

Het opstellen en evalueren van kennisdocumenten over voorschrijfcascades.

Het in kaart brengen van de bruikbare databases en de creatie van een nieuwe evaluatiemethode.



Masterproject Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen (RuG)

Auteur: Toone Boerman

Studentnummer: 2379902

Eerste beoordelaar: Prof. Petra Denig (Klinische Farmacie en Farmcologie RuG)

Tweede beoordelaar: Dr. Fatma Karipinar-Çarkit (Epidemiologie Maastricht UMC)

Datum: 13 juni 2025

Inhoudsopgave

Abstract (English).....	4
Abstract (Nederlands)	4
Inleiding.....	5
Voorschrijfcascades	5
Het fenomeen voorschrijfcascades	5
Het in kaart brengen van verschillende voorschrijfcascades.....	6
De incidentie van voorschrijfcascades	7
Kosten en gevolgen van voorschrijfcascades	7
Kennisdocumenten over voorschrijfcascades.....	8
Het tegengaan van de voorschrijfcascade.....	8
De ontwikkeling en evaluatie van de kennisdocumenten.....	10
Evaluatie van de kennisdocumenten	10
Bestaande instrumenten	12
Doel en vraagstellingen.....	14
Methode.....	15
Deel 1: Bronnen voor het opstellen van de kennisdocumenten.....	15
Dataverzameling gebruikte bronnen	15
Beoordeling van bronnen.....	15
Uitkomstmaat	16
Deel 2: de ontwikkeling van een nieuw evaluatie-instrument	17
Design en populatie	17
Opstellen van het evaluatie-instrument op basis van AGREE-II en UEQ	17
Dataverzameling.....	18
Studiepopulatie	18
Data-analyse	18
Resultaten	19
Deel 1: Herkomst bronnen voor kennisdocumenten.....	19
Kennisdocument “Perifeer oedeem door CCB’s”	19
Kennisdocument “Hoest door ACE-remmers”	20
Kennisdocument “Hypertensie door NSAID’s”	22
Deel 2: Testen van het evaluatie-instrument	25
Deelnemers	25
Open vragen.....	25
Nieuwe aspecten uit antwoorden open vragen	26

Gesloten vragen	26
Overeenkomsten (content validity)	28
Aanvullende vragen en nieuwe aspecten	31
Opmerkingen slotvragen	31
Discussie	31
Deel 1: Herkomst bronnen voor kennisdocumenten	31
Bruikbare databases: Medline en Embase.....	31
Niet gebruikte database: Cochrane	32
Beperkingen van het onderzoek	32
Deel 2: Testen van het evaluatie-instrument	32
Onderzoeksvragen	32
Content validity van de gekozen items	32
Beperkingen van het onderzoek	34
Conclusie	34
Referenties	35
Appendix.....	38
Appendix 1: De voorschrijfcascades met een positieve associatie ³	38
Appendix 2: Matrix met de herkomst van de vragen voor de evaluatietool	40
Appendix 3: Matrix “Gesloten vragen en diens gekoppelde vraag	42
Appendix 4: Patiëntencasus Qualtrics	46
Appendix 5: De ruwe data van de gesloten vragen	47
Appendix 6: Gesloten vragen en scores overeenkomende domeinen uit de open vragen.....	51
Appendix 6.1: Matrix gesloten vragen met scores corresponderende domein uit open vragen per deelnemer	51
Appendix 6.2: Gebruikte lijst met coderen voor domeinen	52

Abstract (English)

Prescribing cascades occur when an adverse drug event is treated a new drug because it is seen as a separate indication. To combat prescribing cascades, researchers have developed the CASC-ADE knowledge documents. In the first part of this research was examined which databases gave usable sources for creating these knowledge documents. In the second part of this research was examined if an evaluation instrument created from parts of the AGREE II and the UEQ methods is suitable to test the usability of the knowledge documents. With supplied search strategies for Medline, Embase and Cochrane, three knowledge documents were drafted. During this, the origin of the sources was tracked. The developed evaluation instrument was tested with master students (medicine and pharmacy) by letting them evaluate a knowledge document with a survey consisting of open and closed questions. Here in was examined wether new aspects came forward that were not yet questioned in the new instrument. During the draft of the knowledge documents, the used sources came from Medline and Embase, none came out of Cochrane. The participants were generally positive about the documents and no new aspect came forward. The databases are with usable sources are Medline and Embase. The drafted evaluation instrument seems suitable to test the usability of the CASC-ADE knowledge documents.

Abstract (Nederlands)

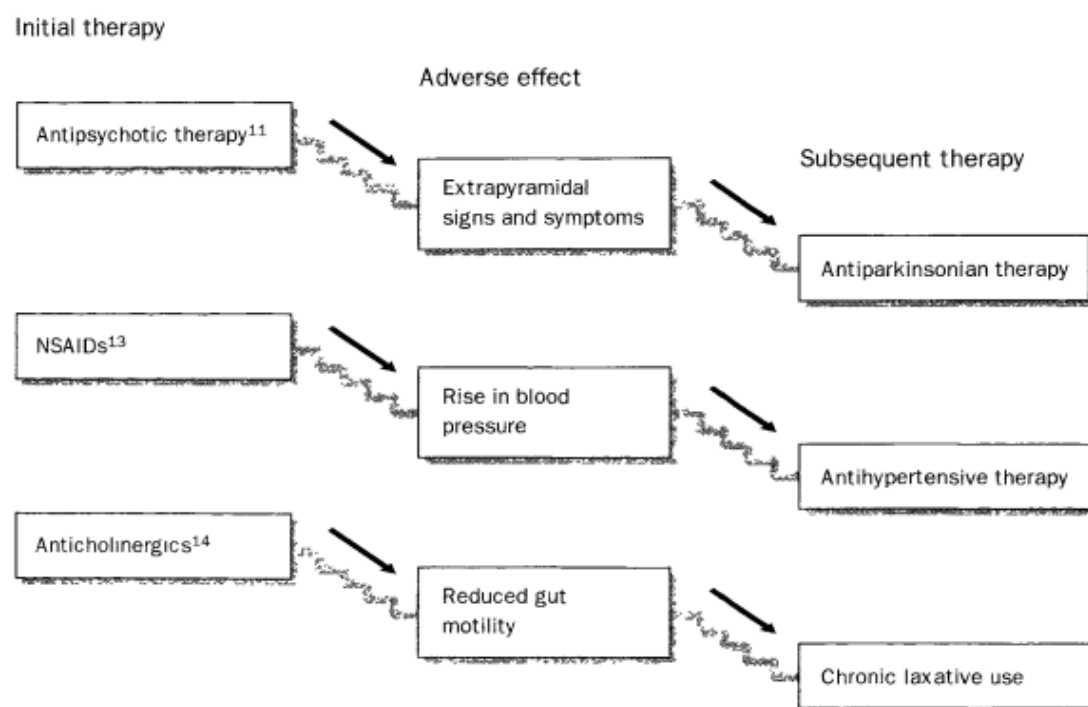
Voorschrijfcascades ontstaan wanneer een bijwerking van een geneesmiddel wordt behandeld met een nieuw medicijn omdat de bijwerking gezien wordt als een nieuwe indicatie. Om voorschrijfcascades tegen te gaan, hebben onderzoekers de CASC-ADE kennisdocumenten ontwikkeld. In het eerste onderdeel van dit onderzoek is gekeken welke databases bruikbare bronnen opleveren die bruikbaar zijn voor het opstellen van de kennisdocumenten. In het tweede deel is gekeken of een evaluatie-instrument gecreëerd uit elementen van de AGREE II en de UEQ-methoden geschikt is om de bruikbaarheid van de kennisdocumenten te toetsen. Met aangeleverde zoekstrategieën voor Medline, Embase en Cochrane zijn drie kennisdocumenten opgesteld, waarbij bijgehouden is uit welke database de gebruikte bronnen kwamen. Het ontwikkelde evaluatie-instrument is getest door masterstudenten (geneeskunde en farmacie) een kennisdocument te laten beoordelen met een lijst open en gesloten vragen. Hierbij is gekeken of er nieuwe aspecten naar voren kwamen die nog niet uitgevraagd werden in het ontwikkelde instrument. Voor de kennisdocumenten kwamen de gebruikte bronnen uit Medline en Embase, geen enkele uit Cochrane. Bij het testen van het evaluatie-instrument werd het kennisdocument voornamelijk als positief beoordeeld en kwamen geen nieuwe aspecten naar voren. De databases met bruikbare bronnen zijn Medline en Embase. Het ontwikkelde evaluatie-instrument lijkt geschikt om de bruikbaarheid van de CASC-ADE kennisdocumenten te toetsen.

Inleiding

Voorschrijfcascades

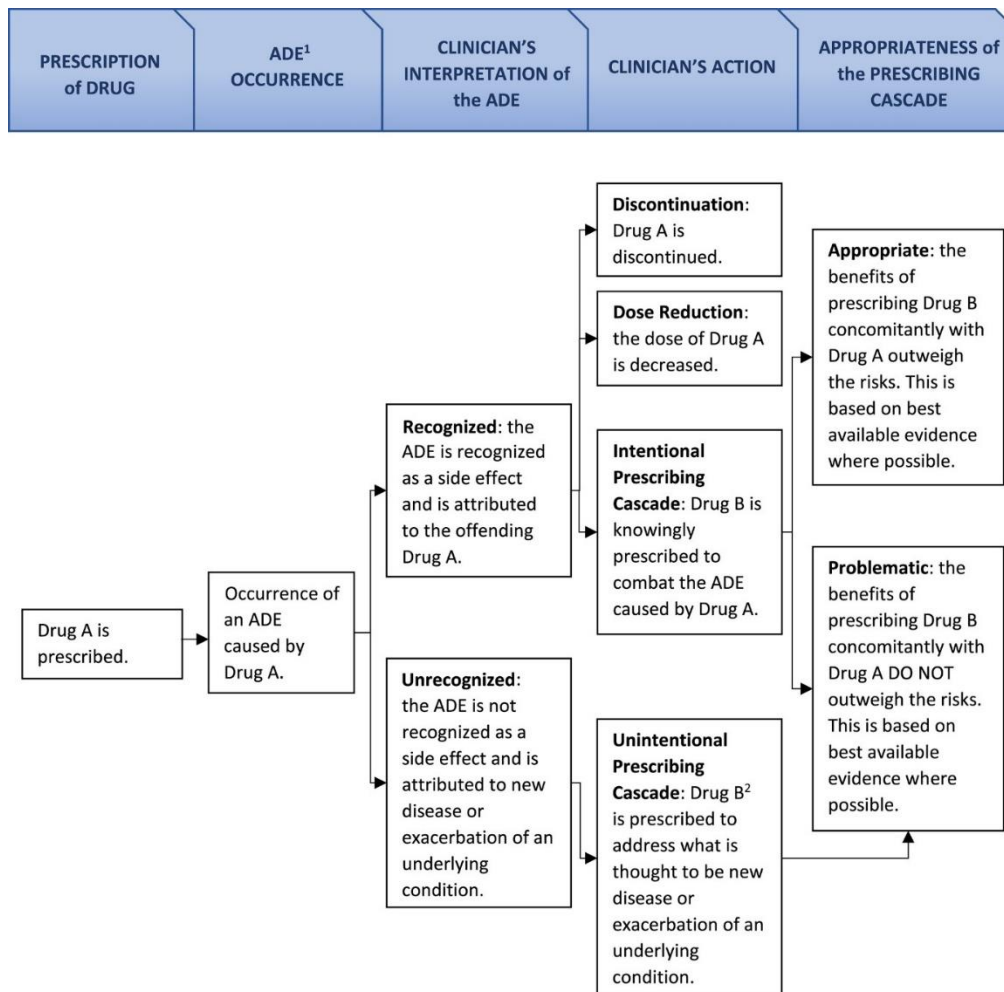
Het fenomeen voorschrijfcascades

In 1995 publiceerden Paula Rochon en Jerry Gurwitz in het Britse medische tijdschrift *The Lancet* een artikel¹ over het idee dat ongewenste bijwerkingen van (index) medicatie, ook wel Adverse Drug Effect/Reaction (ADE/ADR), kan leiden tot een vervolgbehandeling met secundaire (marker) medicatie. Voorbeelden van voorschrijfcascades zijn gegeven in Figuur 1. Zij stelden dat de voorschrijver veel invloed heeft in het voorkomen van deze ADE's door de keuze in het soort medicatie en de hoeveelheid hiervan. Eén van hun conclusies was dat de behandelende voorschrijvers, zeker in het geval van oudere patiënten, weinig hulpmiddelen hebben die helpen bij het terughoudend zijn in het voorschrijven van nieuwe medicatie. Mogelijke oplossingen waren substitutie met een middel met een korte halfwaardetijd of verlaging van de initiële dosering. Tot slot concludeerden zij dat door middel van systematische reviews, in die tijd, nieuwe en onbekende cascades in kaart moesten gebracht.



Figuur 1: Voorbeeld van potentiële voorschrijfcascades. Rochon et al.¹

Er zijn meerdere vormen van voorschrijfcascades. McCarthy et al.² maken onderscheid tussen onopzettelijke en opzettelijke voorschrijfcascades (zie Figuur 2). Hierbij kunnen de opzettelijke voorschrijfcascades nog opgesplitst in problematische en gepaste voorschrijfcascades. Deze gepaste voorschrijfcascades ontstaan wanneer het index- en markergeneesmiddel samen meer voordelen dan risico's voor de patiënt oplevert. Onopzettelijke voorschrijfcascades worden altijd als problematisch gezien.



Figuur 2: De stappen die kunnen tot het ontstaan van de verschillende soorten voorschrijfcascades. McCarthy et al.²

Het in kaart brengen van verschillende voorschrijfcascades

Om voorschrijfcascades op te sporen, wordt vaak gebruikt gemaakt van een Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA). Hierbij wordt gekeken naar de verhouding tussen de groep patiënten die eerst het indexgeneesmiddel krijgt gevolgd door het markergeneesmiddel en de groep waarbij de volgorde van voorschrijven omgekeerd is (zie Figuur 3). Wanneer de ratio >1,0, wordt er uitgegaan van een positieve associatie bij een voorschrijfcascade.

$$\text{crude sequence ratio} = \frac{\text{number of patients starting an index medication} \rightarrow \text{marker medication (IM)}}{\text{number of patients starting a marker medication} \rightarrow \text{index medication (MI)}}$$

Figuur 3: de formule om een PSSA uit te voeren. Mohammad et al.³

Verscheidene onderzoeken die onder andere gebruik hebben gemaakt van deze methode laten een positieve associaties bij 78 publicaties⁴ met daarin 41 voorschrijfcascades³. Enkele veel voorkomende voorschrijfcascades met de hoge positieve associaties waren: Lisdiuretica bij oedeem door calciumkanaalblockers, thyroxine bij hypothyreoïdie door amiodaron, antibiotica bij een clostridiuminfectie door protonpompremmers, anti-Parkinsonmedicatie bij Parkinsonisme door

antipsychotica en antibiotica bij urineweginfecties door ACE-remmers. De complete lijst met de 41 voorschrijfcascades waarbij een positieve associaties zijn gevonden is te zien in Appendix 1.

De incidentie van voorschrijfcascades

Er is nog weinig bekend over de incidentie van de voorschrijfcascades die nu bekend zijn. Verscheidene onderzoeken hebben met cohortstudies geprobeerd de incidentie van enkele voorschrijfcascades vast te stellen. Deze verschillende studies⁵⁻⁷ keken allemaal naar verschillende aspecten, zoals de verhoudingen tussen index- en markergeneesmiddel, en hoeveelheid behandelaars die betrokken zijn bij patiënten die te maken hebben met een voorschrijfcascade. De incidentie van de onderzochte voorschrijfcascades liep uiteen van 0 tot 12,3%.

Kosten en gevolgen van voorschrijfcascades

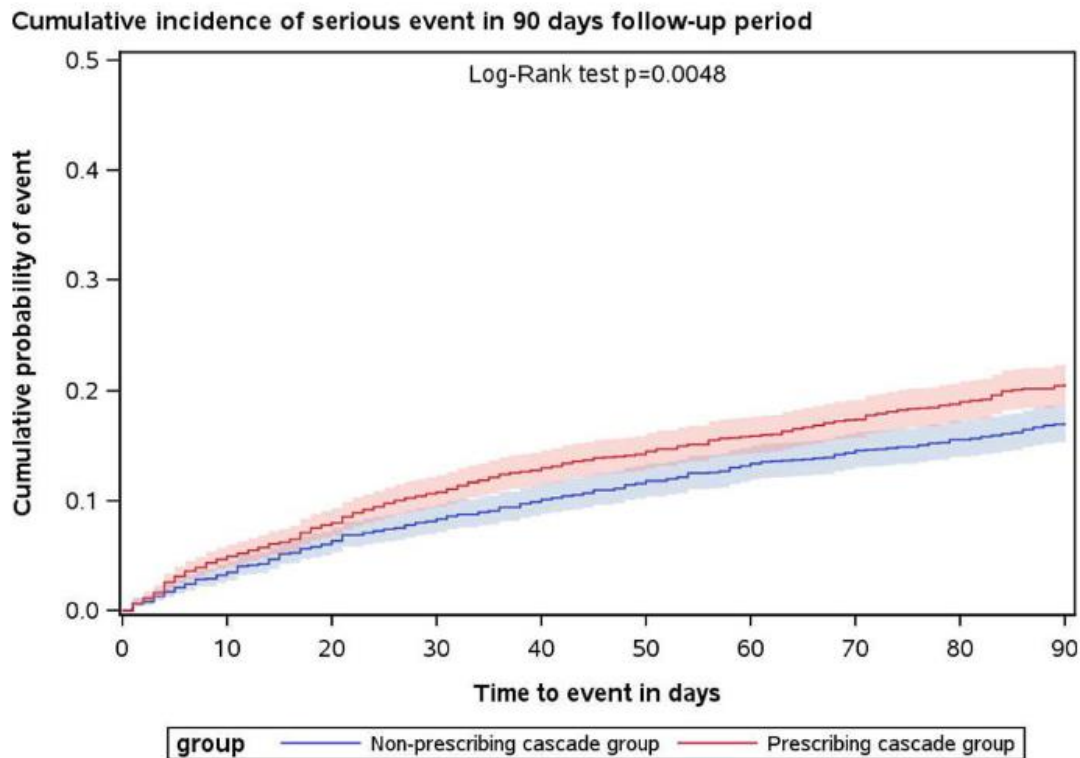
De kosten die een voorschrijfcascade met zich meebrengt zijn nog niet in kaart gebracht, maar van diens oorzaken en gevolgen is meer bekend. Aan de grondslag van de voorschrijfcascade ligt zoals eerder vastgesteld het niet herkennen van een ADE. Door nieuwe medicatie aan een patiënt voor te schrijven, is er een kans op nieuwe ADE of geneesmiddelinteractie. Dit laatste lijkt vooral het geval te zijn bij patiënten ouder dan 65 jaar. Gurwitz et al.⁷ hebben met een cohortstudie in Amerika in kaart gebracht hoeveel ADE's er plaatsvonden onder 30000 patiënten gedurende een jaar. Er werden 1523 ADE's vastgesteld, waarvan 421 (27,6%) waren te voorkomen (zie Tabel 1). Bloeddrukmedicatie veroorzaakt de meeste ADE's, maar laat relatief niet een hoger percentage voorkombare ADE's zien ten opzichte van andere medicatiegroepen.

Tabel 1: De aantallen en percentages van de ADE's (met classificaties in ernstigheid). Gurwitz et al.⁷

	Type of Adverse Drug Event		
	Overall (N = 1523)	Preventable (n = 421)	Nonpreventable (n = 1102)
Rate per 1000 person-years (95% CI)	50.1 (47.6-52.6)	13.8 (12.5-15.2)	36.3 (34.1-38.4)
Category of severity, No. (%)			
Fatal	11 (0.7)	5 (1.2)	6 (0.5)
Life-threatening	136 (8.9)	72 (17.1)	64 (5.8)
Serious	431 (28.3)	167 (39.7)	264 (24.0)
Significant	945 (62.0)	177 (42.0)	768 (69.7)

Abbreviation: CI, confidence interval.

Een studie van Rochon et al.⁸ laat zien dat voorschrijfcascades kunnen leiden tot een hogere incidentie in 'serious adverse events', zoals ziekenhuisopnames (Figuur 4). Onderzoek van Perez Menéndez-Condez et al.⁶ naar de opnames op de spoedeisende hulp (gedurende twaalf maanden) liet zien dat van de 252 patiënten die zij geïnccludeerd hebben, er 49 (19,4%) zijn opgenomen vanwege een ADE. Van deze 49 werd er uitgegaan dat 32 (65%) van de opnames was te voorkomen. Daarnaast waren van de 49 opgenomen patiënten met een ADE er tien (20,4%) die naar de intensive care moesten en één patiënt overleden aan de gevolgen van de ADE. De inschattingen over de kosten⁶ van een ziekenhuisopname door een ADE verschillen en kunnen per land verschillen. Verscheidene onderzoeken^{6,8,9} laten zien dat de kosten kunnen verschillen tussen €250000 en €6000 per opname, waarbij de onderzoeken gedaan tussen 2000-2024. De huidige kosten van een ziekenhuisopname ten gevolge van een ADE kunnen dus anders zijn.

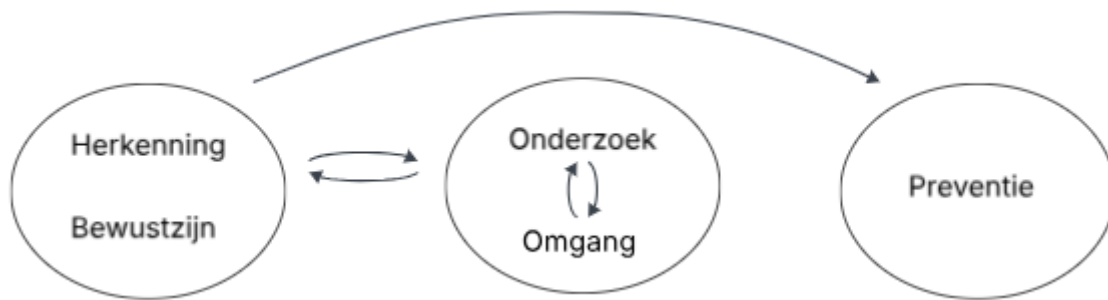


Figuur 4: De cumulatieve incidentie van 'serious adverse events' bij patiënten met (rood) en zonder (blauw) de voorschrijfcascade. Rochon et al.¹⁰

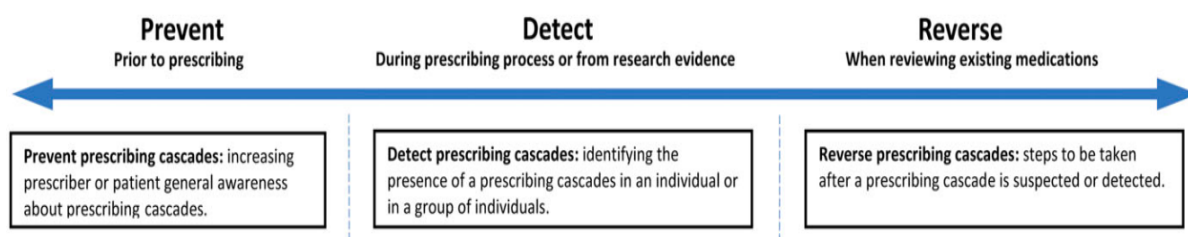
Kennisdocumenten over voorschrijfcascades

Het tegengaan van de voorschrijfcascade

Het principe van voorschrijfcascades is 30 jaar bekend en er is pas recentelijk meer onderzoek gedaan om deze cascades in kaart te brengen. Farrell et al.¹¹ hebben onderzoek gedaan naar de bewustheid over het bestaan van voorschrijfcascades onder artsen door ze verscheidene patiëntencasussen voor te leggen. Zij concludeerden dat er een groot kennisgat bij de artsen aanwezig was. Niet alleen werden voorschrijfcascades niet herkend of als problematisch gezien, in enkele gevallen werden ook voorschrijfcascades toegedicht aan medicatie waar geen sprake van was. Brath et al.¹² hebben onderzoek gedaan naar de bewustheid naar voorschrijfcascades onder artsen en patiënten. Bij patiënten kwam naar voren dat zij vaak niet op de hoogte zijn van de bijwerkingen die de medicatie kan veroorzaken. Ook namen patiënten de bijwerkingen voor lief met als reden dat 'de dokter het beter weet dan ik'. Bij artsen kwam naar voren dat enkelen wel op de hoogte waren van het bestaan van voorschrijfcascades. Echter hadden zij geen vaste methode om deze te herkennen of tegen te gaan. Als reden hiervoor was een belangrijk thema dat hun opleiding gefocust was op de behandelingen van ziekten en dat daar weinig aandacht wordt besteed aan farmacologie en bijwerkingen van medicatie. Daarom concludeerden de onderzoekers van de beide studies dat het tegengaan van voorschrijfcascades drie stappen vereist: herkenning en bewustzijn, onderzoeken en oplossen, en preventie. Hierbij moet vermeld worden dat beide onderzoekers deze stappen anders kwalificeren en anders met elkaar laten verhouden. De onderlinge verhoudingen tussen de stappen zijn te zien in Figuur 5 (Farrell) en Figuur 6 (Brath).



Figuur 5: De verhoudingen van de aspecten herkenning, oplossen en preventie, en hun onderlinge verhoudingen. Farrell et al.¹¹



Figuur 6: de thema's om voorschrijfcascades tegen te gaan volgens Brath et al.¹²

Bij de belangrijkste thema's die terugkwamen bij deze stappen waren: kennis over de symptomen, kennis over de bijwerkingen van medicatie, goede communicatie tussen zorgverleners en patiënten en communicatie tussen zorgverleners onderling (arts-arts en arts-apotheker).

Asad et al.¹³ hebben onder Pakistaanse ziekenhuisapothekers onderzocht wat zij als belangrijkste factoren zagen over het ontstaan van voorschrijfcascades en welke stappen er ter preventie moeten worden ondernomen. Herkenning van ADE's, informatievoorziening en intercollegiaal overleg komen hier weer naar voren als de belangrijkste thema's. Daarnaast vonden de ziekenhuisapothekers het belangrijk dat bij de patiënten goed werden uitgehoord over het ontstaan van hun klachten, om zo ook ADE's eerder te achterhalen en mogelijk medicatie aan te passen.

In Ierland hebben Dalton et al.¹⁴ onder openbare apothekers onderzoek (n=220) gedaan naar hun vermogen om voorschrijfcascades te herkennen. Hier kwam naar voren dat de helft van de respondenten aangaf de term voorschrijfcascades niet te kennen. Hierbij moet worden vermeld dat ongeveer 75% van de deelnemers aangaf zichzelf in staat te achten om een voorschrijfcascade te herkennen. Meer dan 95% van de respondenten gaf aan dat het herkennen van een voorschrijfcascade belangrijk is voor de patiëntveiligheid en meer dan 70% vond het ook de verantwoordelijkheid van de openbare apotheker zelf om deze te herkennen. Daarbij gaf 90% van de respondenten aan dat de verantwoordelijkheid bij de voorschrijver ligt om een voorschrijfcascade te herkennen. De belangrijkste redenen waarom de openbare apothekers niet in staat waren om voorschrijfcascades te herkennen, zijn volgens het grootste deel van de respondenten (>80%): geen toegang tot de medicatiehistorie van de patiënt, de patiënt krijgt medicatie voorgeschreven door meerdere behandelaars en drukte in de apotheek waardoor ze er geen tijd aan besteden. Naast geen toegang hebben tot de medicatiehistorie, gaf ook ongeveer de helft van de respondenten aan dat het niet weten wat de indicatie is voor het voorschrijven, bijdraagt aan het niet herkennen van een

voorschrijfcascade. Verder gaf 82% van de respondenten aan dat zij de voorschrijfcascade niet kunnen verhelpen omdat de voorschrijver de medicatie niet wil aanpassen ondanks dat er een voorschrijfcascade is vastgesteld. Ook kennis en informatievoorziening over voorschrijfcascades komt terug als belangrijk thema. Meer dan 65% van de respondenten gaf aan dat onvoldoende kennis om voorschrijfcascades te herkennen een groot obstakel is. Ongeveer een even groot deel geeft aan dat het niet weten waar informatie over voorschrijfcascades te vinden is ook een probleem is. Tot slot geeft ongeveer de helft van de respondenten aan dat, na herkenning, onvoldoende kennis hoe met een voorschrijfcascade om te gaan een probleem is.

In hetzelfde onderzoek van Dalton et al.¹⁴ werd gevraagd aan de openbare apothekers wat zij graag wilden zien om de voorschrijfcascades tegen te gaan. De thema's waar een zeer groot deel van de respondenten (~85%) het over eens was, waren de komst van meldingen in de elektronische systemen, nieuwe informatievoorzieningen en nieuwe trainingen over voorschrijfcascades. Hierbij wordt bij de informatievoorzieningen en trainingen ook nog onderscheid gemaakt tussen herkenning en hoe er mee om te gaan.¹⁴

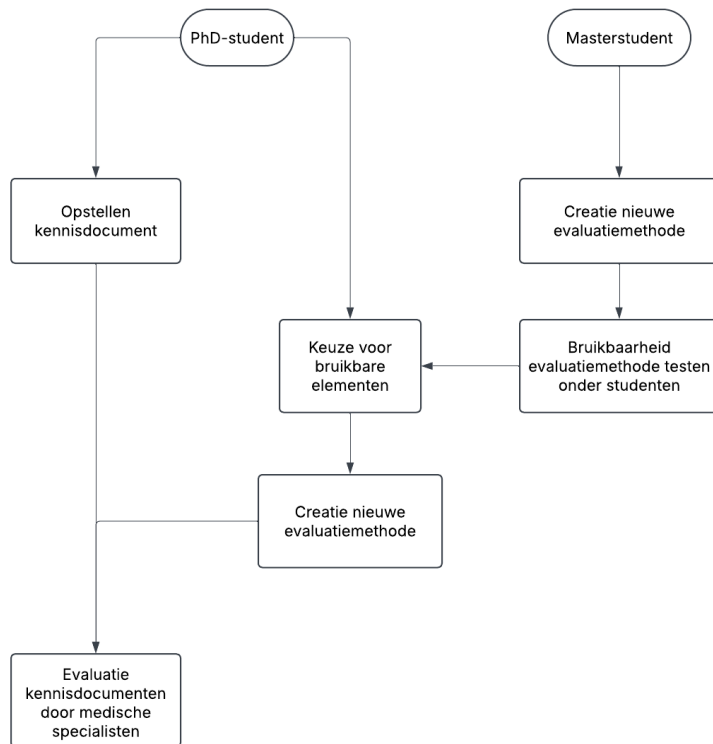
De ontwikkeling en evaluatie van de kennisdocumenten

In het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (MUMC+) worden kennisdocumenten ontwikkeld omdat zorgverleners vraag hadden naar hulpmiddelen die wetenschappelijke bewijs en informatie over voorschrijfcascades.

Deze kennisdocumenten hebben de naam CASC-ADE, wat staat voor Cascade Awareness of preScribing Cascades and managing Adverse Drug Effects. Deze kennisdocumenten geven informatie over symptomatologie en incidentie van bijwerkingen van de index geneesmiddelen, potentiële marker geneesmiddelen en adviezen om de voorschrijfcascade te aan te pakken. Het doel van deze CASC-ADE kennisdocumenten is zowel bij te dragen aan de aspecten die eerder al naar voren kwamen: herkenning, oplossen en preventie. Een deel van dit onderzoek focust zich op het opstellen van de CASC-ADE kennisdocumenten. Er zijn geen standaard naslagwerken waarin wetenschappelijk bewijs en informatie over de cascades te vinden zijn. Daarom is het van belang dat er een efficiënte zoekstrategie ontwikkeld wordt.

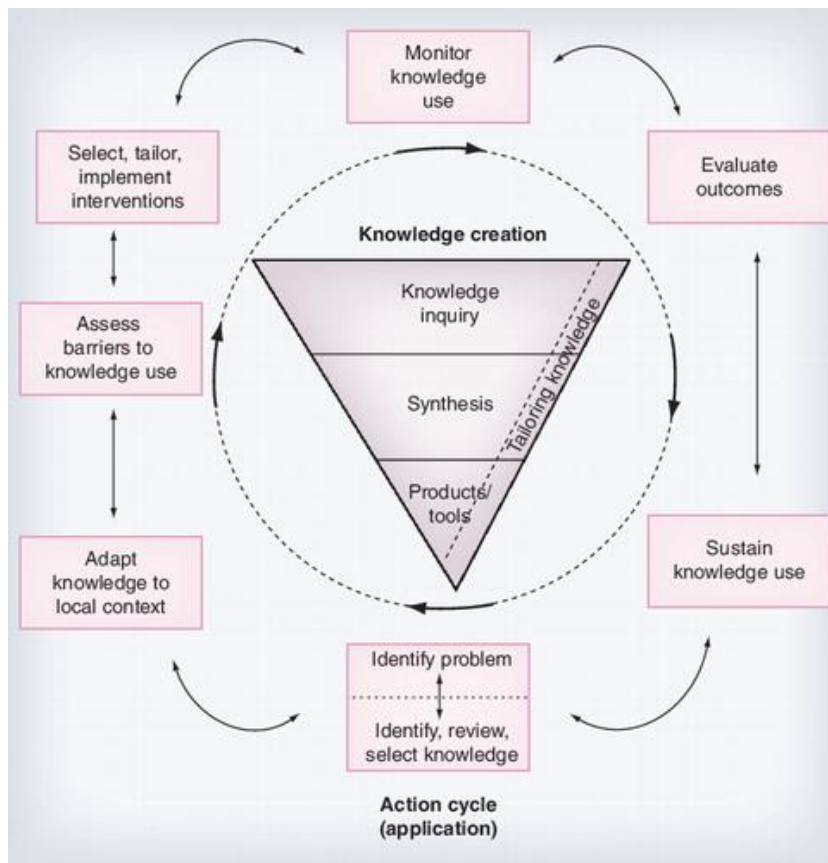
Evaluatie van de kennisdocumenten

Een belangrijk aspect bij de ontwikkeling van nieuwe methoden of instrumenten is hun evaluatie. Voor kennisdocumenten is geen standaard evaluatie-instrument beschikbaar en daarom moet deze zelf nieuw ontwikkeld worden. Als deel van dit onderzoek wordt een evaluatie-instrument opgesteld, die wanneer succesvol ook (als basis) gebruikt kan worden door het MUMC+. De samenwerking tussen het MUMC+ en de onderzoeker van dit onderzoek is schematisch weergegeven in Figuur 7. Het evaluatie-instrument zal worden opgesteld uit onderdelen en vragen van reeds bestaande evaluatiemethoden. De evaluatiemethoden die wel bestaan zijn vooral gefocust op beleid, richtlijnen en algemeen gebruikersgemak. Gezien de kennisdocumenten medisch advies bevatten, kunnen ze gezien worden als een mini-richtlijn.



Figuur 7: De samenwerking tussen de PhD-student en de masterstudent in het ontwikkelen van een evaluatie-instrument om de bruikbaarheid van de kennisdocumenten mee te kunnen testen.

Verschillende aspecten van de kennisdocumenten moeten van voldoende kwaliteit zijn, zodat ze in de praktijk bruikbaar zijn. Belangrijke elementen hierbij zijn het format en de lengte van de tekst, de helderheid en specificiteit van de informatie en de toepasbaarheid van de gegeven adviezen. Uit onderzoek over de aspecten waar richtlijnen aan moeten voldoen door Kastner et al.¹⁵ kwam naar voren dat duidelijke omschrijving van door wie, wanneer en hoe er gehandeld moet worden vaak een onderbelicht aspect is en kan leiden tot een lage implementatie. Ook waren flexibiliteit en context wanneer de richtlijn van toepassing belangrijk. Voor de implementatie van richtlijnen, of in dit geval de kennisdocumenten, is het belangrijk dat eindgebruikers worden meegenomen in de ontwikkeling. De “Knowledge-to-action”-cyclus van Graham (Figuur 8) is kan gebruikt worden kennis naar de praktijk over te brengen. Deze feedback-cyclus is belangrijk bij het ontwikkelen van hulpmiddelen, hier de kennisdocumenten, zodat deze in de praktijk worden geïmplementeerd.



Figuur 8: Graham's 'knowledge-to-action'-cyclus. Kastner et al.¹⁵

Om de eindgebruikers mee te nemen in het ontwikkelingsproces, zullen zij de eerste versie van de kennisdocumenten evalueren. Om te bepalen hoe zij dit het best kunnen doen is gekeken naar bestaande evaluatiemethoden. Het zoeken naar bruikbare evaluatiemethoden vond plaats op Pubmed, Google (Scholar) en SmartCat. De belangrijkste termen waarmee gezocht is, zijn “usability”, “evaluation”, “assessment”, “medical guidelines” en “user experience”. Tot slot zal er samengevat worden welke methoden er zijn gebruikt voor de eigen evaluatie-instrument.

Bestaande instrumenten

De GLIA (GuideLine Implementability Appraisal) is een methode die opgesteld is door Shiffman et al.¹⁶ en kan worden gebruikt om specifieke aanbevelingen te beoordelen. De GLIA bestaat uit tien domeinen (dimensions) met in totaal 31 vragen. Deze vragen kunnen worden beantwoord op vier manieren: de aanbeveling voldoet wel of niet aan dit criterium, de deelnemer is niet in staat de om de vraag te beantwoorden of het criterium slaat niet op deze aanbeveling. Bruikbare domeinen van deze methode zijn: algemene beoordeling, ‘beslisbaarheid’, uitvoerbaarheid, validiteit en presentatie. Domeinen die minder van toepassing zijn bij het evalueren van de kennisdocumenten hebben te maken met meten van uitkomsten, elektronische implementatie en nieuwheid. Daarnaast focust de GLIA zich voornamelijk op implementeerbaarheid van de adviezen en richtlijnen, en lijkt zich minder te focussen op de kwaliteit van het document. De uiteindelijke GLIA-vragenlijst is niet op het internet te vinden, enkel de domeinen met een paar voorbeeld vragen.

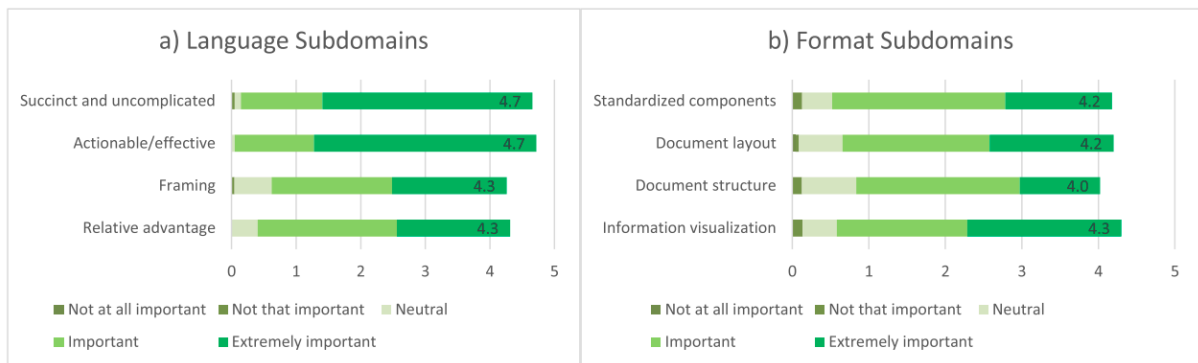
De AGREE-II (Appraisal of Guidelines, for Research and Evaluation) is een methode die is opgesteld door Brouwers et al.^{17,18} en kan worden gebruikt voor het beoordelen van richtlijnen en beleid. De AGREE-II bestaat uit zes domeinen met in totaal 23 vragen. De vragen worden beantwoord met een zevenpuntschaal, van zeer oneens (1) tot zeer eens (7). Hoewel de AGREE-II niet voor kennisdocumenten is ontwikkeld, geven de makers aan de AGREE-II geschikt is voor het waarborgen van de kwaliteit en om aanpassingen aan te brengen naar de context van verschillende gebruikers. De bruikbare domeinen uit de AGREE-II om door eindgebruikers te laten beoordelen zijn: onderwerp en doel, helderheid en presentatie, en methodologie. Domeinen die relevant kunnen zijn, maar onafhankelijk beoordeeld kunnen worden, zijn toepassing (alleen van toepassing op beleid), betrokkenheid van belanghebbenden en onafhankelijkheid van de opstellers.

De Attrakdiff (2)¹⁹ is een evaluatiemethode om producten door consumenten te laten beoordelen. De Attrakdiff bestaat uit 28 kwaliteiten verdeeld over drie domeinen: pragmatische kwaliteiten, hedonistische kwaliteiten en aantrekkelijkheid. De kwaliteiten worden weergegeven als tegenovergestelde termen (bijvoorbeeld goed – slecht) en worden beoordeeld met een zevenpuntschaal tussen de termen. De Attrakdiff heeft slechts enkele termen die relevant zijn om een kennisdocument te beoordelen, gezien deze methode zich ook focust op fysieke eigenschappen.

De User Experience Questionnaire (UEQ)^{20,21} is een algemene evaluatiemethode om producten en diensten te laten evalueren door gebruikers. Hier instaan dus niet de eigenschappen van het product, maar de ervaring van de gebruiker. De UEQ bestaat uit 26 items, verdeeld over zes domeinen. De pragmatische domeinen bevatten veel kwaliteiten die relevant kunnen zijn voor kennisdocumenten. Deze zijn te vinden in de domeinen: aantrekkelijkheid, efficiëntie, duidelijkheid en betrouwbaarheid.

^{20,21}

De Guidelines Language and Format Instrument (GLAFI)²² is een evaluatiemethode voor ontwikkelaars van richtlijnen zelf. Met GLAFI kunnen zij zelf de duidelijkheid van de tekst en de overzichtelijkheid van de documenten beoordelen. Hierbij ligt de focus op ondubbelzinnig en consistent taalgebruik, gespecificeerde situaties waarin de richtlijn van toepassing is, gestandaardiseerde formats en indeling van de documenten. Deze methode is ontwikkeld door richtlijnmakers in een survey ondervragen naar belangrijke aspecten om dit te bereiken in een richtlijn. De belangrijkste resultaten van deze survey zijn te zien in Figuur 9. De GLAFI bestaat uit 5 domeinen met 28 items. Deze items kunnen worden beoordeeld met twee opties: een positieve beoordeling of met “not applicable”. Deze gaan items diep in op het taalgebruik en de aspecten in de opmaak. Deze items zijn te specifiek om te laten evalueren door de eindgebruikers, maar kunnen wel meegenomen worden in de ontwikkelaars van de kennisdocumenten. De resultaten uit de survey kunnen gebruikt worden bij het selecteren van domeinen uit andere evaluatiemethoden.



Figuur 9: De gemiddelde scores van de belangrijkste items voor de GLAFI-methode in de subdomeinen 'Taalgebruik' (a) en 'Format' (b). De lengte van de balk geeft het middelste antwoord weer, de verdelingen van de antwoorden zijn weergegeven met de verschillende kleuren in de balk. Gupta et al. ²²

Van de bestaande evaluatiemethoden zijn de Atrakdiff en de GLAFI niet bruikbaar. Deze methoden zijn te specifiek of bevatten geen items die kennisdocumenten op hun inhoud kunnen toetsen. De methoden met de bruikbare items zijn de AGREE-II (kwaliteit en bruikbaarheid van de informatie) en de UEQ (leesbaarheid en overzichtelijkheid).

Doel en vraagstellingen

Het eerste deel van dit onderzoek focust zich op het opstellen van de CASC-ADE kennisdocumenten. Hierbij ligt de nadruk op de herkomst van de bronnen die gebruikt kunnen worden bij het opstellen van de kennisdocumenten. Onduidelijk is welke databases de relevante literatuur opleveren. Om een groot aantal kennisdocumenten te kunnen ontwikkelen, is een efficiënte zoekstrategie nodig. De onderzoeksvraag bij dit gedeelte geldt: in welke databases zijn de bronnen te vinden die nodig zijn voor het opstellen van de kennisdocumenten?

Om vast te stellen of de ontwikkelde kennisdocumenten bruikbaar zijn in de praktijk, is een evaluatie-instrument nodig. Het tweede deel van dit onderzoek is gericht op de ontwikkeling van dit evaluatie-instrument, gebaseerd op de AGREE-II en de UEQ. Bij de elementen uit de AGREE-II de nadruk liggen op de inhoudelijke kwaliteit van het kennisdocument en bij de elementen uit de UEQ zal de nadruk liggen de gebruikers ervaring. De onderzoeksvraag voor dit gedeelte van het onderzoek is: Is een evaluatie-instrument gecreëerd uit items uit de AGREE-II en de UEQ is een geschikt instrument om de bruikbaarheid van de CASC-ADE-kennisdocumenten te toetsen? Naast deze hoofdvraagstelling is aanvullend gekeken naar de verschillen in antwoorden door farmacie- en geneeskundestudenten, en of de deelnemers aanvullingen hadden die nog misten in deze versie van het evaluatie-instrument. Ten slotte is gekeken naar de algemene beoordeling van dit instrument.

Methode

Deel 1: Bronnen voor het opstellen van de kennisdocumenten

Dataverzameling gebruikte bronnen

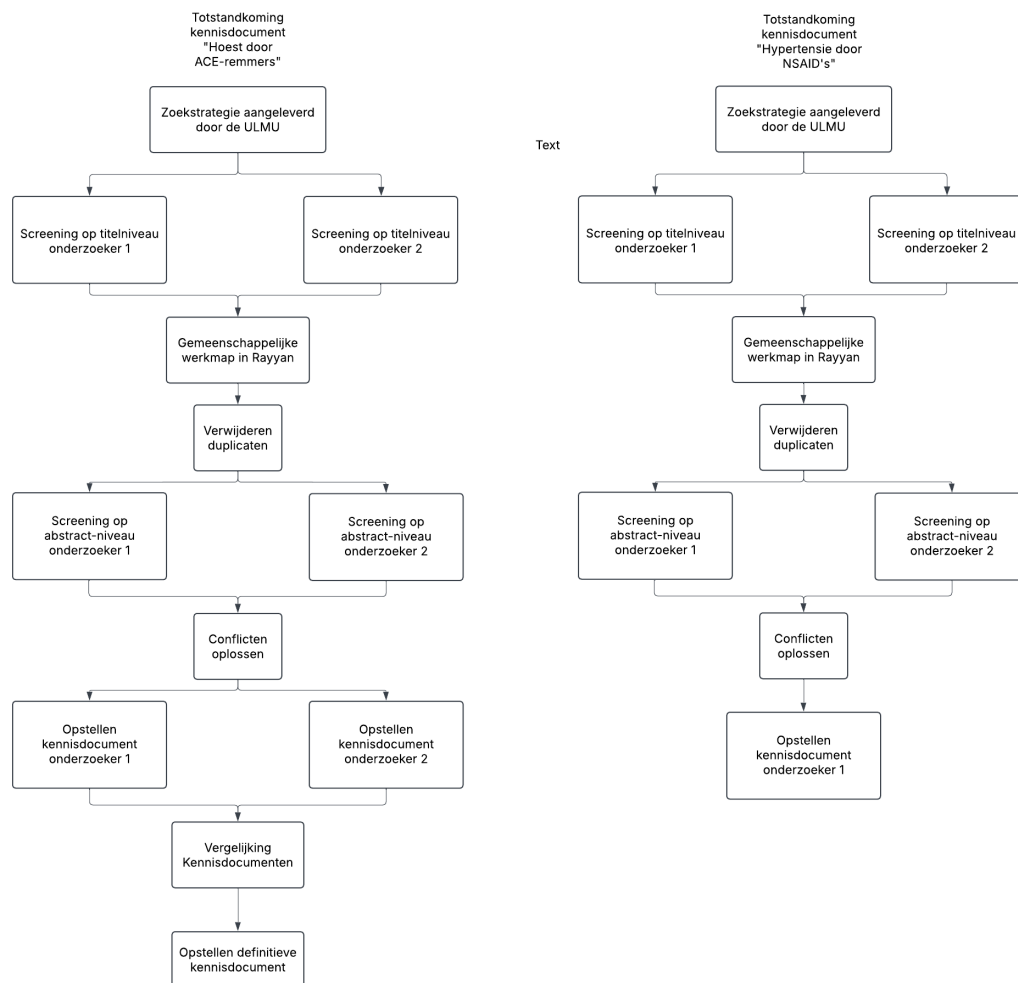
Om te onderzoeken welke databases de meeste bronnen opleveren met bruikbare informatie, gekeken naar de eerste drie kennisdocumenten die zijn opgesteld: hoest door ACE-remmers, perifeer oedeem door calciumkanaalblokkers (CCB's) en hypertensie door NSAID's. Voor het vergaren van de bronnen om de adviezen in de kennisdocumenten op te baseren, zijn zoekstrategieën aangeleverd door medewerkers van de University Library van de Maastricht University. Per voorschrijfcascade bevatten de vanuit Maastricht aangeleverde zoekstrategieën drie verschillende databases: Embase Ovid, Medline en Cochrane. Omdat de RuG enkel toegang heeft tot Embase Elsevier, is een vertaling gemaakt voor deze Embase met behulp van de Centrale Medische Bibliotheek van de RuG.

Voor de kennisdocumenten over “hoest door ACE-remmers” en “hypertensie door NSAID's” zijn de zoekstrategieën door twee onderzoekers (een PhD-student (nr. 1) en een masterstudent Farmacie (nr. 2)) apart van elkaar door de databases gehaald. Hierbij werden de zoekresultaten gescand op titel en relevante titels werden opgeslagen in Mendeley. Systematic reviews en meta-analyses waren hierbij de interessantste artikelen om op te focussen. De relevante onderwerpen waarop gescand is, zijn onder andere bijwerkingen en indicatie. De artikelen zijn daarna gelabeld met herkomst en geïmporteerd in Rayyan. Hierna zijn de duplicaten verwijderd en de titels door beide onderzoekers apart beoordeeld op abstract-niveau. Bij deze beoordeling is aangegeven of de onderzoeker het artikel wel, niet of misschien bruikbaar vond. Naar deze beoordelingen heeft een overleg tussen beide onderzoekers plaatsgevonden om conflicten (artikelen waarvan de beoordelingen verschilden) op te lossen.

Beoordeling van bronnen

Proces bij het opstellen van het kennisdocument “hoest door ACE-remmers”

Per voorschrijfcascade bevatten de aangeleverde zoekstrategieën vanuit Maastricht zoekstrategieën voor drie verschillende databases: Embase, Medline en Cochrane. Met de geïnccludeerde artikelen hebben beide onderzoekers apart van elkaar een eigen versie van het kennisdocument opgesteld. Deze kennisdocumenten zijn daarna ook met elkaar vergeleken, waarna de PhD-onderzoeker een definitieve versie van het kennisdocument heeft gemaakt. Voor de voorschrijfcascade “hoest door ACE-remmers” hebben beide onderzoekers apart van elkaar met de geïnccludeerde artikelen een eigen versie van het kennisdocument opgesteld. Deze kennisdocumenten zijn daarna ook met elkaar vergeleken, waarna de PhD-onderzoeker een definitieve versie van het kennisdocument heeft gemaakt. Voor het kennisdocument “hypertensie door NSAIDs” heeft de PhD-onderzoeker het kennisdocument opgesteld. De verschillende werkwijzen zijn te zien in Figuur 10. Het kennisdocument over de CCB's was klaar voor aanvang van dit onderzoek. De herkomst van de bronnen bij het document over “oedeem bij CCB's” is met terugwerkende kracht vastgesteld.



Figuur 10: De verschillende manieren in de totstandkoming van de kennisdocumenten "hoest door ACE-remmers" en "hypertensie door NSAID's". Afkorting ULMU: University Library Maastricht University.

Uitkomstmaat

Na het opstellen van de kennisdocumenten is in Rayyan voor elke bron de database van herkomst getraceerd en ingevoerd in een kruistabel. In deze kruistabel is naast de herkomst van de bron, is ook het soort bron en het onderdeel waarvoor deze gebruikt is genoteerd. De bruikbaarheid van de databases wordt bepaald aan de hand van de hoeveelheid deze database gebruikt is en het soort bronnen dat gebruikt is. Hierbij zijn systematic reviews en meta-analyses van belang, deze bronnen worden als zeer bruikbaar geacht. Wanneer een van deze soort bronnen slechts in een enkele database te vinden is, dient deze database als onmisbaar te worden gezien.

Zoals gezegd is voor de het kennisdocument "perifeer oedeem door CCB's" de bronnenlijst met terugwerkende kracht gecontroleerd. Hierbij is gekeken of de individuele artikelen te vinden waren in de databases, door de titel op te zoeken.

Deel 2: de ontwikkeling van een nieuw evaluatie-instrument

Design en populatie

In het tweede deel van het onderzoek is een evaluatie-instrument ontwikkeld, waarvan de face-validity en de content validity onderzocht zijn. Het eerste is gedaan in feedback rondes met de begeleiders en ontwikkelaars van de kennisdocumenten. Het tweede is gedaan in een cross-sectionele studie met studenten, die in eerste instantie een kennisdocument hebben beoordeeld in hun eigen woorden (op open vragen) en daarna met gebruikmaking van het ontwikkelde evaluatie-instrument. Op deze manier is vastgesteld of het meetinstrument alle relevante aspecten van de beoordeling in kaart kan brengen.

Opstellen van het evaluatie-instrument op basis van AGREE-II en UEQ

De AGREE-II en de UEQ zijn evaluatiemethoden met gesloten vragen waarmee hun domeinen en items beoordeeld worden. De domeinen uit deze methoden zijn gekozen door de masterstudent in overleg met de begeleider. De relevante domeinen zijn reeds genoemd in de inleiding en zijn gekozen op basis van de onderzoeker en begeleider van belang achten (face-validity). Hierbij is gekeken naar het doel van de kennisdocumenten (informatievoorziening en verhelpen van de voorschrijfcascade) en het gebruiksgemak. De bijbehorende items uit de AGREE-II en UEQ zijn niet direct bruikbaar om een kennisdocument met te evalueren. Daarom zijn deze items door de onderzoeker verwoord tot vragen zodat ze van toepassing zijn op de gemaakte kennisdocumenten. Deze vragen zijn op 'face-validity' beoordeeld door de begeleiders en na enkele feedbackrondes aangepast tot een definitieve versie. De gesloten vragen werden beantwoord met een zevenpunt Likertschaal, waarbij 1 gelijk staat aan 'zeer oneens' en 7 gelijk staat aan 'zeer eens'. Voor twee vragen over de hoeveelheid informatie had de Likertschaal een andere verdeling: te weinig (1), goed (4) en te veel (7). Daarnaast konden de deelnemers kiezen voor de optie 'geen mening'. In totaal zijn er 24 gesloten vragen aangevuld met drie open slotvragen. Deze open vragen zijn bedoeld om de beoordelaar een mogelijkheid te geven om aanbevelingen te doen om het kennisdocument te verbeteren. Van de 24 gesloten vragen zijn dertien gebaseerd op de AGREE-II en acht op de UEQ. Twee vragen kunnen getraceerd worden uit beide methoden en één laatste vraag is door de onderzoeker zelf opgesteld. De matrix met de definitieve vragen en hun herkomst uit de AGREE-II en UEQ is te vinden in appendix 2.

Open vragen ten behoeve van de content validity

Om te onderzoeken of de opgestelde vragen alle domeinen en aspecten die beoordelaars van de kennisdocumenten belangrijk vinden omvatten, is een vragenlijst gemaakt met open vragen. Het doel van deze open vragen is om te achterhalen of nog meer items aan de gesloten vragen toegevoegd moeten worden. Verder worden de antwoorden van de open en gesloten vragen per item vergeleken op inhoudelijke overeenkomsten. Eén open vraag kan meerdere gesloten vragen omvatten. De open vragen zijn opgesteld door de masterstudent en waren onderhevig aan meerdere feedback rondes met de begeleider. Hierbij zijn ze beoordeeld op helderheid van formulering en of alle gesloten vragen gedekt zijn door de open vragen. De matrix met de koppeling tussen de gesloten en open vragen is te vinden in appendix 3.

Dataverzameling

Beide vragenlijsten zijn ingevoerd in het survey-programma Qualtrics. Het kennisdocument “perifeer oedeem door CCB’s” is gebruikt om te evalueren met de ontwikkelde methode en was in Qualtrics bijgevoegd. Voordat de vragenlijsten ingevuld kon worden, moest een informed consentformulier ingevuld worden. Om de deelnemers een beeld te geven in welke situatie het kennisdocument gebruikt kan worden, is bij het kennisdocument een patiëntencasus (appendix 4) bijgevoegd waarin de relevante voorschrijfcascade in verwerkt was. De vragenlijsten zijn via e-mail opgestuurd naar de deelnemers.

Studiepopulatie

De studiepopulatie bestond uit geneeskunde- en farmaciestudenten. De studenten waren minstens in het vijfde jaar van de studie of recent afgestudeerd. De deelnemende studenten waren door de PhD- en masterstudent persoonlijk benaderd om mee te doen aan het onderzoek. In totaal zijn er vijftien geneeskundestudenten en twaalf farmaciestudenten benaderd.

Data-analyse

Coderen open vragen

De antwoorden van de open vragen zijn gecodeerd door de onderzoeker. Hierbij werd eerst gekeken of het antwoord op een vraag een item uit de gesloten vragenlijst bevatte. Eén antwoord op een open vraag kan meerdere items bevatten. Wanneer een item naar voren kwam dat nog niet in de gesloten vragen staat, is dat ook gecodeerd. Na het coderen werd aan alle antwoorden een waardeoordeel toegekend: negatief (1), neutraal (2) en positief (3). De lijst met domeinen waarmee de open vragen zijn gecodeerd is te vinden in appendix 6.2. Deze domeinen zijn een samenvatting van de gesloten vragen.

Beoordeling van het kennisdocument

De antwoorden van de gesloten vragen zijn geanalyseerd met IBM SPSS 28 voor de aanvullende beschrijvende analyse. Uit de antwoorden zijn de mediaan en de interquartile range [25-75%] berekend. Dit is gedaan voor de complete groep deelnemers en de groepen geneeskunde- en farmaciestudenten apart.

Codering slotvragen

De slotvragen van het ontwikkelde evaluatie-instrument zijn gecodeerd door de studentonderzoeker met een waardeoordeel (bijvoorbeeld positief) of een samenvatting van het antwoord (bijvoorbeeld “meer figuren”).

Vergelijking antwoorden open en gesloten vragen (content validity)

De antwoorden van de open en gesloten vragen zijn per deelnemer onderling vergeleken om te zien of dat daar nog verschillen in naar voren kwamen. Hiervoor moesten de scores van de gesloten vragen gelijkgesteld aan die van de open vragen. De zevenpuntschaal is opgedeeld in drie delen: negatief (1-3), neutraal (4) en positief (5-7). Wanneer een deelnemer een domein meerdere malen in de antwoorden van open vragen benoemde, werd hiervan een gemiddelde berekend. Wanneer dit gemiddelde eindigde op een decimaal van .5 of hoger, is dit naar boven afgerond. Wanneer de antwoorden van deelnemers niet overeenkomen, kan hier nog onderscheid in gemaakt worden tussen discrepantie van één klasse (bijvoorbeeld neutraal – positief) of twee klassen (negatief –

positief). Omdat de open en gesloten vragen gescoord werden met verschillende schalen, moet een discrepantie van 2 klassen gezien worden als niet overkomend. Een discrepantie van één klasse dient beoordeeld te worden op het percentage deelnemers bij wie het voorkomt en het percentage overeenkomstige antwoorden dat hetzelfde item bevat.

Uitkomstmaten

In dit onderzoek werd gekeken of de beoordelingen van de items in de open vragen en gesloten vragen overeenkwamen bij de individuele deelnemers. Dit werd gedaan om de content validity van het opgestelde evaluatie-instrument te vast te stellen. Gezien er in dit onderzoek geen gebruik gemaakt is van methoden als de "Item Content Validity Index"²³, is er geen afkapwaarde. Daarom is besloten dat een overeenkomst van 70% voldoende is en items met een lagere overeenkomst moeten worden geherevalueerd. Deze 70% is gebaseerd op de gewenste correlatie die bij een test-hertest analyse²⁴ bereikt moet worden om te kunnen spreken van betrouwbaarheid. De afkapwaarde is arbitrair en bij de beoordeling van de resultaten zal er verschil zitten in de beoordeling van de items in het instrument. Zo zal bijvoorbeeld een item dat net geen 70% scoort, maar geen beoordelingen met twee klassen verschil, positiever beoordeeld worden dan wanneer er wel beoordelingen zijn die twee klassen verschillen. Wanneer een groot deel van de items een hoge overeenkomst (>70%) bevatten, zal het nieuwe evaluatie-instrument als bruikbaar worden geacht.

In dit onderzoek worden de open vragen gezien als leidend in de beoordeling van het kennisdocument. Items die in de open vragen naar voren zouden zijn gekomen en nog niet in het evaluatie-instrument zijn opgenomen, werden beoordeeld door de studentonderzoeker of deze een toegevoegde waarde bevatten voor het evaluatie-instrument.

Resultaten

Deel 1: Herkomst bronnen voor kennisdocumenten

Kennisdocument "Perifeer oedeem door CCB's"

Voor het eerste kennisdocument zijn veertien bronnen gebruikt die gevonden zijn met de verschillende zoekstrategieën (zie Tabel 2). Van deze veertien bronnen waren er twaalf te vinden met zowel Medline als Embase, twee bronnen waren enkel te vinden met Medline. Er zijn geen reviews uit Cochrane gebruikt.

Tabel 2: De herkomst van de bronnen voor het kennisdocument "Perifeer oedeem door CCB's". Ook zijn het type bron en het onderdeel waarvoor ze gebruikt zijn vermeld.

Bron	Type	Onderdeel	Afkomst
Managing peripheral edema in patients with arterial hypertension	Review	Mechanisme, Herkenning, Aanpak	Medline
Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance	Review	Mechanisme, Aanpak	Medline, Embase

Calcium Channel Blockers Co-prescribed with Loop Diuretics: A Potential Marker of Poor Prescribing?	Review	Mechanisme, Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
peripheral edema associated with calcium channel blockers: Incidence and withdrawal rate - A meta-analysis of randomized trials	Meta-analyse	Mechanisme, Herkenning, Aanpak	Medline
Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: A systematic review and network meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Mechanisme, Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers	Systematic review + Meta-analyse	Mechanisme, Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
Optimizing management of hypertension with combination therapy: Considerations for the nurse practitioner	Review	Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
Lercanidipine in the management of hypertension: An update	Review	Aanpak	Medline, Embase
Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: The lercanidipine challenge trial	Clinical trial	Aanpak	Medline, Embase
Administration-Time Differences in Effects of Hypertension Medications on Ambulatory Blood Pressure Regulation.	Review	Aanpak	Medline, Embase
The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension	Review	Achtergrond-informatie	Medline, Embase
Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema	Meta-analyse	Achtergrond-informatie	Medline, Embase
Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: Improved efficacy and safety with bedtime dosing	Clinical trial	Aanpak (niet farmacologisch)	Medline, Embase
Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy	Review	Achtergrond-informatie	Medline, Embase

Kennisdocument “Hoest door ACE-remmers”

Voor het eerste kennisdocument zijn 25 bronnen gebruikt die gevonden zijn met de verschillende zoekstrategieën (zie Tabel 3). Van deze 25 bronnen waren er vijftien te vinden met zowel Medline als Embase. Acht bronnen waren enkel te vinden met Medline. Dit waren twee systematic reviews met meta-analyses, een systematic review, drie meta-analyses en twee reviews. Twee bronnen waren enkel te vinden met Embase, waarvan er één een review was en de andere een trial. Er zijn geen reviews uit Cochrane gebruikt.

Tabel 3: De herkomst van de bronnen voor het kennisdocument "Hoest door ACE-remmers". Ook zijn het type bron en het onderdeel waarvoor ze gebruikt zijn vermeld.

Bron	Type	Onderdeel	Afkomst
Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences?	Review	Mechanisme, Herkenning	Medline
Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials	Meta-analyse	Mechanisme, Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
Antihypertensives associated adverse events: a review of mechanisms and pharmacogenomic biomarkers available evidence in multi-ethnic populations.	Review	Mechanisme	Medline, Embase
Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough compared with placebo, and other antihypertensives: A systematic review, and network meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Herkenning	Medline
Adverse drug effects across patients with heart failure: a systematic review.	Systematic review	Herkenning	Medline, Embase
Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of 378 Randomized Controlled Trials.	Systematic review + Meta-analyse	Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference	Meta-analyse	Herkenning	Medline
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs), and Direct Renin Inhibitors for Treating Essential Hypertension: An Update	Meta-analyse	Herkenning	Medline
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Induced Cough in Chinese Patients: a Systematic Review and Meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Herkenning	Medline, Embase
Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease	Systematic review	Herkenning	Medline
Benefits and adverse effects of ACE inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Herkenning	Medline, Embase
Treatment of ACE inhibitor-induced cough.	Review	Herkenning	Medline, Embase
Ethnicity and adverse drug reactions.	Review	Herkenning	Embase
Angiotensin-converting Enzyme-related Cough among Chinese-Americans	Cohortstudie	Herkenning	Medline, Embase

The never-ending challenge of chronic cough in adults: A review for the clinician	Review	Aanpak	Embase
Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines	Review	Aanpak	Medline, Embase
Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology	Review	Aanpak	Medline, Embase
High-dose versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis.	Systematic review + Meta-analyse	Aanpak	Medline, Embase
Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: A PRISMA-Compliant Network Meta-Analysis	Meta-analyse	Aanpak	Medline
Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: A systematic review and meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Aanpak	Medline, Embase
Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension	Systematic review + Meta-analyse	Aanpak	Medline
Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension	Systematic review	Aanpak	Medline, Embase
A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment	Cohortstudie	Aanpak	Medline, Embase
Amelioration of enalapril-induced dry cough by changing dosing time from morning to evening; A preliminary trial	Preliminary trial	Aanpak	Embase
Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Achtergrond-informatie	Medline, Embase

Kennisdocument “Hypertensie door NSAID’s”

Voor dit kennisdocument zijn 20 bronnen gebruikt (zie Tabel 4). Van deze 20 bronnen waren er echter elf niet terug te vinden in Rayyan (weergegeven met * in Tabel 4) en zijn daarom op titel gezocht in de zoekmachines. Van de 20 bronnen waren er zestien te vinden met zowel Medline als Embase. Drie bronnen waren enkel te vinden met Medline, een systematic review met meta-analyse, een systematic review en een richtlijn. Een bron was enkel te vinden met Embase, dit was een meta-analyse. Er zijn geen Reviews uit Cochrane gebruikt.

Tabel 4: De herkomst van de bronnen voor het kennisdocument "Hypertensie door NSAID's ". Ook zijn het type bron en het onderdeel waarvoor ze gebruikt zijn vermeld.

Bron	Type	Onderdeel	Afkomst
Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Achtergrond-informatie	Medline, Embase
Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in postpartum period in women with hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Niet gebruikt	Medline, Embase
Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis	Systematic review + Meta-analyse	Aanpak	Medline, Embase
Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis	Meta-analyse	Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension	Systematic review	Herkenning, Aanpak	Medline, Embase
Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports	Systematic review + Meta-analyse	Aanpak	Medline, Embase
Comparison of cardiorenal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of arthritis: a network meta-analysis	Meta-analyse	Herkenning, Aanpak	Embase
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gabapentinoids for chronic lumbar pain: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials	Meta-analyse	Niet gebruikt	Embase
A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Aspirin When Delivered at Different Medication Times for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases	Systematic review	Niet gebruikt	Embase
Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor anti-inflammatory drugs: A systematic review and meta-analysis	Systematic review + Meta-analyse	Aanpak	Medline
Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: A systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials	Systematic review + Meta-analyse	Niet gebruikt	Embase

A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure	Meta-analyse	Herkenning, Aanpak	Medline
Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs	Review	Mechanisme, Aanpak	Medline, Embase*
Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management	Review	Mechanisme, Herkenning	Medline, Embase*
Drug-Induced Hypertension	Review	Mechanisme	Medline, Embase*
The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs	Review	Mechanisme	Medline, Embase*
Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension	Review	Mechanisme, Herkenning	Medline, Embase*
Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: The PRECISION-ABPM	Randomized Control Trial	Herkenning, Aanpak	Medline, Embase*
Safety of celecoxib compared with placebo and non-selective NSAIDs: Cumulative meta-analysis of 89 randomized controlled trials	Meta-analyse	Herkenning, Aanpak	Medline, Embase*
The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs	Review	Herkenning	Medline, Embase*
The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients	Review	Herkenning	Medline, Embase*
Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations	Richtlijn	Herkenning	Medline
Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study	Cohortstudie	Herkenning	Medline, Embase*
Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension	Cohortstudie	Herkenning, Aanpak	Medline, Embase*

Er zijn voor de drie opgestelde kennisdocumenten 59 bronnen gebruikt die zijn gevonden met de aangeleverde zoekstrategieën. Een groot deel van deze bronnen (73%) kon worden gevonden in zowel Medline als Embase. De bronnen die slechts in één van de databases te vinden waren, kwamen uit zowel Medline en Embase waren en bevatten onder andere de belangrijke systematic reviews of meta-analyses. Deze bronnen zijn gebruikt in alle onderdelen van het kennisdocument.

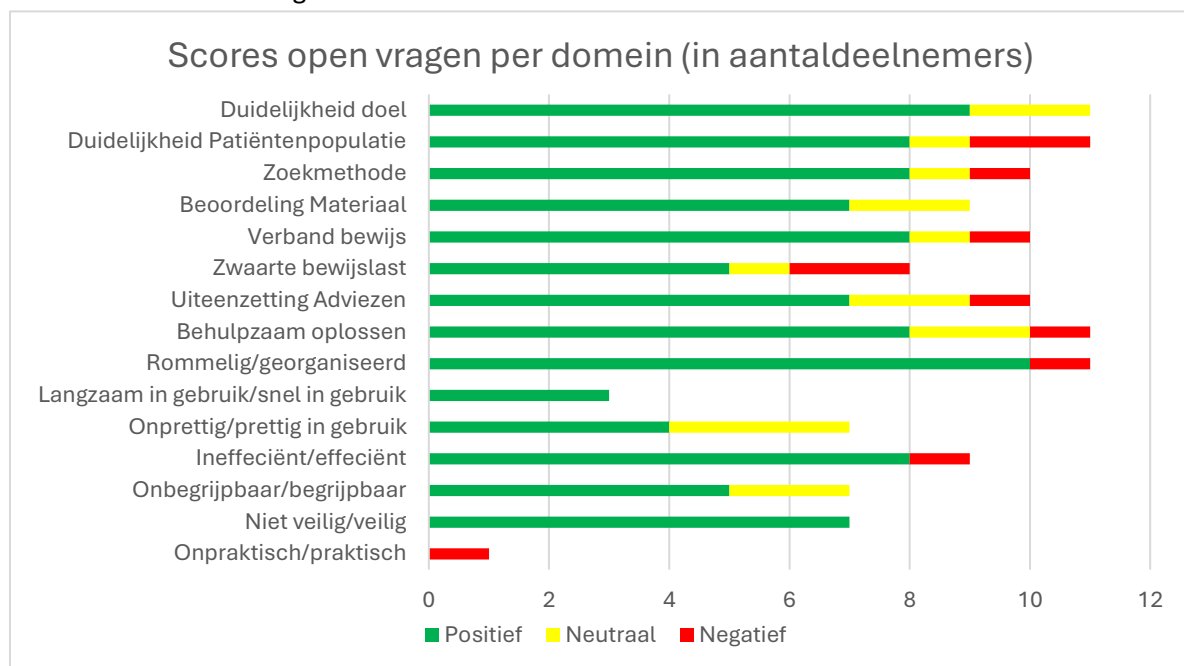
Deel 2: Testen van het evaluatie-instrument

Deelnemers

De vragenlijst is door twaalf deelnemers ingevuld. Hierbij is een deelnemer geëxcludeerd, gezien de scores bij de gesloten vragen als onbetrouwbaar werden geacht omdat alle antwoorden op de meerkeuzevragen met dezelfde waarde beantwoord waren. De resterende elf deelnemers bestaan uit vijf farmacistudenten en zes geneeskundestudenten.

Open vragen

In de onderstaande Figuur 11 zijn de scores van de gecodeerde antwoorden op de open vragen weergegeven. De domeinen “Behulpzaam bij herkenning” en “Behulpzaam bij voorkomen” zijn niet in de antwoorden teruggekomen. Er zijn vijf domeinen waar geen deelnemers geen negatief antwoord over hebben gegeven. Hiernaast waren er vijf domeinen die minder dan 75% van de deelnemers (<8 deelnemers) in de antwoorden terugkwamen. Dit zijn de domeinen “Onprettig/prettig in gebruik”, “Onbegrijpbaar/begrijpbaar”, “Veilig/onveilig in gebruik”, “Langzaam/snel in gebruik” en “Onpraktisch/praktisch in gebruik”. Hierbij geldt voor de laatste twee van deze domeinen dat ze door slechts drie of minder deelnemers benoemd zijn. De overige domeinen komt dus bij meer dan 75% van de deelnemers terug in hun antwoorden.



Figuur 11: De benoemde domeinen in de antwoorden van de open vragen, met hun bijbehorende waardeoordeel.

Er zijn vijf domeinen waar geen deelnemers geen negatief antwoord over hebben gegeven. Dit zijn de domeinen “Duidelijkheid doel”, “Beoordeling materiaal”, “Langzaam/snel in gebruik”, “Onprettig/prettig in gebruik” en “Onbegrijpbaar/begrijpbaar”. Hierbij moet vermeld worden dat het domein “Onprettig/prettig in gebruik” een groot deel deelnemers had zich slechts neutraal uitliet over dit domein.

Er zijn verschillende domeinen waar de deelnemers zich in verschillende maten positief over uit laten. De domeinen “Duidelijkheid doel”, “Duidelijkheid patiëntenpopulatie”, “Zoekmethode”, “Verband bewijs”, “Behulpzaam oplossen”, “Rommelig/georganiseerd” en “Inefficiënt/efficiënt” worden

allemaal door 75% of meer van de deelnemers positief beoordeeld. Het domein wordt slechts drie keer benoemd, maar zoals eerder vermeld alleen in positieve vorm.

Er zijn geen domeinen die veel negatieve beoordelingen hebben gekregen. Het domein “Zwaarte bewijslast” heeft procentueel de meeste negatief antwoorden gekregen met 25% (2/8 deelnemers).

Nieuwe aspecten uit antwoorden open vragen

Er zijn vier deelnemers die aangeven dat de ze graag meer handvatten willen om te kunnen kiezen tussen de verschillende opties. Voorbeelden hiervan zijn een prioritering van de verschillende opties of een stappenplan dat gevolgd kan worden wanneer een cascade verholpen moet worden.

Gesloten vragen

In de onderstaande tabel 5 staat de beschrijvende statistiek van de gesloten vragen. Hierin zijn is het opgedeeld in het totale aantal deelnemers (n), aantal farmaciestudenten en aantal geneeskundestudenten met hun bijhorende medianen en interquartile ranges ([25-75%]). De ruwe data is te vinden in appendix 5.

Tabel 5: De gesloten vragen met de statistische data van de complete deelnemers groep, de farmaciestudenten en de geneeskunde studenten.

Gesloten vraag	Alle deelnemers: mediaan met [iqr] en (n) deelnemers	Farmacie studenten: mediaan met [iqr] en (n) deelnemers	Geneeskunde studenten: mediaan met [iqr] en (n) deelnemers
1. Het is duidelijk waarom dit kennisdocument is opgesteld.	6 [5-6] (10)	6 [4,5-6] (4)	6 [5-6,25] (6)
2. Het gebrek aan kennis dat met dit kennisdocument overbrugd kan worden is aanwezig.	6 [4-6] (11)	6 [4,5-6,5] (5)	6 [4-6,25] (6)
3. Het is duidelijk in welke gevallen (klachten in combinatie met medicatie) er sprake kan zijn van deze voorschrijfcascade.	5 [5-6] (11)	5 [5-6] (5)	5,5 [5-6] (6)
4. Het verzamelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	6 [6-7] (11)	5 [4,5-6] (5)	6,5 [6-7] (6)
5. Het beoordelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	5 [4,5-5,5] (11)	5 [4,5-5] (5)	5 [4-6] (6)
6. Er bestaat een duidelijk verband tussen de adviezen en het onderliggende wetenschappelijke bewijs.	5 [5-6] (11)	5 [4,5-5] (5)	6 [5,75-6,25] (6)
7. De bewijslast uit de achtergrondinformatie is voldoende om tot de verschillende adviezen te komen.	5 [4,5-6] (11)	5 [4,5-5,5] (5)	5,5 [4,75-6] (6)

8. De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijke bewijs zijn beschreven.	5 [4-6] (11)	5 [4-5,5] (5)	5 [3,75-6,25] (6)
9. De voor- en nadelen van de adviezen zijn goed uiteengezet.	5 [4,5-6] (11)	5 [4,5-6,5] (5)	5,5 [4,75-6] (6)
10. Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te herkennen.	6 [5,5-6] (11)	6 [6-6] (5)	6 [5-6,25] (6)
11. Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) aan te pakken.	6 [5,5-7] (11)	6 [5,5-6,] (5)	6,5 [5,75-7]
12. Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te voorkomen.	5 [4-6,5] (11)	4 [4-5,5] (5)	5,5 [4,5-7] (6)
13. De tekst in het kennisdocument heeft een goede opbouw.	6 [5-6] (11)	5 [3,5-5,5] (5)	6 [5,75-6,25] (6)
14. De relevante informatie in het kennisdocument is gemakkelijk te vinden.	6 [4,5-6] (11)	5 [4-5,5] (5)	6 [5,5-6,25] (6)
15. De hoeveelheid informatie in de samenvatting van het kennisdocument is:	4 [4-6,5] (11)	4 [4-5,5] (5)	5 [4-7] (6)
16. De hoeveelheid informatie in de achtergrondinformatie van het kennisdocument is:	5 [3,5-6] (11)	5 [3,5-6] (5)	4,5 [3,75-6] (6)
17. De adviezen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	5 [4,5-6] (11)	5 [4,5-6] (5)	5,5 [3,75-6] (6)
18. Het is duidelijk welke opties er in verschillende situaties gekozen kunnen worden.	5 [5-6] (11)	6 [5-6] (5)	5 [4,5-6] (6)
19. Het kennisdocument is gemakkelijk te gebruiken.	5 [4,5-6] (11)	5 [4,5-6] (5)	5,5 [4,75-6,25] (6)
20. De opmaak van het kennisdocument is overzichtelijk.	6 [5-6,5] (11)	5 [3,5-5,5] (5)	6 [6-7] (6)
21. De tekst in het kennisdocument is gemakkelijk te begrijpen.	5 [5-6,5] (11)	5 [5-5,5] (5)	6 [4,75-7] (6)
22. De tekst in het kennisdocument leest prettig.	5 [4-5,5] (11)	4 [4-5] (5)	5 [4,75-6,25] (6)
23. Ik durf op de adviezen uit het kennisdocument te vertrouwen.	6 [5-7] (11)	5 [4-5,5] (5)	6,5 [5,75-7] (6)
24. Ik zou dit kennisdocument in de toekomst gaan gebruiken.	5,5 [5-6] (10)	5 [4,25-5,75] (4)	6 [5-6,25] (6)

Alle deelnemers

In bovenstaande tabel (Tabel 5) is te zien dat bij bijna alle deelnemers de antwoorden bij alle vragen een smalle interquartile range van 25-75% van ≤ 2 hebben. De enige uitzondering hierop is vraag 16, waarbij de interquartile range 3,5-6 bedraagt. Eén vraag (vraag nr. 2) ligt de mediaan niet in het midden van de interquartile range ($\leq 0,5$ van het midden van de IQR), met $M=6$ [4-6].

Verskil farmacistudenten en geneeskundestudenten

In de derde en vierde kolom in de bovenstaande tabel (Tabel 5) zijn de verschillen tussen de farmacie- en geneeskunde studenten te zien. Hierin is te zien dat de geneeskundestudenten op de veel vragen een hogere waarde geven dan de farmacistudenten.

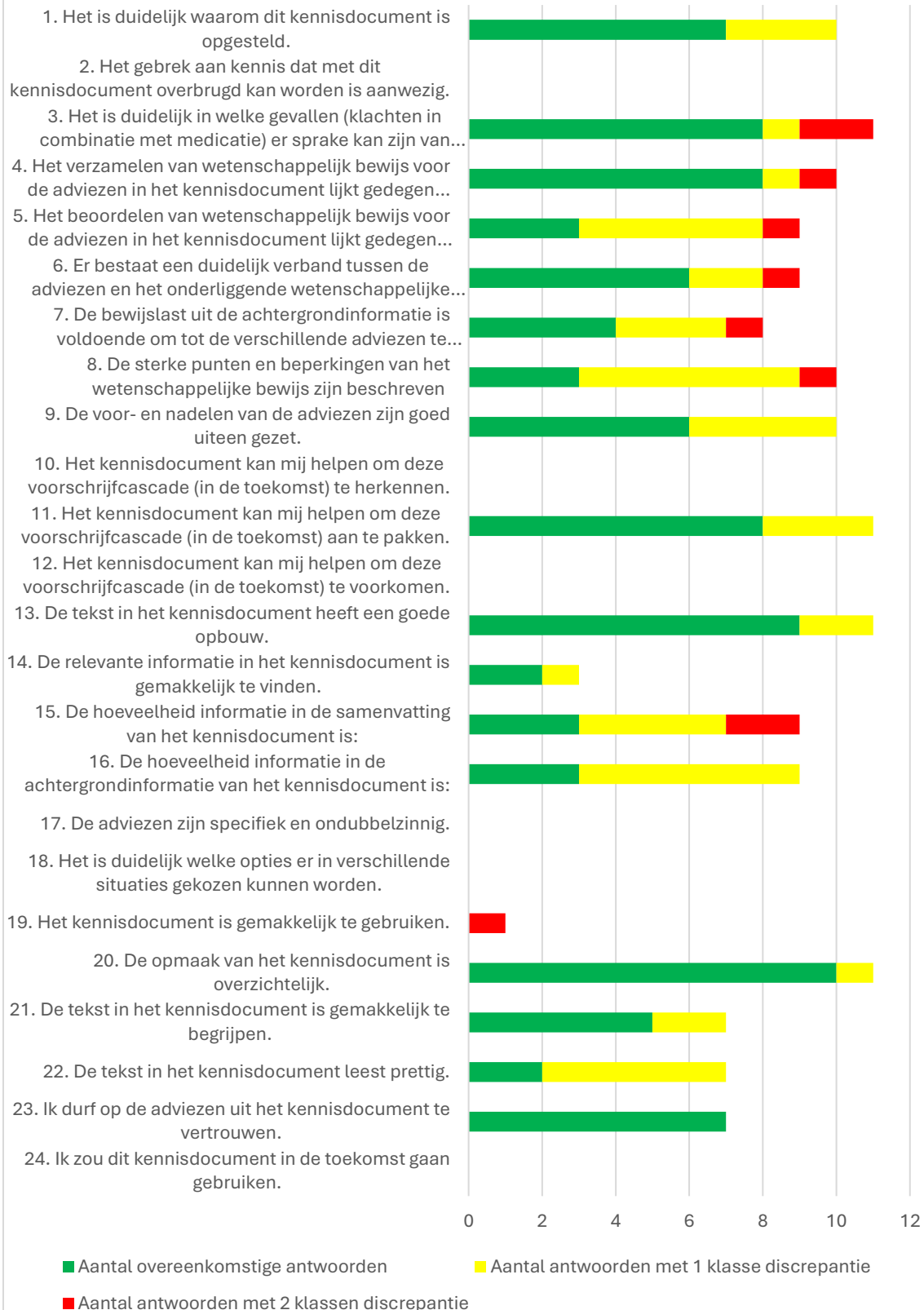
Overeenkomsten (content validity)

In de onderstaande Figuur 12 staan de overeenkomstige en verschillende beoordelingen op de gesloten vragen vergeleken met open vragen. Van een aantal gesloten vragen is het corresponderende domein niet teruggekomen in de antwoorden op de open vragen. Dit gaat om vraag 2 (domein “Kenniscat”), vraag 10 (domein “Herkennen van de voorschrijfcascade”), vraag 12 (domein “Voorkomen van de voorschrijfcascade”) en de vragen 18 en 19 (domein “Verwarrend/duidelijk”). Verder zijn het aantal totale beoordelingen overeenkomstig met wat al eerder gerapporteerd is bij het onderdeel over de open vragen.

In de tweede grafiek (Figuur 13) hieronder staan de bijhorende percentages bij deze overeenkomsten en verschillende beoordelingen, gesorteerd op van procentueel meest overeenkomend naar meest verschillend. Vraag 21 (Begrijpbaarheid) heeft procentueel de grootste overeenkomst. Van de resterende 18 vragen hebben 9 vragen (met een corresponderend domein dat benoemd is) een overeenkomst van 70% of groter tussen de beoordelingen. Daarnaast zijn er nog twee vragen die een overeenkomst hebben tussen de 60-70%, maar geen beoordeling die twee klassen discrepantie hebben.

Er zijn 7 vragen waarbij de antwoorden voor 50% of minder van de deelnemers afwijken met een discrepantie van tenminste een klasse. Buiten vraag 19 (domein “Onpraktisch/praktisch”) dat slechts een corresponderend antwoord had, zijn geen vragen met antwoorden die voor meer dan 30% verschillen met een discrepantie van twee klassen.

Aantallen overeenkomstige en verschillende antwoorden tussen de gesloten en open vragen



Figuur 12: De gesloten vragen en het aantal deelnemers waarbij het overeenkomende item terugkwam in de gesloten vragen. De mate van overeenkomst is aangegeven met kleuren in de balk.



Figuur 13: De vragen gesorteerd op percentage overeenkomstige antwoorden in de open vragen. Groen: overeenkomend, geel: 1 klasse discrepantie, rood: twee klassen discrepantie.

Aanvullende vragen en nieuwe aspecten

Er zijn in de open vragen nog enkele aspecten benoemd die niet gecodeerd konden worden met domeinen en aspecten corresponderend uit de gesloten vragen. Tevens zijn er nog opmerkingen geplaatst in de slotvragen van de gemaakte evaluatietool.

Opmerkingen slotvragen

Wanneer de deelnemers gevraagd (vraag 25) is welke informatie nog mist in het kennisdocument, komt bij vier deelnemers naar voren dat zij niet op de hoogte waren van het voorkomen van het fenomeen voorschrijfcascades en hier meer over willen terugzien in het kennisdocument. Drie deelnemers willen ook meer achtergrondinformatie, over onder andere de geneesmiddelen of in situaties met oudere patiënten. Zes deelnemers gaven geen antwoord of gaven aan dat ze tevreden waren over de hoeveelheid aangeboden informatie.

Op de vraag (vraag 26) wat aan de opmaak veranderd moest worden, kwamen verschillende antwoorden naar voren. Deze antwoorden verschilden van de vraag om een inhoudsopgave en meer figuren, tot het verduidelijken van de relevante informatie. Er waren 6 deelnemers die geen toevoeging hadden bij deze vraag.

Op de laatste vraag (vraag 27) over het eindoordeel over het kennisdocument werd door alle deelnemers een positief tot zeer positief antwoord gegeven.

Discussie

Deel 1: Herkomst bronnen voor kennisdocumenten

Bruikbare databases: Medline en Embase

Bij de drie opgestelde kennisdocumenten vond een groot deel van de bronnen (>70%) zijn herkomst uit zowel in Medline als in Embase. De bronnen die maar in één van deze twee databases gevonden kon worden, bevatten veel systemetic reviews en meta-analyses. Deze soorten bronnen bevatten veel bruikbare en belangrijke informatie en daarom is het onverstandig om een van deze twee databases niet te gebruiken. Dit komt overeen met bevindingen uit eerder onderzoek van Bramer et al.²⁵, dat zich focuste op het vergaren van bronnen voor systematic reviews. Hierin concludeerden zij dat alleen één enkele database onvoldoende bronnen oplevert en daarom altijd beide databases geraadpleegd dienen te worden. Wong et al.²⁶ stelden Medline een bredere biomedische database is en Embase specifiekere resultaten kan bieden op het gebied van farmaceutisch onderzoek. Zij schatten dat de overeenkomsten in zoekresultaten tussen de 10 en 87%, afhankelijk van het onderwerp. Hierop gebaseerd concludeerden ook zij dat bij een zorgvuldige zoekstrategie beide databases gebruikt moeten worden.

Per kennisdocument verschilde het aantal bronnen dat slechts uit een enkele database kwam. Medline lijkt voor de kennisdocumenten “Perifeer oedeem door CCB’s” en “Hoest door ACE-remmers” voldoende, maar Embase levert voor “Hypertensie door NSAID’s” belangrijke bronnen. Er kan daarom niet gesteld worden dat enkel Medline of enkel Embase gebruikt kan worden om bronnen te verzamelen op een kennisdocument op te stellen.

Niet gebruikte database: Cochrane

Voor geen enkel kennisdocument is gebruikgemaakt van bronnen uit Cochrane. Dit kan komen doordat de aangeleverde zoekstrategieën leveren voor Medline en Embase honderden zoekresultaten opleveren, terwijl de zoekstrategieën voor Cochrane voor hooguit een tiental reviews opleverden. Daarnaast zijn tijdens het scannen meermaals “Cochrane-reviews” aangetroffen in Medline en Embase. Cochrane lijkt daarom geen bruikbare database om bronnen voor de kennisdocumenten te vinden. Om een efficiënte zoekstrategie te creëren kan daarom gesteld worden dat er geen tijd gestoken moet worden om deze voor Cochrane op te stellen. Echter, wanneer de zoekstrategieën niet zelf opgesteld hoeven worden, maar (zoals tijdens dit onderzoek) aangeleverd worden, zal door het beperkte aantal zoekresultaten het gebruik van Cochrane amper leiden tot een verminderde mindere efficiëntie leiden.

Berperkingen van het onderzoek

De drie kennisdocumenten die voor dit onderzoek gebruikt zijn, zijn alle drie op een andere manier tot stand gekomen. Dit kan leidde ertoe dat de bronnen die uiteindelijk gebruikt zijn, ook op verschillende manieren gekozen zijn.

Deel 2: Testen van het evaluatie-instrument

Onderzoeksvragen

Er zijn 11 items die een hoge overeenkomst hebben tussen de antwoorden van de open en gesloten vragen. Zes items hebben een overeenkomst tussen de 30% en 50%, maar hebben minder dan 30% verschillende antwoorden met twee klassen discrepantie. Dit is een hoog aantal items met overeenkomende antwoorden, terwijl er geen items zijn met hoge percentages overduidelijke verschillende beoordelingen. Op basis hiervan kan gesteld worden dat ontwikkelde instrument geschikt is om de bruikbaarheid van de CASC-ADE kennisdocumenten te toetsen. De respondenten hadden over het algemeen een positief oordeel over de kennisdocumenten, wat naar voren kwam uit zowel de open als gesloten vragen. Hierbij kwam naar voren dat een groot deel van de respondenten niet bekend waren met het fenomeen voorschrijfcascades. In de gesloten vragen waren de geneeskundestudenten over het algemeen positiever in hun beoordelingen. Er kwamen geen nieuwe items naar voren die nog niet in het evaluatie-instrument zijn opgenomen, enkel toevoegingen om de kwaliteit van het kennisdocument te verbeteren.

Content validity van de gekozen items

Er zijn 18 van de vierentwintig items uit de gesloten vragen teruggekomen in de antwoorden van de open vragen. Wanneer de grens getrokken zou worden bij 70, zouden 11 items een hoge validity hebben. Hierbij moet gesteld worden dat twee items uit de gesloten vragen (vraag 15 en 16) op een andere manier beoordeel moest worden en het is mogelijk dat dit een aanzienlijk deel van de deelnemers dit niet doorhadden. De content validity voor het eigen ontwikkelde evaluatie-instrument kan niet vergeleken worden met de content validity van de AGREE II of de UEQ. Bij het opstellen van de AGREE II lijkt geen content validity van de items bepaald te zijn, enkel de construct validity^{27,28}. Ook over de content validity van de UEQ lijkt weinig bekend²⁹. Bij onderzoek dat zich focust op de een Kroatische vertaling van de UEQ³⁰ is de content validity van deze vertaling bepaald door de onderzoekers zelf op basis van diens beheersing van de taal. Het ontbreken van deze data strookt met

de bevindingen van Carretero-Dios et al.³¹, die concluderen dat achtergrond informatie over het opstellen van items vaak ontbreekt. Daarnaast stellen zij dat bij een bewerking van een instrument moet opgelet moet dat de keuzes voor specifieke items moeten onderbouwd worden omdat men anders het risico loopt op een lage content validity. In dit onderzoek is duidelijke matrix gemaakt met de herkomst van de opgestelde items. Hierdoor is het duidelijk wat de vraag daadwerkelijk probeert te toetsen.

De items met een hoge content validity gaan voornamelijk over het doel, de opmaak en overzichtelijkheid, de behulpzaamheid en de begrijpbaarheid. Items die een lage content validity hebben, gaan over de beoordeling van de bronnen en de bewijslast van de adviezen. Dit zijn items die in de open vragen positief beoordeeld werden (figuur 11), maar minder bij de gesloten vragen (tabel 5).

Het opgestelde instrument bevat nu in totaal 27 vragen. Er is in dit onderzoek voornamelijk gekeken naar aspecten die niet in de gekozen items terugkwamen. Er is niet gekeken naar items of vragen die geen toegevoegde waarde hadden. Dit kan gedaan worden door eindgebruikers de relevantie van de items te laten bepalen en hieruit de item content validity index (I-CVI) te berekenen. Hierbij moet wel rekening gehouden worden dat de CASC-ADE kennisdocumenten nog in de ontwikkelingsfase zitten en dat een groot percentage van potentiële eindgebruikers weinig kennis heeft van voorschrijfcascades. Daarom is het stroomlijnen van de vragenlijst door het verwijderen van items in dit stadium mogelijk nog niet verstandig en moet hiermee gewacht worden tot de CASC-ADE kennisdocumenten hun definitieve vorm hebben. Daarnaast is de optie om nog eigen feedback te geven (nu mogelijk in de slotvragen) in dit stadium van de ontwikkeling zeer nuttig om feedback te ontvangen om de kennisdocumenten aan te passen naar de wensen van de eindgebruikers.

Er kan over de items met een lage overeenkomst niet gesteld worden dat ze niet relevant zijn. Het aantal open vragen was veel lager (minder dan de helft) dan het aantal gesloten vragen. De open vragen kon ook meerdere items omkaderen. Het verschil in specificiteit kan leiden tot de verschillen in overeenkomsten. Wanneer een echte content validity bepaald wordt zoals volgens Polit et al.²³ worden van de vier klassen in relevantie ook vereenvoudigd tot twee: klasse 1 en 2 worden 'niet relevant', klasse 3 en 4 worden 'relevant'. Als daarom gekeken wordt naar het verschil in overeenkomst met twee discrepanties, zijn er amper items die lager scoren dan de vastgestelde grens van 70%. Twee vragen uit het evaluatie-instrument (15 en 16) hebben een andere manier om het item te scoren. Deze twee vragen vertonen beide een lage overeenkomst ten opzichte van de open vragen. Vermoedelijk hebben deelnemers de vraagstelling niet goed doorgenomen en deze vragen beantwoord als de andere vragen. Gezien de open vragen als leidend worden gezien en hier de beoordelingen zeer positief waren, is dit een goed voorbeeld van items die hoogstwaarschijnlijk wel relevant zijn, maar waarbij de vraagstelling aangepast moet worden.

De items uit de gesloten die niet in de antwoorden van de open vragen terugkomen, kunnen ook niet gezien worden als onnodig. De absentie van deze items kan wederom verklaard worden met het verschil in specificiteit tussen beiden soorten vragen. Items over herkenning en voorkomen van de voorschrijfcascades komen niet terug in de open vragen, maar worden in meerdere onderzoeken genoemd als belangrijke processen om voorschrijfcascades tegen te gaan.

De termen terugkwamen in de antwoorden op de open vragen en slot vragen die nog niet in de gesloten vragen getoetst worden, gingen over een prioritering en stappenplannen bij de

verschillende opties, over het toevoegen van een inhoudsopgave en meer schema's of figuren. Hoewel dit nuttige feedback was, kunnen hier geen nieuwe items uit gedistilleerd worden. Het is niet het doel van het kennisdocument om een standaard stappenplan te leveren, maar informatie over de verschillende opties om een voorschrijfcascade tegen te gaan. Een inhoudsopgave en extra schema's toevoegen kan leiden tot een verbeterde overzichtelijkheid en gebruiksgemak, maar deze aspecten worden al met meerdere items getoetst.

Beperkingen van het onderzoek

Het coderen van de antwoorden van de open vragen is slechts door één onderzoeker gedaan. Deze coderingen zijn daarom mogelijk subjectief. Wanneer het coderen door meerdere onderzoekers gedaan zou zijn, zou dit kunnen leiden tot andere percentages in overeenkomst tussen de open en gesloten vragen. Ook kunnen er andere items gekoppeld worden aan de antwoorden op de open vragen, waardoor nu niet genoemde items toch naar voren blijken te komen.

Er wordt in dit onderzoek van uitgegaan dat een hoge overeenkomst tussen de antwoorden op de open en gesloten vragen gelijk staat aan een goede content validity. Dit is echter niet de officiële definitie van content validity. Deze overeenkomst kan daarnaast ook nog een verdraaid beeld geven, doordat aan de antwoorden op de open vragen een waardeoordeel wordt gehangen van drie klassen (negatief, neutraal en positief) en de gesloten vragen worden gescoord met een zevenpuntschaal. De overeenkomsten in de antwoorden zouden anders kunnen zijn als bijvoorbeeld de antwoorden op de open vragen met meer nuance gekwalificeerd worden. Dit is echter lastig omdat hier weer een zekere mate van subjectiviteit bij komt kijken.

Conclusie

De eerste doel van het onderzoek was het onderzoeken welke in welke databases bronnen te vinden zijn die nog zijn voor het opstellen van kennisdocumenten over voorschrijfcascades. De databases die de bruikbare bronnen opleveren voor de CASC-ADE kennisdocumenten zijn Medline en Embase. Cochrane lijkt geen toegevoegde waarde te hebben voor een efficiënte zoekstrategie.

Het tweede doel van dit onderzoek was het onderzoeken of een evaluatie-instrument gecreëerd uit items uit de AGREE-II en de UEQ geschikt is om de bruikbaarheid van de CASC-ADE-kennisdocumenten te toetsen. Het opgestelde evaluatie-instrument uit elementen van de AGREE-II en de UEQ methoden lijkt geschikt om een de bruikbaarheid van de CASC-ADE kennisdocumenten te toetsen, waarbij zeven vragen een gerevalueerd moeten worden op het gebied van vraagstelling of manier van antwoorden. Er zijn uit de antwoorden van de open vragen geen nieuwe aspecten gekomen die nog niet in het evaluatie-instrument uitgevraagd werden. Enkele vragen lijken een duidelijk probleem te hebben met hun vraagstelling en zullen opnieuw moeten worden geformuleerd. Ten slotte hebben de deelnemende geneeskunde- en farmacistudenten het kennisdocument op vrij alle items van het ontwikkelde evaluatie-instrument positief beoordeeld.

Referenties

1. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *The Lancet*. 1995;346(8966):32-36. doi:10.1016/S0140-6736(95)92656-9
2. McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(5):1023-1026. doi:10.1111/JGS.15800
3. Mohammad Msc AK, Hugtenburg JG, Vanhommerig Phd JW, et al. Identifying and quantifying potentially problematic prescribing cascades in clinical practice: A mixed-methods study. Published online 2024. doi:10.1111/jgs.19191
4. Doherty AS, Shahid F, Moriarty F, et al. Prescribing cascades in community-dwelling adults: A systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(5):e01008. doi:10.1002/PRP2.1008
5. Singh S, Cocoros NM, Haynes K, et al. Antidopaminergic-Antiparkinsonian Medication Prescribing Cascade in Persons with Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1328-1333. doi:10.1111/JGS.17013
6. Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E. Adverse Drug Reactions Which Provoke Hospital Admission. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)*. 2011;35(5):236-243. doi:10.1016/J.FARMAE.2010.08.001
7. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-1116. doi:10.1001/JAMA.289.9.1107
8. Lee MS, Lee JY, Kang MG, et al. Cost implications of adverse drug event-related emergency department visits—a multicenter study in South Korea. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(1):139-146. doi:10.1080/14737167.2019.1608825
9. Laroche ML, Tarbouriech N, Jai T, Valnet-Rabier MB, Nerich V. Economic burden of hospital admissions for adverse drug reactions in France: The IATROSTAT-ECO study. *Br J Clin Pharmacol*. Published online February 1, 2024. doi:10.1111/bcp.16266
10. Rochon PA, Austin PC, Normand SL, et al. Association of a calcium channel blocker and diuretic prescribing cascade with adverse events: A population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2024;72(2):467-478. doi:10.1111/JGS.18683
11. Farrell B, Galley E, Jeffs L, Howell P, McCarthy LM. “Kind of blurry”: Deciphering clues to prevent, investigate and manage prescribing cascades. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272418. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0272418

12. Brath H, Mehta N, Savage RD, et al. What Is Known About Preventing, Detecting, and Reversing Prescribing Cascades: A Scoping Review. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(11):2079-2085. doi:10.1111/JGS.15543
13. Asad M, Ullah W, Gajdács M, et al. Perceptions of hospital pharmacists regarding roles in preventing and minimizing prescribing cascades: a mixed-method study. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2025;19(01):58-66. doi:10.3855/jidc.19554
14. Dalton K, Callaghan R, O'Sullivan N, McCarthy L. Community pharmacists' awareness, identification, and management of prescribing cascades: A cross-sectional survey. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2024;20(6):102-112. doi:10.1016/J.SAPHARM.2024.02.013
15. Kastner M, Estey E, Bhattacharyya O. Better guidelines for better care: enhancing the implementability of clinical practice guidelines. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(3):315-324. doi:10.1586/ERP.11.32
16. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. BMC Medical Informatics and Decision Making The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. Published online 2005. doi:10.1186/1472
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med (Baltim)*. 2010;51(5):421-424. doi:10.1016/J.YPMED.2010.08.005
18. Richtlijnen V. INSTRUMENT VOOR BEOORDELING. Published online 2009. Accessed March 31, 2025. www.agreetrust.org
19. Burmester M, Hassenzahl M, Koller F. AttrakDiff: Questionnaire. Published online 2011. Accessed March 31, 2025. www.AttrakDiff.de
20. User Experience Questionnaire Handbook. Accessed March 31, 2025. www.ueq-online.org
21. Laugwitz B, Held T, Schrepp M. Construction and Evaluation of a User Experience Questionnaire. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2008;5298 LNCS:63-76. doi:10.1007/978-3-540-89350-9_6
22. Gupta S, Tang R, Petricca K, Florez ID, Kastner M. The Guideline Language and Format Instrument (GLAFI): development process and international needs assessment survey. *Implementation Science*. 2022;17(1):1-15. doi:10.1186/S13012-022-01219-2/FIGURES/5

23. Polit DF, Beck CT, Owen S V. Focus on research methods: Is the CVI an acceptable indicator of content validity? Appraisal and recommendations. *Res Nurs Health*. 2007;30(4):459-467. doi:10.1002/nur.20199
24. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.03.012
25. Bramer WM, Giustini D, Kramer BMR. Comparing the coverage, recall, and precision of searches for 120 systematic reviews in Embase, MEDLINE, and Google Scholar: A prospective study. *Syst Rev*. 2016;5(1). doi:10.1186/s13643-016-0215-7
26. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451. Accessed June 11, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1629423/>
27. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 2: Assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(10). doi:10.1503/cmaj.091716
28. MacDermid JC, Brooks D, Solway S, Switzer-McIntyre S, Brosseau L, Graham ID. Reliability and validity of the AGREE instrument used by physical therapists in assessment of clinical practice guidelines. *BMC Health Serv Res*. 2005;5. doi:10.1186/1472-6963-5-18
29. Erlangga, Wihardi Y, Nugraha E. User Experience Evaluation by Using a User Experience Questionnaire (UEQ) Based on an Artificial Neural Network Approach. In: *ICRACOS 2021 - 2021 3rd International Conference on Research and Academic Community Services: Sustainable Innovation in Research and Community Services for Better Quality of Life towards Society 5*. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2021:17-22. doi:10.1109/ICRACOS53680.2021.9702096
30. Juric M, Pehar F, Pavlović NP. Translation, Psychometric Evaluation, and Validation of the Croatian Version of the User Experience Questionnaire (UEQ). *Int J Hum Comput Interact*. 2024;40(7):1644-1657. doi:10.1080/10447318.2022.2147713
31. Carretero-Dios H, Pérez C. *Standards for the Development and Review of Ins-Trumental Studies: Considerations about Test Selection in Psychological Research*. Vol 7.

Appendix

Appendix 1: De voorschrijfcascades met een positieve associatie³

Prescribing cascades				Mean age [SD]	Female (%)	Incident users [IM/MI*]	cSR	aSR [95% CI]
Index medication	Potential ADR	Marker medication						
1 Amiodarone	Hypothyroidism	Thyroid hormones		78 [10]	52.0	565 [476/89]	5.35	4.63 [4.40–4.85]
2 Lithium	Tremor	Propranolol		54 [15]	63.3	150 [114/36]	3.17	2.91 [2.54–3.29]
3 ACE-inhibitors	Cough	Cough and cold preparations		68 [13]	54.1	20,313 [15,121/5192]	2.91	2.59 [2.56–2.62]
4 HMG CoA reductase inhibitors	Cognitive impairment	Anti-dementia medications		79 [7]	47.6	691 [497/194]	2.56	2.56 [2.20–2.53]
5 Proton pump inhibitors	Clostridium difficile infection	Intestinal anti-infectives		62 [16]	66.4	8281 [6068/2213]	2.74	2.49 [2.44–2.54]
6 Lithium	Parkinsonism	Tertiary amines/ Dopaminergics		55 [16]	56.8	95 [66/29]	2.28	2.18 [1.74–2.62]
7 Lithium	Hypothyroidism	Thyroid hormones		55 [15]	81.1	419 [294/125]	2.35	2.17 [1.96–2.38]
8 Antipsychotics	Hyperprolactinemia or Oligomenorrhea	Prolactin inhibitors		40 [11]	74.2	31 [23/8]	2.88	2.12 [1.32–2.93]
9 Antipsychotics	Parkinsonism	Tertiary amines/ Dopaminergics		55 [21]	46.3	2248 [1543/705]	2.19	2.08 [1.99–2.16]
10 ACE-inhibitors	Cough	Antibacterials (systemic use)		68 [14]	48.5	12,313 [8557/3756]	2.28	2.04 [2.00–2.08]
11 ACE-inhibitors	Urinary tract infections	Antibacterials (systemic use)		69 [14]	51.8	34,645 [23,424/11,221]	2.09	1.91 [1.89–1.94]
12 ACE-inhibitors	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		65 [10]	0.5	3188 [2152/1036]	2.08	1.91 [1.84–1.99]
13 HMG CoA reductase inhibitors	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		65 [10]	0.4	5003 [3322/1681]	1.98	1.82 [1.77–1.88]
14 Dihydropyridines	Edema peripheral	High-ceiling diuretics		76 [12]	56.3	10,317 [6800/3517]	1.93	1.82 [1.77–1.86]
15 Angiotensin II receptor blockers	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		66 [10]	0.6	1961 [1289/672]	1.92	1.80 [1.70–1.89]
16 Dihydropyridines	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		66 [9]	0.5	2791 [1825/966]	1.89	1.76 [1.68–1.84]
17 ACE-inhibitors	Cough	Antihistamines (systemic use)		64 [14]	53.3	12,191 [7804/4387]	1.78	1.68 [1.64–1.71]
18 Beta blocking agents	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		66 [10]	0.8	3035 [1937/1098]	1.76	1.66 [1.58–1.73]
19 Low-ceiling diuretics	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		66 [9]	0.3	1980 [1251/729]	1.72	1.61 [1.52–1.70]
20 Non-dihydropyridines	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		67 [9]	1.8	282 [177/105]	1.69	1.60 [1.36–1.84]
21 HMG CoA reductase inhibitors	Arrhythmia	Antithrombotics		74 [11]	39.3	15,437 [9285/6152]	1.51	1.47 [1.43–1.50]
22 HMG CoA reductase inhibitors	Sleeplessness	Hypnotics and sedatives		68 [13]	54.7	15,358 [9280/6078]	1.53	1.45 [1.41–1.48]
23 HMG CoA reductase inhibitors	Urinary incontinence	Medications for urinary frequency and incontinence		72 [10]	17.5	12,025 [7202/4823]	1.49	1.42 [1.38–1.46]
24 Low-ceiling diuretics	Gout	Anti-gout medication		69 [12]	29.0	2032 [1201/831]	1.45	1.39 [1.30–1.47]
25 High-ceiling diuretics	Erectile dysfunction	Medications used in erectile dysfunction		69 [12]	8.9	688 [405/283]	1.43	1.38 [1.23–1.53]

26	Antiepileptics	Urinary tract infections	Antibacterials (systemic use)	64 [17]	64.2	15,332 [9006/6326]	1.42	1.37 [1.34–1.41]
27	ACE-inhibitors	Arthritis	Antiinflammatory & antirheumatic medication	64 [13]	47.0	24,650 [14,615/10,035]	1.46	1.37 [1.34–1.40]
28	HMG CoA reductase inhibitors	Agitation	Antipsychotics/ Benzodiazepines	67 [13]	54.8	26,267 [15,414/10,853]	1.42	1.35 [1.33–1.38]
29	Antidepressants	Migraine	Analgesics and antipyretics	65 [19]	70.4	19,276 [11,125/8151]	1.36	1.33 [1.30–1.35]
30	HMG CoA reductase inhibitors	Confusion state	Antipsychotics	65 [15]	48.8	4600 [2633/1967]	1.34	1.28 [1.23–1.34]
31	ACE-inhibitors	Cough	Adrenergics, inhalants	68 [13]	51.2	15,884 [8894/6990]	1.27	1.23 [1.20–1.27]
32	HMG CoA reductase inhibitors	Depression	N-S MRI/ SSRI/ antidepressants	65 [13]	54.9	17,106 [9407/7699]	1.22	1.18 [1.15–1.21]
33	Non-dihydropyridines	Oedema peripheral	High-ceiling diuretics	75 [12]	60.6	1605 [877/728]	1.20	1.18 [1.08–1.28]
34	Antidepressants	Parkinsonism	Tertiary amines/ Dopaminergics	62 [18]	59.0	3058 [1657/1401]	1.18	1.16 [1.09–1.23]
35	Beta blocking agents	Depression	N-S MRI/ SSRI/ antidepressants	62 [18]	63.9	17,658 [9547/8111]	1.18	1.15 [1.12–1.18]
36	Antiepileptics	Oedema peripheral	High-ceiling diuretics	74 [13]	58.5	4698 [2528/2170]	1.16	1.15 [1.10–1.21]
37	Diuretics	Diuresis excessive	Urologicals	75 [12]	57.6	3296 [1789/1507]	1.19	1.15 [1.08–1.21]
38	ACE-inhibitors	Depression	N-S MRI/ SSRI/ antidepressants	66 [14]	54.6	10,303 [5552/4751]	1.17	1.14 [1.10–1.18]
39	Antiinflammatory & antirheumatic medication	Oedema peripheral	High-ceiling diuretics	73 [14]	63.9	11,363 [6023/5340]	1.13	1.13 [1.09–1.17]
40	Dihydropyridines	Depression	N-S MRI/ SSRI/ antidepressants	68 [14]	60.3	9046 [4791/4255]	1.13	1.11 [1.07–1.15]
41	Antidepressants	Urinary incontinence	Medications for urinary frequency and incontinence	66 [16]	35.4	6737 [3491/3246]	1.08	1.07 [1.02–1.12]

Appendix 2: Matrix met de herkomst van de vragen voor de evaluatietool

Vraagnr.	Vraag evaluatietool	AGREE II	UEQ	Eigen vraag
1	Het is duidelijk waarom dit kennisdocument is opgesteld.	1. Het doel van de richtlijn is duidelijk beschreven		
2	Het gebrek aan kennis dat met dit kennisdocument overbrugd kan worden is aanwezig	2. De vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven.		
3	Het duidelijk in welke gevallen (klachten in combinatie met medicatie) er sprake kan zijn van deze voorschrijfcascade.	3. De populatie (patiënten/algemene bevolking) waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.		
4	Het verzamelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	7. Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.		
5	Het beoordelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	10. De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven.		
6	Er bestaat een duidelijk verband tussen de adviezen en het onderliggende wetenschappelijke bewijs.	12. Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal.		
7	De bewijslast uit de achtergrondinformatie is voldoende om tot de verschillende adviezen te komen.	12. Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal.		
8	De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijke bewijs zijn beschreven.	9. De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven.		
9	De voor- en nadelen van de adviezen zijn goed uiteen gezet.	11. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.		
10	Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te herkennen.	19. De richtlijn geeft advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.	Dependability	

11	Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) aan te pakken.	19. De richtlijn geeft advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.	Dependability	
12	Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te voorkomen.	19. De richtlijn geeft advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.	Dependability	
13	De tekst in het kennisdocument heeft een goede opbouw.		Cluttered/organized	
14	De relevante informatie in het kennisdocument is gemakkelijk te vinden.	17. De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen.	Slow/fast	
15	De hoeveelheid informatie in de samenvatting van het kennisdocument is:		Inefficient/efficient	
16	De hoeveelheid informatie in de achtergrondinformatie van het kennisdocument is:		Inefficient/efficient	
17	De adviezen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	15. De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	Confusing/clear	
18	Het is duidelijk welke opties er in verschillende situaties gekozen kunnen worden.	16. De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.		
19	Het kennisdocument is gemakkelijk te gebruiken.		Impractical/practical	
20	De opmaak van het kennisdocument is overzichtelijk.		Cluttered/organized	
21	De tekst in het kennisdocument is gemakkelijk te begrijpen.		Not understandable/understandable	
22	De tekst in het kennisdocument leest prettig.		unpleasant/pleasant	
23	Ik durf op de adviezen uit het kennisdocument te vertrouwen.		Not secure/secure	
24	Ik zou dit kennisdocument in de toekomst gaan gebruiken.			x
O1	Ontbreekt er volgens u nog informatie in het kennisdocument? Zo ja, welke informatie mist u?			x

O2	Zou u de opmaak van het kennisdocument veranderen? Zo ja, wat zou u dan veranderen?			x
O3	Wat is uw algemene eendoordeel over het kennisdocument?			x

Appendix 3: Matrix “Gesloten vragen en diens gekoppelde vraag

	Gesloten vraag	Open vraag 1	Open vraag 2
1	Het is duidelijk waarom dit kennisdocument is opgesteld.	Wat is het doel van dit kennisdocument?	
2	Het gebrek aan kennis dat met dit kennisdocument overbrugd kan worden is aanwezig	Wat is het doel van dit kennisdocument?	
3	Het duidelijk in welke gevallen (klachten in combinatie met medicatie) er sprake kan zijn van deze voorschrijfcascade.	Voor welke cascade is dit kennisdocument bedoeld en welke bijwerkingen gaan gepaard met deze cascade?	
4	Het verzamelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	Wat vindt u van de kwaliteit van de bronnen, het soort bronnen en de hoeveelheid bronnen die gebruikt zijn voor het opstellen van dit kennisdocument? Als u een	
5	Het beoordelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	Soms zijn de bronnen niet eenduidig en geven verschillende voor- of nadelen. Wat vindt u van de manier waarop de daaruit volgende adviezen gekozen zijn?	
6	Er bestaat een duidelijk verband tussen de adviezen en het onderliggende wetenschappelijke bewijs.	Het kennisdocument geeft achtergrondinformatie voor het	Op de eerste pagina worden verschillende aanpakken

		herkennen of oplossen van de voorschrijfcascade. Zijn er adviezen die volgens u niet duidelijk volgen uit deze informatie? Zo ja, kunt u dit toelichten.	gepresenteerd als aangeraden of twijfelachtig. Wat vindt u van de bewijslast die leidt tot deze adviezen?
7	De bewijslast uit de achtergrondinformatie is voldoende om tot de verschillende adviezen te komen.	Het kennisdocument geeft achtergrondinformatie voor het herkennen of oplossen van de voorschrijfcascade. Zijn er adviezen die volgens u niet duidelijk volgen uit deze informatie? Zo ja, kunt u dit toelichten.	Op de eerste pagina worden verschillende aanpakken gepresenteerd als aangeraden of twijfelachtig. Wat vindt u van de bewijslast die leidt tot deze adviezen?
8	De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijke bewijs zijn beschreven.	Op de eerste pagina worden verschillende aanpakken gepresenteerd als aangeraden of twijfelachtig. Wat vindt u van de bewijslast die leidt tot deze adviezen?	
9	De voor- en nadelen van de adviezen zijn goed uiteen gezet.	Op de eerste pagina worden verschillende aanpakken gepresenteerd als aangeraden of twijfelachtig. Wat vindt u van de bewijslast die leidt tot deze adviezen?	Wat vindt u van de hoeveelheid informatie in de samenvatting (eerste pagina) en wat vindt u van hoeveelheid informatie in de achtergrond informatie?
10	Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te herkennen.	Wat vindt u van de hoeveelheid informatie in de samenvatting (eerste pagina) en wat vindt u van hoeveelheid informatie in de achtergrond informatie?	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?
11	Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) aan te pakken.	Wat vindt u van de hoeveelheid informatie in de samenvatting (eerste pagina) en wat vindt u van	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?

		hoeveelheid informatie in de achtergrond informatie?	
12	Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te voorkomen.	Wat vindt u van de hoeveelheid informatie in de samenvatting (eerste pagina) en wat vindt u van hoeveelheid informatie in de achtergrond informatie?	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?
13	De tekst in het kennisdocument heeft een goede opbouw.	Wat vindt u van de leesbaarheid van het kennisdocument?	
14	De relevante informatie in het kennisdocument is gemakkelijk te vinden.	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?	
15	De hoeveelheid informatie in de samenvatting van het kennisdocument is:	Wat vindt u van de hoeveelheid informatie in de samenvatting (eerste pagina) en wat vindt u van hoeveelheid informatie in de achtergrond informatie	
16	De hoeveelheid informatie in de achtergrondinformatie van het kennisdocument is:	Wat vindt u van de hoeveelheid informatie in de samenvatting (eerste pagina) en wat vindt u van hoeveelheid informatie in de achtergrond informatie	
17	De adviezen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	Soms zijn de bronnen niet eenduidig en geven verschillende voor- of nadelen. Wat vindt u van de manier waarop de daaruit volgende adviezen gekozen zijn	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?
18	Het is duidelijk welke opties er in verschillende situaties gekozen kunnen worden.	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?	
19	Het kennisdocument is gemakkelijk te gebruiken.	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?	
20	De opmaak van het kennisdocument is overzichtelijk.	Wat vindt u van de leesbaarheid van het kennisdocument?	

21	De tekst in het kennisdocument is gemakkelijk te begrijpen.	Wat vindt u van de leesbaarheid van het kennisdocument?	
22	De tekst in het kennisdocument leest prettig.	Wat vindt u van de leesbaarheid van het kennisdocument?	
23	Ik durf op de adviezen uit het kennisdocument te vertrouwen.	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?	
24	Ik zou dit kennisdocument in de toekomst gaan gebruiken.	Wat vindt u van de bruikbaarheid van de gegeven adviezen?	

Appendix 4: Patiëntencasus Qualtrics

Casus:

Vrouw: 71 jaar oud, is opgenomen in ziekenhuis op 05-07-2024 vanwege gebroken heup na val thuis. U wordt gevraagd op basis van onderstaande gegevens mogelijke medicatie-gerelateerde problemen te identificeren en voor de geïdentificeerde problemen een voorstel tot aanpassing te doen.

Klachten

- Hypertensie
- Oedeem
- Overactieve blaas
- Droge mond

Meetwaarden (recent):

- BMI: 31
- Bloeddruk: 150/90 mmHg
- HbA1c: 52 mmol/mol

Medicatie:

- Amlodipine 10 mg tablet, 1x per dag, 's ochtends innemen. Gestart in maart 2024.
- Furosemide 60 mg capsule, 1x per dag, 's ochtends innemen. Gestart in mei 2024.
- Spironolacton 12,5 mg tablet, 1x dag, 's ochtends innemen. Gestart in mei 2024.
- Fesoterodine (muscarine-antagonist), 4mg tablet, 1x dag, 's ochtends innemen. Gestart juni 2024.

Appendix 5: De ruwe data van de gesloten vragen

*= geëxcludeerd.

Gesloten vraag	1	2*	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Het is duidelijk waarom dit kennisdocument is opgesteld.		6	4	6	6	6	5	6	6	6	5	7
2. Het gebrek aan kennis dat met dit kennisdocument overbrugd kan worden is aanwezig.	5	6	4	7	6	4	6	6	7	6	4	6
3. Het is duidelijk in welke gevallen (klachten in combinatie met medicatie) er sprake kan zijn van deze voorschrijfcascade.	5	6	7	5	5	5	6	5	5	5	6	6
4. Het verzamelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	5	6	6	4	5	7	6	6	7	7	6	6
5. Het beoordelen van wetenschappelijk bewijs voor de adviezen in het kennisdocument lijkt gedegen te zijn uitgevoerd.	4	6	5	5	5	4	5	5	6	5	4	6

6. Er bestaat een duidelijk verband tussen de adviezen en het onderliggende wetenschappelijke bewijs.	5	6	5	5	5	6	7	4	6	6	5	6
7. De bewijslast uit de achtergrondinformatie is voldoende om tot de verschillende adviezen te komen.	5	6	4	5	6	6	6	5	5	5	4	6
8. De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijke bewijs zijn beschreven	5	6	4	6	5	4	4	4	6	6	3	7
9. De voor- en nadelen van de adviezen zijn goed uiteen gezet.	5	6	5	7	6	5	6	4	4	6	5	6
10. Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te herkennen.	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	5	7
11. Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) aan te pakken.	6	6	6	6	5	7	6	6	7	7	5	6

12. Het kennisdocument kan mij helpen om deze voorschrijfcascade (in de toekomst) te voorkomen.	4	6	6	5	4	5	6	4	7	5	3	7
13. De tekst in het kennisdocument heeft een goede opbouw.	6	6	3	4	5	6	6	5	5	7	6	6
14. De relevante informatie in het kennisdocument is gemakkelijk te vinden.	6	6	5	4	4	6	4	5	6	6	6	7
15. De hoeveelheid informatie in de samenvatting van het kennisdocument is:	4	6	4	5	6	4	4	4	7	7	6	4
16. De hoeveelheid informatie in de achtergrondinformatie van het kennisdocument is:	4	6	3	6	6	5	3	5	6	6	4	4
17. De adviezen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	5	6	6	4	5	6	4	6	6	6	3	5
18. Het is duidelijk welke opties er in verschillende situaties gekozen kunnen worden.	5	6	6	6	6	5	5	5	3	6	5	6
19. Het kennisdocument is	6	6	4	5	5	6	4	6	5	6	5	7

gemakkelijk te gebruiken.												
20. De opmaak van het kennisdocument is overzichtelijk.	6	6	3	4	5	7	6	5	6	6	6	7
21. De tekst in het kennisdocument is gemakkelijk te begrijpen.	5	6	5	5	6	5	6	5	6	7	4	7
22. De tekst in het kennisdocument leest prettig.	5	6	4	4	5	5	5	4	5	7	4	6
23. Ik durf op de adviezen uit het kennisdocument te vertrouwen.	5	6	5	4	4	7	7	6	6	6	5	7
24. Ik zou dit kennisdocument in de toekomst gaan gebruiken.	6	6	5		4	6	6	5	5	6	5	7

Appendix 6: Gesloten vragen en scores overeenkomende domeinen uit de open vragen.

Appendix 6.1: Matrix gesloten vragen met scores corresponderende domein uit open vragen per deelnemer

Vraag	Domein	D1	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12
1	1		3	3	2	3	2	3	3	3	3	3
2	2											
3	3	3	3	1	1	3	3	3	3	3	2	3
4	4	3	3		1	3	3	3	3	3	2	3
5	5	3		2,3	2,3	3	3	3	3	3	3	
6	6	2,66	3	1	2	3		3	3	3	3	3
7	7	2	3			3	3	3	3	1	1	
8	8	2	3	3	2	3	3	1	3	3	3	
9	8	2	3	3	2	3	3	1	3	3	3	
10	9											
11	10	3	2	1	3	2	3	3	2,7	3	3	3
12	11											
13	12	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	2,5
14	13					3	3	3				
15	15			2,5	3	3	1	3	3	3	3	3
16	15			2,5	3	3	1	3	3	3	3	3
17	21											
18	21											
19	20											1
20	12	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	2,5
21	16	3	2	3	3			3	3			2
22	14	3	3	3	2	2	2,25					3
23	17	3				3		3	3	3	3	3

Appendix 6.2: Gebruikte lijst met coderen voor domeinen

- 1 Duidelijkheid doel
- 2 Kennisgat
- 3 Duidelijkheid Patiëntenpopulatie
- 4 Zoekmethode
- 5 Beoordeling Materiaal
- 6 Verband bewijs
- 7 Zwaarte bewijslast
- 8 Uiteenzetting Adviezen
- 9 Behulpzaam herkenning
- 10 Behulpzaam oplossen
- 11 Behulpzaam voorkomen
- 12 Rommelig/georganiseerd
- 13 Snel langzaam
- 14 Prettig/onprettig
- 15 Inefficiënt/efficiënt
- 16 Onbegrijpbaar/begrijpbaar
- 17 Niet veilig/veilig
- 18 Onpraktisch/praktisch
- 19 Verwarrend/helder
- 20 Anders
- 21 Irrelevant