astrid**, ooit was er sprake van gedeelde smart over onderzoek(stages). Met dat onderzoek is het bij mij uiteindelijk goed gekomen, maar belangrijker vind ik dat onze vriendschap voortduurt en we allebei onze weg hebben gevonden. **Anne** en **Tjibbe**, jullie interesse in mijn onderzoek en optimisme in het leven is een grote inspiratie. **Johanne**, over de vraag of kwalitatief onderzoek leuker is dan kwantitatief en of er wel of geen tabellen in thuishoren, zullen we het wel nooit eens worden. Maar gesprekken met jou, wandelend door Zuilen of tegenwoordig meestal op afstand, doen me altijd goed. **Mensen van Kerk op Zuilen** en in het bijzonder de **kring**, jullie verwondering over mijn plezier in onderzoek doen, maakten gesprekken erover eigenlijk alleen maar leuker. En dank voor alle keren dat we het leven inclusief de moeilijkheden daarvan kunnen delen. In het bijzonder **Annemarthe** en **René**, een deel van dit proefschrift is nog bij jullie op de bank ontstaan. Ik hoop dat er nog vele kring- en spelletjesavonden volgen en ik blijf met liefde achtergelaten spullen terugbrengen naar jullie.

Klaas, Cora, Sanne en **Sven**, ook jullie hadden altijd interesse in mijn onderzoek. De delen van mijn proefschrift geschreven aan de campingtafel in Buren, gevolgd door avonden met spelletjes, boeken en gesprekken, behoren tot de beste herinneringen. Zelfs slapeloze nachten door muizen, harde muziek, onweer en wind doen niets af aan de fijne gezamenlijke momenten.

Lieve familie: jullie zijn de basis van alles. **Mama, Matty, Willem** en **Rike**, veel onderzoeksvrijdagen eindigden met de gezellig-chaotische maaltijden met altijd minstens drie onaffe gesprekken op de Rivierdijk. Ik ben dankbaar dat we, ondanks en met het gemis van papa, een hecht gezin blijven vormen. Papa's onderzoeksgenen zijn ontegenzeggelijk belangrijk geweest om dit proefschrift te kunnen schrijven. Maar zonder jullie steun en aanwezigheid had ik nooit de stappen durven zetten die me hebben gebracht tot waar ik nu ben. Lieve jongste familieleden **Mette** en **Jildou**: Er was weinig fijner dan op vrijdagmiddag aan onderzoeken te schrijven, wetende dat jullie aan

de andere kant van de muur lagen te slapen. **Mette**, jij hielp met het verwerken van het commentaar op hoofdstuk 3.1 en **Jildou**, de significantie-sterretjes in hoofdstuk 4.1 zijn van jouw hand. Ik hoop dat jullie net zo blij worden van wat je ooit gaat doen als ik dat van onderzoek word.

Toen ik naging op welke plekken ik aan dit proefschrift heb gewerkt, lijkt dat mijn hele leven wel te bevatten. Van IVM, Nivel en mijn eigen huis, tot aan mijn oude slaapkamer in mijn ouderlijk huis (naast slapende nichtjes), mijn oude middelbare school (tegenover mijn zus), de camping (voor de tenttrailer van familie) en op de bank bij vrienden. Dank aan ieder die daar deel van uitmaakt en het leven met mij deelt.



7.3



List of publications

THIS THESIS

Publications

Dankers M, Verlegh PWJ, Weber K, Nelissen-Vrancken HJMG, Van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Marketing of medicines in primary care: an analysis of direct marketing mailings and advertisements. *PLoS One*. 2023;18(8):e0290603

Dankers M, van den Berk-Bulsink MJE, van Dalssen-Slingerland M, Nelissen-Vrancken HJMG, Mantel-Teeuwisse AK, van Dijk L. Non-adherence to guideline recommendations for insulins: a qualitative study amongst primary care practitioners. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):150.

Dankers M, Hek K, Nelissen-Vrancken M, Houweling ST, Mantel-Teeuwisse A, van Dijk L. Newer long-acting insulin prescriptions for patients with type 2 diabetes: prevalence and practice variation in a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2022;72(719):e430-e436.

Dankers M, Nelissen-Vrancken HJMG, Hart BH, Lambooi AC, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Alignment between outcomes and minimal clinically important differences in the Dutch type 2 diabetes mellitus guideline and healthcare professionals' preferences. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(3):e00750.

Dankers M, Nelissen-Vrancken HJMG, Surminski SMK, Lambooi AC, Schermer TR, van Dijk L. Healthcare Professionals' Preferred Efficacy Endpoints and Minimal Clinically Important Differences in the Assessment of New Medicines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Pharmacol*. 2020;10:1519.

Submitted

Dankers M, Hek K, Mantel-Teeuwisse AK, Van Dijk L, Nelissen-Vrancken HJMG. Adoption of new medicines in primary care: A comparison between the uptake of new oral anticoagulants and diabetes medicines. *Submitted 2022*.

OTHER SCIENTIFIC PUBLICATIONS

Janknegt R, **Dankers M**. Long-acting insulin analogues. Drug selection by means of the System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2022;11(1):25-34.

Dankers M, Nelissen-Vrancken HJMG, Berger MY, Bonten MJM, van Gerven JMA, Kunst PWA, Muller M, Olde Rikkert MGM, Rosendaal FR. Recente en toekomstige behandelingen bij COVID-19. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2022;166:D6675.

Veereschild HM, Noorthoorn EO, Nijman HLI, Mulder CL, **Dankers M**, Van der Veen JA, Loonen AJM, Hutschemaekers GJM. Diagnose, indicate, and treat severe mental illness (DITSMI) as appropriate care: A three-year follow-up study in long-term residential psychiatric patients on the effects of re-diagnosis on medication prescription, patient functioning, and hospital bed utilization. *Eur Psychiatry.* 2020;63(1):e47.

Dankers M, Hart B, Van Dalfsen M. Update medicamenteuze behandeling diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0548-2.

PROFESSIONAL PUBLICATIONS (SELECTION)

Tarrahi FZ, **Dankers M**. Plaats voor geneesmiddelen bij obesitas? *Dé Verpleegkundig Specialist.* 2023;18(1).

Polat H, **Dankers M**. IVM: claim fabrikant over finerenon is onduidelijk. *Pharm Weekbl.* 2023;158(7).

Dankers M, Polat H. SGLT2-remmers en GLP1-agonisten bij diabetes mellitus type 2. *Dé Verpleegkundig Specialist.* 2022;17(3).

Dankers M. Hoe worden nieuwe geneesmiddelen gepromoot? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2022;166:D6754.

Polat H, **Dankers M**. Prominentere plek nieuwe geneesmiddelen hartfalen. *Pharm Weekbl.* 2022;157(40/41).

Dankers M, van Dalfsen-Slingerland M. Vrijwel geen plaats voor DPP-4-remmer in vernieuwd deel diabetesrichtlijn. *Pharm Weekbl.* 2022;157(29/30).

Van Dalfsen M, **Dankers M**. Obesitas: een groeiend probleem. *PiL.* 2022;12(2).

Dankers M. Polat H. SGLT2-remmers. *Tijdschrift voor Praktijkondersteuners en Praktijkverpleegkundigen.* 2022(4).

Dankers M. Eerste orale GLP1-agonist geïntroduceerd. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:C4643.

Dankers M, van Dalftsen-Slingerland M. Diabetes type 2: minder CV-risico bij gebruik van dulaglutide. Pharm Weekbl. 2021;156(46).

Van den Berk-Bulsink MJE, van Dalftsen-Slingerland M, **Dankers M.** Omzetten naar biosimilar insuline vraagt extra aandacht en tijd. Pharm Weekbl. 2021;156(9).

Kok L, Geels P, **Dankers M.** Iets minder amputaties, meer kans op bloedingen. Pharm Weekbl. 2021;156(5).

Dankers M, Nelissen-Vrancken HJMG, Lambooj AC. Medicamenteuze behandeling COVID-19. PiL. 2021;11(3).

Dankers M, van Dalftsen M, van El W. Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van diabetes mellitus type 2. Dé Verpleegkundig Specialist. 2020;15(4).

Kok L, van den Berk-Bulsink MJE, **Dankers M.** Medicamenteuze behandeling bij migraine. Dé Verpleegkundig Specialist. 2020;15(1).

Van den Berk M, Appelman S, van Dalftsen M, **Dankers M.** Groot verschil in werkingsduur lijkt niet aannemelijk. Pharm Weekbl. 2020;155(44).

Kok L, van den Berk-Bulsink MJE, **Dankers M.** Medicamenteuze behandeling van migraine. PiL. 2020;10(1).

Dankers M, Hart B, Van Dalftsen M. Behandeling DM2. Tijdschrift voor Praktijkondersteuners en Praktijkverpleegkundigen. 2020(4).

Lambooj A, Kok L, **Dankers, M.** Cholesterolverlaging voorbij de statines. Dé Verpleegkundig Specialist. 2019;14(1).

Dankers M. Vaginitis bij SGLT2-remmers. Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:C4297.

Van Haften M, van Dalftsen M, **Dankers M.** Insuline degludec geeft minder ernstige hypo's dan glargine. Pharm Weekbl. 2019;154(47).

Dankers M, Stroo M, Lambooj A. Canagliflozine: minder nierfalen en cardiovasculaire sterfte. Pharm Weekbl. 2019;154(31/32).

Eikelboom D, Lambooj A, **Dankers M**. Goed onderzoek nodig naar meerwaarde extrafijne deeltjes. Pharm Weekbl. 2019;154(9).



7.4

About the author

Marloes Dankers was born on June 13th, 1988 in Hardinxveld-Giessendam. She completed her secondary school (VWO) at De Lage Waard in Papendrecht. In 2006, she started to study Pharmacy at Utrecht University. She obtained her bachelor's degree in Pharmacy in 2009 and her master's degree in 2012. During her time at secondary school and university, Marloes worked as assistant-lab technician at Eurofins Medinet B.V. in Breda, where she developed her interest for medicines and research.

After her master's degree, she started working as pharmacist/adviser at the Institute for Rational Use of Medicine (IRUM) and as teacher in the bachelor programme Pharmacy at Utrecht University. Since 2014, she has worked fulltime at the IRUM. In 2019, thanks to the collaboration between IRUM and Nivel, Netherlands Institute for Health Services Research, she started to combine her position at the IRUM with the PhD research at University of Groningen. Her PhD research was supervised by prof. Liset van Dijk (Nivel/ University of Groningen), prof. Aukje Mantel-Teeuwisse (Utrecht University) and dr. Marjorie Nelissen-Vrancken (IRUM).

Marloes is also a reviewer of the Dutch medical journal 'PiL', member of the pharmacotherapy panel of the Dutch Journal of Medicine, member of the guideline committee 'Diabetes mellitus type 2' of the Dutch College of General Practitioners and member of the advisory board of the pharmacists 'Medicine and society' of the Royal Dutch Pharmacists Association. Marloes has been working on 'MedicijnBalans', the IRUM-programme aimed at the rational use of new medicine in primary care, since 2012. Since 2014, she is project leader of this programme.

New medicines can improve treatment outcomes and can be beneficial for patients. However, because of the often unknown long term safety of new medicines, their use can also be harmful. Therefore, both excessive enthusiasm and latency about new medicines can have impact on patients' health and life.

Adding the often high costs of new treatments, it becomes clear that rational use of new medicines is particularly important, both in terms of quality of care and healthcare costs.

Insight in the prescription of new medicines and the considerations of healthcare professionals to prescribe new medicines is therefore particularly relevant. This thesis describes the perspectives and practices of primary care healthcare professionals towards new medicines.

