

Medisch-farmaceutische beslisregels en nierfunctiemeting in de openbare apotheek: wat levert het op?

Mette Heringa^{abc*}, Caroline H. van de Steeg-van Gompel^a en Marcel L. Bouvy^{ab}

^a SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden.

^b Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrechts Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

^c Stichting Health Base, Houten.

* Correspondentie: m.heringa@sirstevenshof.nl.

De totstandkoming van dit artikel is gefinancierd door een onvoorwaardelijke subsidie van Nederlandse Service Apotheek Beheer.

Citeer als: Heringa M, van de Steeg-van Gompel CH, Bouvy ML. Medisch-farmaceutische beslisregels en nierfunctiemeting in de openbare apotheek: wat levert het op? Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1638.

Kernpunten

- Medisch-farmaceutische beslisregels (MFB's) die ontbrekende nierfunctiegegevens bij risicogeenesmiddelen bij ouderen signaleren, zijn aanleiding voor het achterhalen of meten van de nierfunctie.
- De ervaring met een *point-of-care test* waarmee in de openbare apotheek in dringende gevallen de nierfunctie gemeten kan worden, is positief.
- Apothekers voerden 427 receptwijzigingen door op basis van 27.307 MFB-signalen over geneesmiddelgebruik bij verminderde nierfunctie.
- De beschikbaarheid van gegevens over de nierfunctie kan mogelijk bijdragen aan vermindering van farmacotherapiegerelateerde problemen.

Inleiding

Een verminderde nierfunctie is een belangrijke risicofactor voor vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames: 10% hiervan is gerelateerd aan een verminderde nierfunctie [1,2]. Interventies van openbaar apothekers, zoals adviezen voor dosisreductie op basis van nierfunctiewaarden, kunnen bijdragen aan het verminderen van dergelijke problemen [3]. Medicatiebewakingssignalen zijn hierbij een belangrijk hulpmiddel [4-6]. Echter, in de klassieke medicatiebewaking is het

ABSTRACT

Clinical decision rules and measuring renal function in community pharmacy: what do we get out of it?

OBJECTIVE

To investigate the frequency and management of drug therapy alerts about drug use in patients with (potential) renal impairment, to investigate the contribution of point-of-care testing (PoCT) of renal function in community pharmacy to the availability of information on renal function, and to investigate pharmacists' experiences with drug therapy alerts and PoCT.

DESIGN AND METHODS

A clinical decision support system with clinical decision rules for eleven drugs (seven antibiotics, sotalol, digoxin, allopurinol and spironolactone) and PoCT of renal function were implemented in community pharmacies. The clinical decision rules generated an alert when dose adjustment was advised based on a registered impaired renal function, and when information on the renal function was lacking for patients over 70 years of age with a prescription for one of the selected drugs. Data registered in the clinical decision support system regarding generated alerts, renal functions and alert management were analysed retrospectively. In addition, the participating pharmacists filled out a questionnaire about their experiences.

RESULTS

336 pharmacists managed 27.307 alerts for 21.494 patients, leading to 362 dose adjustments and 65 drug replacements. For 16.208 of these patients, renal function has been registered in the clinical decision support system, including over 400 PoCT measurements. Based on PoCT, 25 cases of impaired renal function have been registered, leading to two therapy adjustments. The participating pharmacists were positive about the project.

CONCLUSION

Advanced clinical decision rules on renal function led to over 400 therapy adjustments. PoCT is a potentially useful source of information on renal function in a limited number of cases, when this information is urgently needed and not available from other sources.

percentage signalen dat tot interventie leidt beperkt, waardoor signaalmoetheid kan optreden [7-10].

Medisch-farmaceutische beslisregels (MFB's) zijn ontwikkeld om de relevantie van medicatiebewakingssignalen te verhogen en complexe risicosituaties op te sporen. Veel MFB's gebruiken laboratoriumwaarden om tot specifiekere signalen te komen [11-13]. In relatie tot nierfunctie kunnen MFB's op meerdere manieren worden ingezet. Ze kunnen adviseren om de dosering van bepaalde middelen aan te passen bij een bekende verminderde nierfunctie. Daarnaast kunnen MFB's het ontbreken van nierfunctiewaarden signaleren, wanneer deze waarde nodig is voor veilige toepassing van het betreffende geneesmiddel.

Sinds 2012 bepaalt de Geneesmiddelenwet dat apothekers inzage hebben in relevante laboratoriumwaarden. Sinds augustus 2013 dienen voorschrijvers afwijkende nierfunctiegegevens actief door te geven aan de apotheker (na toestemming van de patiënt). Door diverse knelpunten is een afwijkende nierfunctie in de praktijk echter vaak niet bekend in de apotheek [14]. Bovendien is het voor de apotheker ook zinvol om kennis te hebben van niet-afwijkende nierfuncties.

Gezien deze problematiek is Service Apotheek een project gestart om de veilige toepassing te bevorderen van een aantal antibiotica en andere geneesmiddelen waarbij monitoring van de nierfunctie van belang is. Bij het project werd gebruikgemaakt van MFB's. Daarnaast kregen deelnemende apotheken de mogelijkheid om de nierfunctie in de apotheek te meten met een *point-of-care test* (PoCT).

Er is nog weinig bekend over het resultaat van de grootschalige toepassing van nierfunctie-MFB's in de openbare apotheek. PoCT's zijn in Nederland nog niet eerder op deze schaal in openbare apotheken toegepast.

In deze evaluatie worden daarom de frequentie en de wijze van afhandeling van de nierfunctie-MFB's binnen het project van Service Apotheek onderzocht. Ook wordt onderzocht in hoeverre de PoCT's bijdragen aan de beschikbaarheid van informatie over de nierfunctie, en hoe de apothekers deze werkwijze ervaren.

Methode

Het nierfunctieproject van Service Apotheek met PoCT liep van juni 2015 tot en met december 2016 in 350 Service Apotheken. Het doel van het project was bevordering van de medicatieveiligheid bij geneesmiddelen waarbij informatie over de nierfunctie nodig is voor veilige toepassing. Alle Service Apotheken maken naast hun apotheekinformatiesysteem gebruik van NControl-software met MFB's. Tijdens het project, dat financieel werd ondersteund door VGZ, werden elf nierfunctie-MFB's uitgevoerd voor de VGZ-verzekerden (en optioneel voor patiënten van andere verzekeraars). Zo nodig kon een nierfunctie-PoCT worden uitgevoerd. Service Apotheek hield voor de deelnemende apotheken drie nascholingsbijeenkomsten (bij aanvang van het project, na drie maanden en na zes maanden)

den) en stelde e-learningmodules ter beschikking. Tijdens de scholing werd aandacht besteed aan de uitvoering van de PoCT, de uitwisseling van ervaringen en casuïstiek, de interpretatie van nierfunctiewaarden en de registratie in NControl.

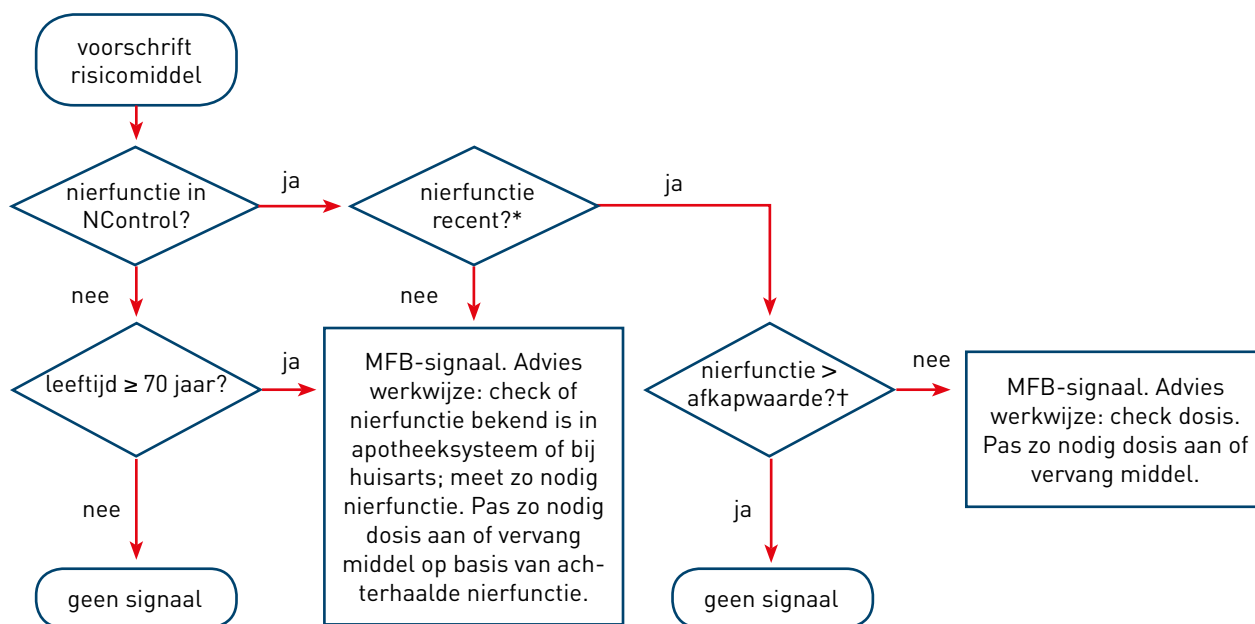
In het project werd gewerkt met MFB's voor amoxicilline + clavulaanzuur, ciprofloxacine, claritromycine, cotrimoxazol, nitrofurantoïne, norfloxacine, trimethoprim, allopurinol, digoxine, sotalol en spironolacton. Deze beslisregels hebben tot doel ineffectieve antibioticumkuren (bij middelen die werken door uitscheiding in de urine) en bijwerkingen vanwege hoge plasmaspiegels (bij renaal geklaarde systemisch werkende middelen) te voorkomen. De keuze voor deze middelen is onder andere gebaseerd op het project Haagse Nieren (www.haagsnieren.nl). De doseringsadviezen volgen de KNMP-adviezen. De patiëntengroep met ontbrekende nierfunctiegegevens wordt vastgesteld met een door Service Apotheek ontwikkeld algoritme.

In NControl worden de geneesmiddelgegevens uit het apotheekinformatiesysteem automatisch overgenomen. Laboratoriumwaarden moeten handmatig worden ingevoerd (proactief of naar aanleiding van een MFB-signaal). De nierfunctie-MFB's worden gestart tijdens de receptverwerking in het apotheekinformatiesysteem. Indien van toepassing verschijnt een pop-up-signaal met een link naar NControl. De nierfunctie-MFB's houden rekening met de leeftijd en met de aanwezigheid van een recente nierfunctiewaarde (figuur 1). De nierfunctie kan geschat zijn met de MDRD- of de Cockcroft & Gault-formule. De apotheker registreert de afhandeling van het signaal in NControl. Niet direct afgehandelde MFB-signalen verschijnen op een actielijst voor latere afhandeling. Wanneer op grond van een signaal wordt besloten om niet af te leveren, kan dat worden geregistreerd, maar het signaal kan ook zonder vastlegging worden verlaten.

Voor de PoCT wordt de Menarini Statsensor Creatinine Xpress-meter gebruikt. Na een vingerprik kan daarmee binnen een minuut de serumcreatininespiegel gemeten worden. De gevonden waarde is bruikbaar voor screening op verminderde nierfunctie, maar minder geschikt voor een nauwkeurige nierfunctie bepaling [15]. Inzet van de PoCT is primair bedoeld voor situaties waarbij op korte termijn informatie over de nierfunctie nodig is (zoals bij bepaalde antibiotica) en waarbij het niet mogelijk is op andere wijze informatie over de nierfunctie te verkrijgen. Apothekers stemmen lokaal met de huisarts af in welke situaties een PoCT wordt ingezet, en wanneer een nierfunctie bepaling via de huisarts wordt uitgevoerd. Ook worden lokaal afspraken gemaakt over hoe wordt omgegaan met de PoCT-uitkomsten (registratie, communicatie en vervolgmeting).

Voor het onderzoek is gebruikgemaakt van gegevens die routinematig werden vastgelegd door de apotheken die deelnamen aan het project. Deze apotheken legden de afhandeling van de signalen geprotocolleerd vast in NControl. Uit de onderliggende database is een anonieme

Figuur 1 Stroomschema MFB's



MFB: medisch-farmaceutische beslissing.

* Maximaal 56 weken geleden gemeten.

† Voor de antibiotica 30 mL/min [per 1,73 m²]; voor allopurinol, digoxine, sotalol en spironolacton 50 mL/min [per 1,73 m²].

extractie gemaakt van alle opgetreden MFB-nierfunctie-signalen van juni 2015 tot en met februari 2016. Deze extractie heeft plaatsgevonden voor de apotheken die de scholingsbijeenkomsten hebben bijgewoond en toestemming hebben gegeven voor gegevensextractie. Voor elk MFB-signaal werden de leeftijd van de patiënt, de nierfunctie (indien bekend), de voorgestelde afhandeling, de verzekeraar, en de uiteindelijke interventie vastgelegd. Een beschrijvende analyse van de gegevens van de VGZ-verzekerden (voor wie gedurende de gehele onderzoeksperiode met de betreffende MFB's is gewerkt) is uitgevoerd met Microsoft Access. Een nierfunctie ≤ 50 mL/min (per 1,73 m²) werd als relevant verminderd beschouwd. Daarnaast is via SurveyMonkey een enquête uitgezet onder de deelnemende apotheken, waarin werd gevraagd naar de ervaringen met het nierfunctieproject.

Resultaten

MFB-signalen en afhandeling

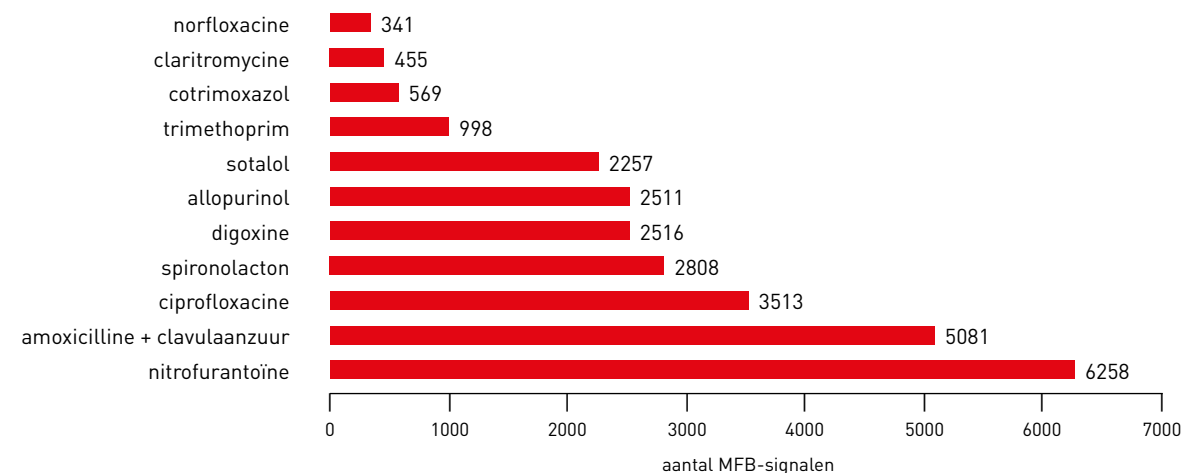
Tussen 1 juni 2015 en 1 maart 2016 hebben 336 apotheken bij 21.494 patiënten 27.307 nierfunctie-MFB-signalen afgehandeld (> 95% van de gegenereerde signalen). Figuur 2 geeft de verdeling over de verschillende geneesmiddelen weer.

Bij de opgetreden MFB-signalen legden de apothekers in 3.488 gevallen (13%) vast dat een nierfunctie-onderzoek

werd uitgevoerd naar aanleiding van de MFB. Dit betrof zowel 435 PoCT's als metingen via de huisarts (al dan niet voorafgaand aan aflevering; ook opvragen van de nierfunctie bij de huisarts is soms in deze categorie geregistreerd). Bij 3.693 signalen (14%) was de nierfunctie niet bekend, maar werd deze ook niet achterhaald. Bij de overige 20.126 MFB-signalen was de nierfunctie volgens de apotheker al bekend in NControl, in het apotheekinformatiesysteem of bij een andere voor de apotheek toegankelijke bron.

In de meerderheid van de gevallen besloot de apotheker op basis van de dosering en de nierfunctie dat geen interventie nodig was (tabel 1). In enkele gevallen was de arts of de patiënt niet bereid de door de apotheker voorgestelde interventie over te nemen. Bij 15% van de MFB-signalen leverde de apotheker het geneesmiddel af zonder dat de nierfunctie bekend was (inclusief de gevallen waarbij de uitslag van nierfunctie-onderzoek door de huisarts nog niet bekend was).

In 362 gevallen werd de voorgeschreven dosering na de signalering aangepast door de apotheker, en in 65 gevallen werd het middel vervangen (samen 1,6%). Van de 362 doseringsaanpassingen betrof het grootste deel amoxicilline + clavulaanzuur (n = 123). Andere frequent aangepaste doseringen betroffen ciprofloxacine (n = 61), spironolacton (n = 59) en digoxine (n = 30). Van de 65 geneesmiddelvervangingen ging het in de meeste gevallen om een vervanging van nitrofurantoïne (n = 57).

Figuur 2 MFB-signalen per geneesmiddel (n = 27.307)

MFB: medisch-farmaceutische beslisregel.

Tabel 1 Afhandeling van MFB-signalen

Hoofdgroep	Aantal	Subgroep	Aantal
Receptwijziging	427 (1,6%)	dosering/gebruik gewijzigd	362 (1,3%)
		middel vervangen	65 (0,2%)
Geen interventie nodig bij betreffende dosering + nierfunctie	22.159 (81,1%)	nierfunctie boven grenswaarde voor middel*	17.767 (65,1%)
		dosering akkoord bij betreffende verminderde nierfunctie	4.206 (15,4%)
		overig (bijvoorbeeld: dialyse, eenmalige inname)	186 (0,7%)
Ondanks onbekende nierfunctiewaarde afgeleverd (bijvoorbeeld omdat een oudere niet-afwijkende nierfunctiewaarde bekend was, of er – bij chronische middelen – een nieuwe controle gepland is)	4.194 (15,4%)	–	–
Overig	527 (1,9%)	patiënt wil geen interventie	16 (0,06%)
		arts wil geen interventie	54 (0,2%)
		overig (bijvoorbeeld: geneesmiddel was al gestopt; patiënt reeds overleden)	457 (1,7%)
Totaal	27.307		

MFB: medisch-farmaceutische beslisregel.

* Gevallen waarbij de nierfunctie nog niet geregistreerd stond in NControl en naar aanleiding van het signaal is achterhaald (bijvoorbeeld uit het apotheekstelsel of via de huisarts).

Nierfunctiewaarden en PoCT

Bij 16.565 van de 27.307 MFB-signalen (61%) en bij 16.208 van de 21.494 patiënten bij wie een MFB-signaal was opgetreden (75%) was een nierfunctiewaarde vastgelegd in NControl. Het betrof zowel waarden die reeds waren vastgelegd en aanleiding waren voor een MFB-signaal, als waarden die naar aanleiding van het MFB-signaal werden vastgelegd. De nierfunctiewaarde

kon bovendien los van een MFB-signaal zijn vastgelegd, bijvoorbeeld bij een medicatiebeoordeling. Van de 14.562 patiënten voor wie een nierfunctiewaarde was vastgelegd gekoppeld aan een MFB-signaal, had 24% een relevant verminderde nierfunctie (≤ 50 mL/min [per 1,73 m²]).

Bij 435 patiënten is een PoCT uitgevoerd naar aanleiding van een MFB-signaal. Deze metingen werden uitgevoerd door 144 apotheken. In 402 gevallen werd de

meetwaarde vastgelegd bij de MFB. Bij 266 van de 402 vastgelegde waarden werd behalve de serumcreatinewaarde ook een geschatte nierfunctie vastgelegd. Hiervan waren er 25 (9%) verminderd (≤ 50 mL/min [per $1,73$ m²]), waarvan drie ernstig verminderd (≤ 30 mL/min [per $1,73$ m²]). De PoCT leidde in één geval tot een doseringswijziging en in één geval tot een vervanging van een geneesmiddel.

Ervaringen apothekers

144 apothekers vulden de enquête in over de ervaringen met het nierfunctieproject. 90% wil graag doorgaan met het project en 8% staat daar neutraal tegenover. Volgens 94% leidt het project tot betere farmacotherapie voor hun patiënten. Deelname aan het project heeft er volgens 64% van de apothekers toe geleid dat ze meer nierfunctiewaarden beschikbaar hebben doordat de huisarts of het laboratorium deze vaker delen. Bij 62% zijn er meer waarden beschikbaar door het uitvoeren van PoCT. Van de apothekers voor wie de vraag van toepassing was, gaf 99% aan dat de meeste patiënten die in aanmerking kwamen positief stonden tegenover het uitvoeren van een PoCT.

Beschouwing

De 336 apotheken hebben 27.307 nierfunctie-MFB's afgehandeld. Bij 13% van de signalen legde de apotheker vast dat nierfunctie-onderzoek werd uitgevoerd. In totaal voerden de apothekers 427 receptwijzigingen door (1,6%). Mogelijk zijn er meer wijzigingen geweest, aangezien het niet afleveren van een geneesmiddel niet standaard werd geregistreerd. Bij 15% van de signalen was het voorschrift al aangepast aan de verminderde nierfunctie. In nog eens 15% van de gevallen werd het geneesmiddel ondanks een onbekende nierfunctie toch afgeleverd. Dat kan het gevolg zijn van valide overwegingen (bijvoorbeeld: anderhalf jaar geleden had de patiënt een goede nierfunctie en er was geen aanleiding om te verwachten dat die nu ernstig verminderd zou zijn). Met de PoCT's werd bij 25 mensen een verminderde nierfunctie vastgesteld en op grond daarvan werden twee receptwijzigingen doorgevoerd.

Er zijn 427 receptwijzigingen geregistreerd. Het percentage van 1,6% is niet hoog, maar voor medicatiebewakingssignalen ook niet ongebruikelijk laag [7-9,16,17]. Met toepassing van MFB's wordt ernaar gestreefd het interventiepercentage te verhogen, met wisselend resultaat [11,13,18,19]. In dit project werden MFB's toegepast in aanvulling op de klassieke bewaking, waardoor overlap optrad. Wanneer in het apotheekinformatiesysteem bijvoorbeeld al een contra-indicatie verminderde nierfunctie is gesignaleerd (met dosisverlaging tot gevolg), is te verwachten dat het MFB-signaal niet tot interventie leidt. Bij de implementatie van MFB's is het van belang dat deze op termijn in plaats van klassieke bewaking komen.

In 435 gevallen werd de nierfunctie in de apotheek gemeten met een PoCT. Deze metingen leidden tot twee directe receptwijzigingen. Dit geringe aantal is goed

verklaarbaar: de PoCT werd voornamelijk ingezet bij antibiotica. Echter, bij de betreffende antibiotica is pas actie nodig bij een nierfunctie ≤ 30 mL/min (per $1,73$ m²). Een dusdanig verminderde nierfunctie is slechts in enkele gevallen gevonden. Het uitvoeren van PoCT was geen doel op zich binnen het project: als op andere wijze een recente nierfunctiewaarde beschikbaar kon komen, had dat de voorkeur. In de meeste gevallen lukte dit ook. Bij specifieke inzet bleek de toepassing van de PoCT in de openbare apotheek – net als in eerder onderzoek [20] – goed haalbaar. De waardering van patiënten en apothekers was positief. Wanneer de PoCT op deze terughoudende wijze wordt ingezet, kan deze mogelijk als zinvol vangnet dienen. De inzet is met name relevant bij geneesmiddelen waarbij directe start nodig is, waarbij het risico op toxiciteit groot is (bij een nauw therapeutisch venster) en waarbij dit risico al bij een matig verminderde nierfunctie ontstaat. De antibiotica in dit onderzoek voldeden slechts gedeeltelijk aan deze criteria.

Een beperking van dit onderzoek is dat de onderzochte periode de projectimplementatie omvatte. De introductie van hulpmiddelen, zoals MFB's, kent altijd een opstartfase waarin een bulk aan signalen wordt afgehandeld en geregistreerd voor de hele populatie. Bovendien vindt vaak nog *fine-tuning* van het systeem plaats, zoals ook in dit onderzoek, waardoor het aantal signalen kan afnemen. Het aantal signalen wordt ook beïnvloed door de beschikbaarheid van gegevens. Als meer nierfuncties vastliggen, kunnen MFB's meer onnodige signalen wegfilteren op basis van een recente nierfunctie-uitkomst boven de grenswaarde. De periode van dit onderzoek is te kort om een goed onderscheid tussen de introductiefase en de vervolgfase te kunnen maken. Een vervolgonderzoek over een langere periode is wenselijk om hier meer inzicht in te geven.

Een andere beperking betreft de variëteit in registratie van de afhandelingen. In NControl zijn de registratiemogelijkheden sterk gestandaardiseerd. Tijdens de onderzoeksperiode hebben scholingsbijeenkomsten plaatsgevonden met aandacht voor de juiste toepassing ervan. Ook hebben enkele wijzigingen in de registratiemogelijkheden plaatsgevonden. Bovendien werd met een grote groep van 336 apotheken gewerkt. Deze zaken hebben geleid tot variëteit in de registratie. De grote aantallen maken dat alleen op hoofdlijnen een goede inschatting van de signaalafhandeling gemaakt kan worden.

Tot slot was het met de beschikbare gegevens niet mogelijk om na te gaan of de door de apothekers uitgevoerde afhandeling juist was. Er kunnen bijvoorbeeld goede redenen zijn om een antibioticum ondanks onbekende nierfunctie toch te verstrekken: het betreft een afweging van voor- en nadelen. Niet alle mogelijke factoren zijn in te passen in een MFB. De huidige MFB's werken op basis van één nierfunctiewaarde. Bij verdere *fine-tuning* van MFB's is het wenselijk dat deze ook het verloop van de nierfunctie meewegen, omdat beoordeling op grond van

een enkele nierfunctiewaarde minder valide is. Bovendien dient bij de interpretatie rekening gehouden te worden met verschillen in bepalingsmethoden van de nierfunctie per laboratorium en verschillen in de gebruikte formules om de nierfunctie te schatten [21,22]. In vervolgonderzoek is het wenselijk ook de relevantie van de uitgevoerde interventies te onderzoeken. Dat maakt het –in combinatie met gegevens over een langere periode – ook mogelijk de meerwaarde van de PoCT voor nierfunctie in de openbare apotheek te bepalen.

Conclusies

In dit nierfunctieproject hebben apothekers meer dan 400 receptwijzigingen uitgevoerd op basis van de nierfunctiegerelateerde MFB-signalen. Met de ruim 400 PoCT-creatininemetingen in openbare apotheken zijn 25 gevallen van een verminderde nierfunctie geregistreerd. De PoCT's hebben tot twee receptaanpassingen geleid. De PoCT was goed uitvoerbaar in de apotheekpraktijk en het project leidde volgens de deelnemende apothekers tot een toename van de beschikbaarheid van nierfunctiewaarden in de apotheek. Nader onderzoek naar de situatie na de opstartfase is wenselijk. ■

Literatuur

- Leendertse AJ, van Dijk AE, de Smet PAGM, Egberts ACG, van den Bemt PMLA. Contribution of renal impairment to potentially preventable medication-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2012 May;46(5):625-33.
- Leendertse A, Egberts A, Stoker L, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 22;168(17):1890-6.
- Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open*. 2013 Jan 24;3(1).
- Bayoumi I, Al Balas M, Handler SM, Dolovich L, Hutchison B, Holbrook A. The effectiveness of computerized drug-lab alerts: a systematic review and meta-analysis. *Int J Med Inform*. 2014 Jun;83(6):406-15.
- Seidling HM, Schmitt SP, Bruckner T, et al. Patient-specific electronic decision support reduces prescription of excessive doses. *Qual Saf Health Care*. 2010 Oct;19(5):e15.
- Awdishu L, Coates CR, Lyddane A, et al. The impact of real-time alerting on appropriate prescribing in kidney disease: a cluster randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc*. 2016 May;23(3):609-16.
- Bryant AD, Fletcher GS, Payne TH. Drug interaction alert override rates in the meaningful use era: no evidence of progress. *Appl Clin Inform*. 2014 Sep 3;5(3):802-13.
- Isaac T, Weissman JS, Davis RB, et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 9;169(3):305-11.
- Nanji KC, Slight SP, Seger DL, et al. Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. *J Am Med Inform Assoc*. 2014 May-Jun;21(3):487-91.
- Buurma H, de Smet PAGM, Egberts AC. Clinical risk management in Dutch community pharmacies: the case of drug-drug interactions. *Drug Saf*. 2006;29(8):723-32.
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, de Smet PAGM. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc*. 2012 Jan-Feb;19(1):66-71.
- Czock D, Konias M, Seidling HM, et al. Tailoring of alerts substantially reduces the alert burden in computerized clinical decision support for drugs that should be avoided in patients with renal disease. *J Am Med Inform Assoc*. 2015 Jul;22(4):881-7.
- Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ. A computerized adverse drug event alerting system using clinical rules: a retrospective and prospective comparison with conventional medication surveillance in the Netherlands. *Drug Saf*. 2011 Mar 1;34(3):233-42.
- Smits E, Houben E, de Smet PAGM, et al. The availability of information on impaired renal function in the community pharmacy, a descriptive pilot study. *J Nephrol Renal Ther* 2016;2:003.
- Shephard MD. Point-of-care testing and creatinine measurement. *Clin Biochem Rev*. 2011 May;32(2):109-14.
- van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Oct;18(10):941-7.
- Curtain C, Peterson GM. Review of computerized clinical decision support in community pharmacy. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Aug;39(4):343-8.
- Helmons PJ, Suijkerbuijk BO, Nannan Panday PV, Kosterink JG. Drug-drug interaction checking assisted by clinical decision support: a return on investment analysis. *J Am Med Inform Assoc*. 2015 Jul;22(4):764-72.
- Seidling HM, Klein U, Schaijer M, et al. What, if all alerts were specific – Estimating the potential impact on drug interaction alert burden. *Int J Med Inform*. 2014 Apr;83(4):285-91.
- Geerts AF, De Koning FH, de Vooght KM, Egberts AC, de Smet PA, van Solinge WW. Feasibility of point-of-care creatinine testing in community pharmacy to monitor drug therapy in ambulatory elderly patients. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Oct;38(5):416-22.
- Hellden A, Al-Aieshy F, Bastholm-Rahmner P, et al. Development of a computerised decisions support system for renal risk drugs targeting primary healthcare. *BMJ Open*. 2015 Jul 6;5(7):e006775.
- Eppenga WL, Kramers C, Derijks HJ, Wensing M, Wetzels JF, de Smet PA. Individualizing pharmacotherapy in patients with renal impairment: the validity of the Modification of Diet in Renal Disease formula in specific patient populations with a glomerular filtration rate below 60 ml/min. A systematic review. *PLoS One*. 2015 Mar 5;10(3):e0116403.