

Hoeft de apotheker de nierfunctie van de patiënt te kennen ?

Koen Boussey en Leen De Bolle

Hoeft de apotheker de nierfunctie van de patient te kennen?

- (1) Is er nood aan meer aandacht voor potentiële GGPs bij nierfunctiestoornissen?
- (2) Zoja, kan de apotheker daarbij een verschil maken (in de 1^e lijn)?

(1) Is er nood aan meer aandacht voor potentiële GPs bij nierfunctiestoornissen?

Contribution of Renal Impairment to Potentially Preventable Medication-Related Hospital Admissions

Anne J Leendertse, Elisabeth A van Dijk, Peter AGM De Smet, Toine CG Egberts, and Patricia MLA van den Bernt

The Annals of Pharmacotherapy ▪ 2012 May, Volume 46

- Subanalyse van de HARM-studie (Hospital Admissions Related to Medication)
 - prospectieve multicenter case-control studie
 - 12.796 ongeplande hospitalisaties in NL gescreend naar potentiële voorkombare GM-gerelateerde oorzaak
 - 714 GM-gerelateerde hospitalisaties (5,6%)

Contribution of Renal Impairment to Potentially Preventable Medication-Related Hospital Admissions

Anne J Leendertse, Elisabeth A van Dijk, Peter AGM De Smet, Toine CG Egberts, and Patricia MLA van den Bernt

The Annals of Pharmacotherapy ▪ 2012 May, Volume 46

- Resultaten:
 - 70 hospitalisaties (10%) gerelateerd aan “medication error and renal impairment”
 - NI was één van de belangrijke determinanten van voorkombare GM-gerelateerde hospitalisaties in HARM
 - top 3: ACE-I, diuretica, metformine

Table 2. Patients with Medication Errors Related to Renal Impairment That Are Also Associated with the Reason for Admission

Characteristic	Patients, n (%)			Total
	Group A	Group B	Group C	
Total	227 (31.8)	420 (58.8)	67 (9.4)	714 (100)
Drug-drug interaction: (possibly) related to impaired renal function	13 ^a (5.7) ^b	9 ^a (2.1) ^b	0	22 (3.1) ^b
Dosing error: dose not according to renal function guideline and reason for hospital admission (possibly) related to wrong dose	14 ^a (6.2) ^b	32 ^a (7.6) ^b	0	46 (6.4) ^b
Drug-disease interaction: drug contraindicated because of impaired renal function and described clinical outcome of drug-disease interaction (possibly) related to reason for admission	10 ^a (4.4) ^b	7 ^a (1.7) ^b	0	17 (2.4) ^b
Total: hospital admission (possibly) related to medication and impaired renal function ^c	29 (12.8) ^b	41 (9.8) ^b	0	70 (9.8) ^b

Contribution of Renal Impairment to Potentially Preventable Medication-Related Hospital Admissions

Anne J Leendertse, Elisabeth A van Dijk, Peter AGM De Smet, Toine CG Egberts, and Patricia MLA van den Bemt

The Annals of Pharmacotherapy ▪ 2012 May, Volume 46

- Discussie:

“An important implication of the results is that improving monitoring of renal function is essential to avoid medication-related admissions by adjusting the dosage regimen and avoiding critical medication in patients with impaired renal function.”

- NB: > 65 jaar ↑

GM-gerelateerde hospitalisaties (Zweden):

14% door ADR

Waarvan 32% ~ NI

Adverse Drug Reactions and Impaired Renal Function in Elderly Patients Admitted to the Emergency Department A Retrospective Study

Anders Hellén,¹ Ulf Bergman,¹ Mia von Euler,¹ Maria Hentschke,¹ Ingegerd Odar-Cederlöf⁴ and Gunnar Öhlén²

Drugs Aging 2009; 26 (7)



FACULTY OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES

5



FACULTY OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES
EENHEID FARMACEUTISCHE ZORG

Hoeft de apotheker de nierfunctie van de patient te kennen?

(1) Is er nood aan meer aandacht voor potentiële GGP's bij nierfunctiestoornissen?

(2) Zoja, kan de apotheker daarbij een verschil maken (in de 1^e lijn?)

6

(2) Zoja, kan de apotheker daarbij een verschil maken (in de 1^e lijn)?

- Geen RCT's gevonden
- Verschillende studies, interventies, methodologie...

Via-Sosa et al. *BMC Family Practice* 2013, **14**:96
<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/14/96>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment — a comparative study

M Angeles Via-Sosa¹, Natali Lopes² and Marian March¹

Int J Clin Pharm (2015) 37:1172–1179
 DOI 10.1007/s11096-015-0182-4

RESEARCH ARTICLE

Community pharmacist intervention in patients with renal impairment

Xavier Pourrat¹ · Anne-Sophie Sipert¹ · Philippe Gatault² · Bénédicte Sautenet² · Nicolas Hay³ · Francis Guinard⁴ · Françoise Guegan⁵ · Jean-Michel Halimi²

7

(2) Zoja, kan de apotheker daarbij een verschil maken (in de 1^e lijn)?

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;**3**:e002068. doi:10.1136/bmjopen-2012-002068

Author affiliations

¹University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Department of Internal Medicine, Groningen, The Netherlands

²Isala Clinics, Department of Internal Medicine, Diabetes Centre, Zwolle, The Netherlands

³Pharmacy De Fenix (previously Boogerd Kluin), Zwolle, The Netherlands

⁴Isala Clinics, Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Zwolle, The Netherlands

⁵University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Department of Internal Medicine, University Center for Geriatric Medicine, Groningen, The Netherlands

⁶GP Practice de Fenix, Zwolle, The Netherlands

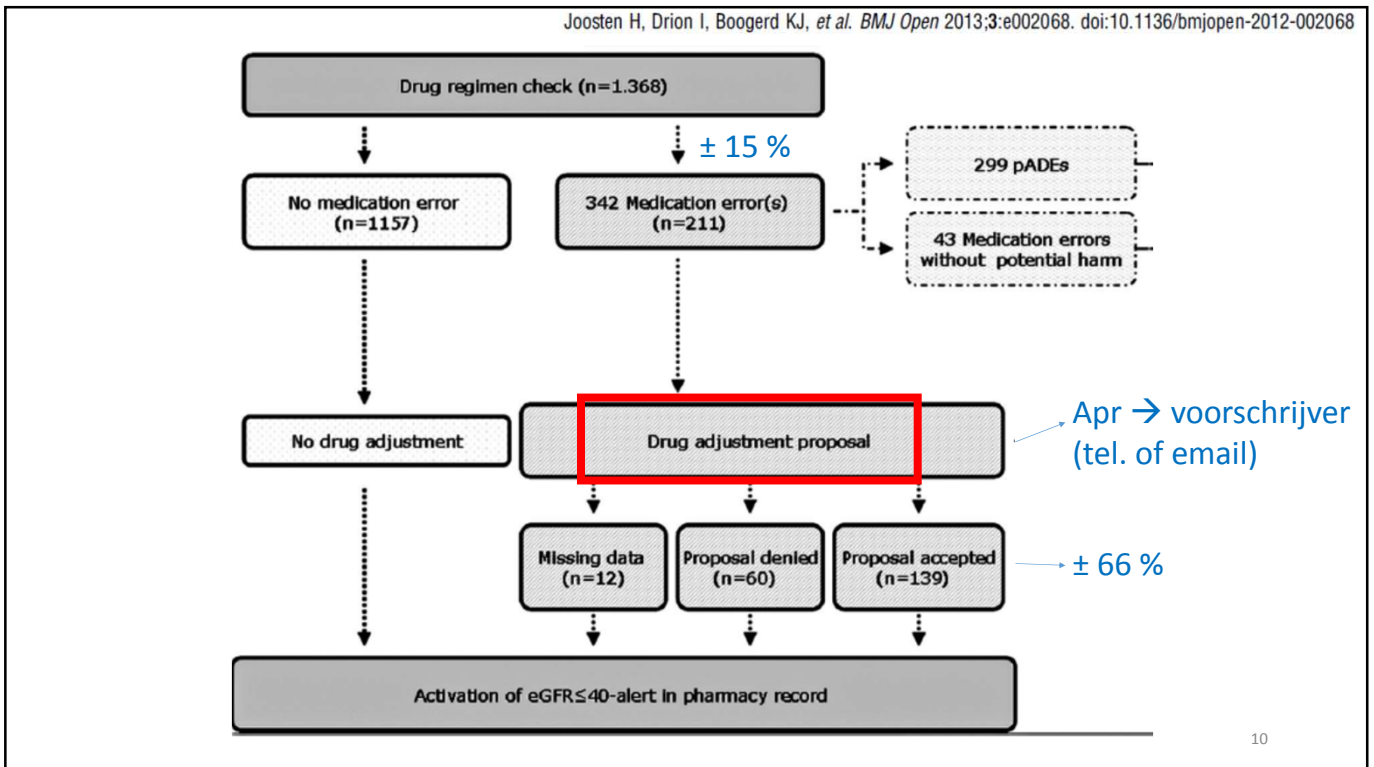
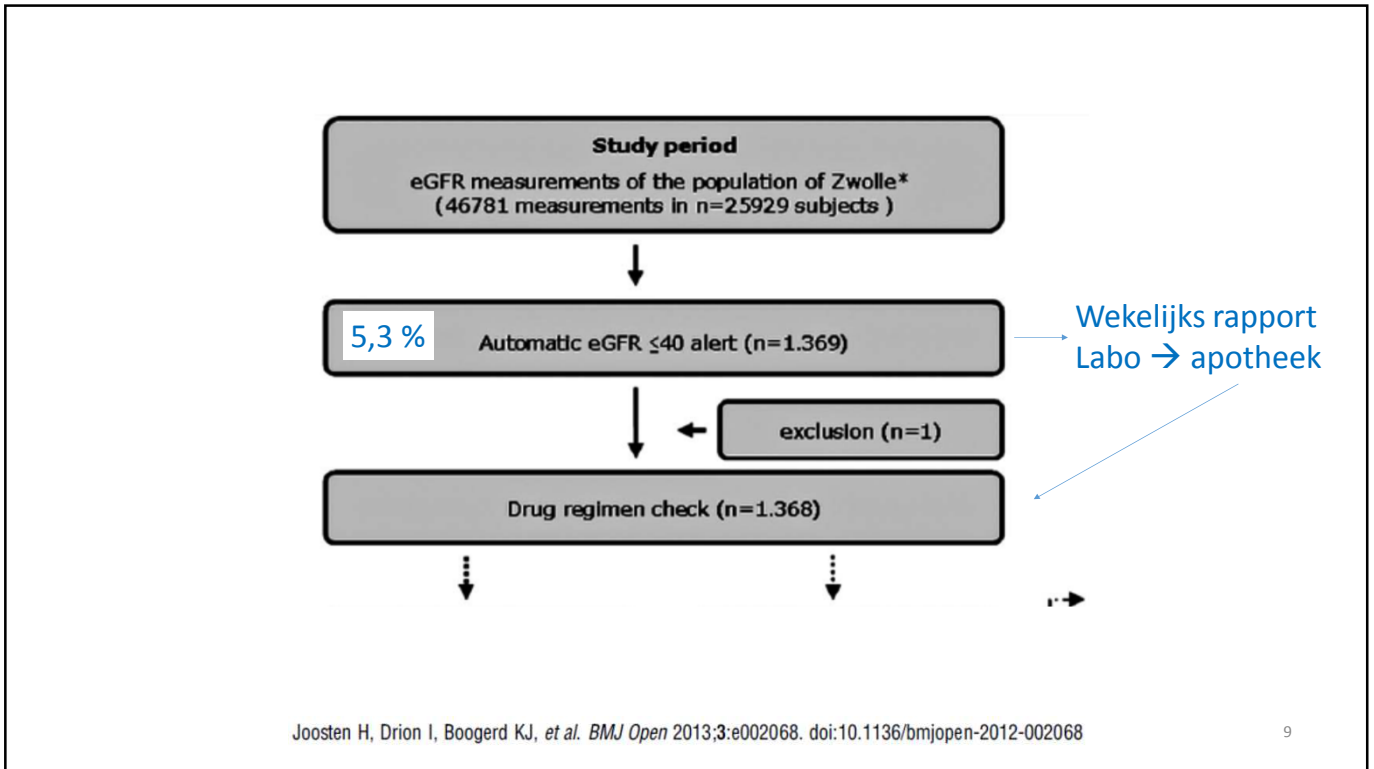
⁷GP Practice Assendorp, Zwolle, The Netherlands

Hanneke Joosten,¹ Iefke Drion,² Kees J Boogerd,³ Emiel V van der Pijl,³ Robbert J Slingerland,⁴ Joris P J Slaets,^{1,5} Tiele J Jansen,⁶ Olof Schwantje,⁷ Reinold O B Gans,¹ Henk J G Bilo²

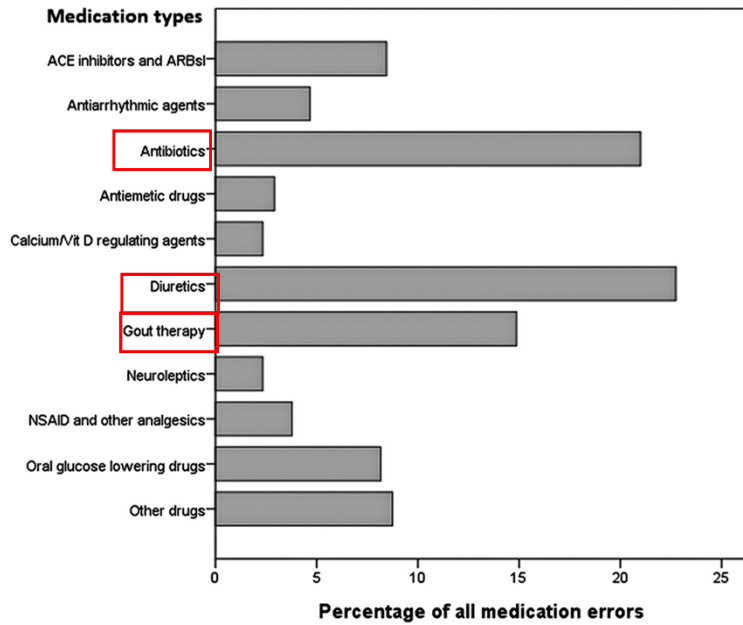
Setting:

- Zwolle (NL); ± 90.000 inwoners
- Alle apotheken (n=11) + alle huisartspraktijken (n=24) + Isala ziekenhuis (> 1000 bedden)
- 1/2/2009 tot 31/1/2010

8



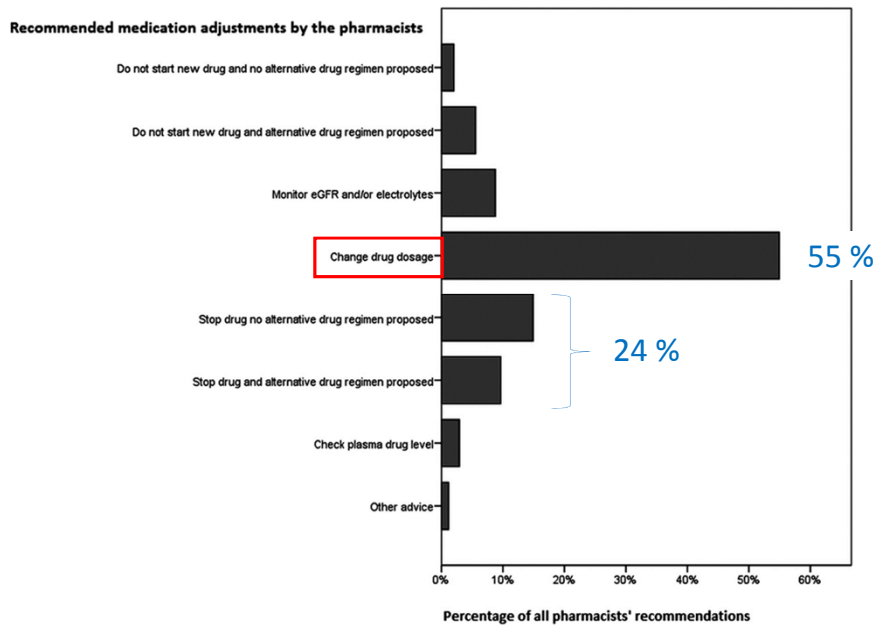
Medication groups associated with medication errors related to renal impairment.



Hanneke Joosten et al. BMJ Open 2013;3:e002068

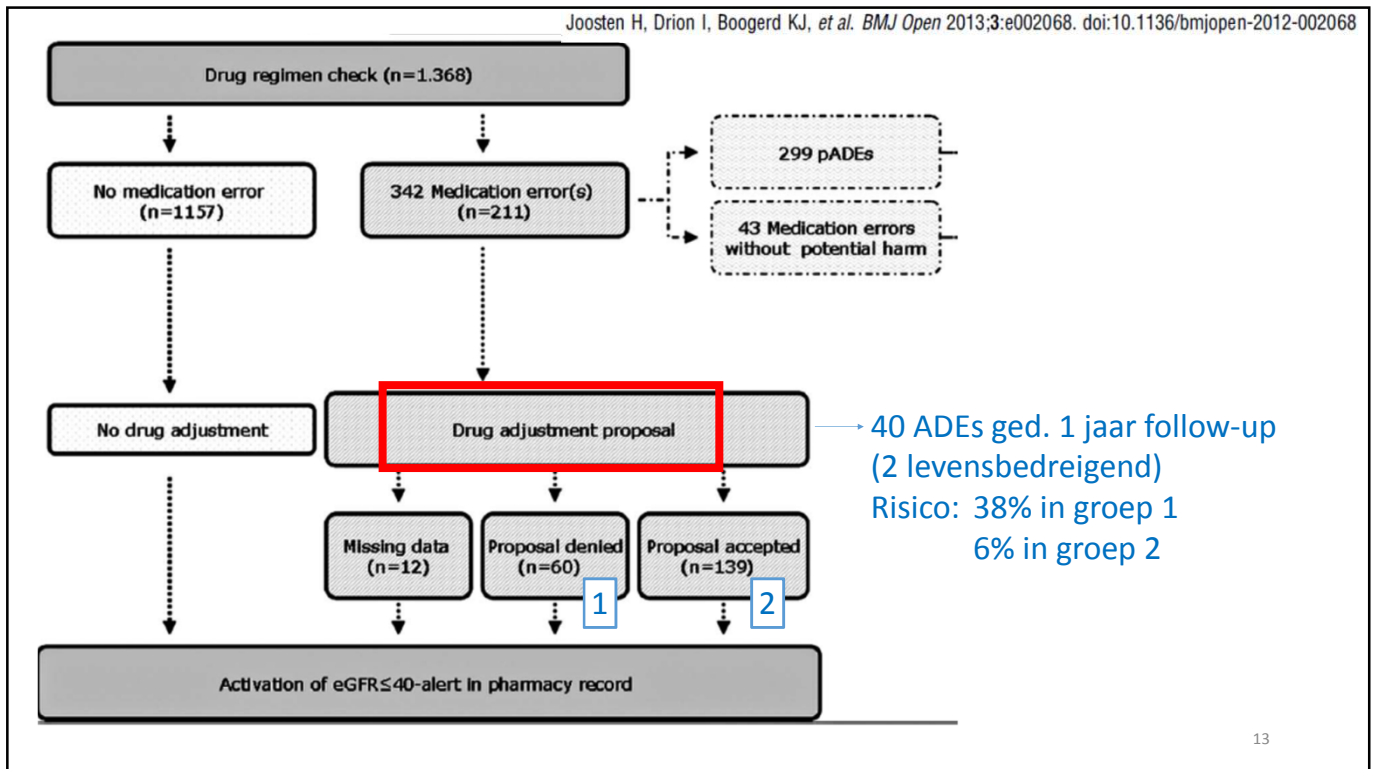
11

Type and frequency of recommended medication adjustments by community pharmacists.



Hanneke Joosten et al. BMJ Open 2013;3:e002068

12



(2) Zoja, kan de apotheker daarbij een verschil maken (in de 1^e lijn)?

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

Hanneke Joosten,¹ Iefke Drion,² Kees J Boogerd,³ Emiel V van der Pijl,³ Robbert J Slingerland,⁴ Joris P J Slaets,^{1,5} Tiele J Jansen,⁶ Olof Schwantje,⁷ Reinold O B Gans,¹ Henk J G Bilou²

BMJ Open 2013;3:e002068. doi:10.1136/bmjopen-2012-002068

Key messages

- Providing renal laboratory data to pharmacists in a primary care setting revealed that there were a considerable number of subjects at increased risk for adverse drug events (ADEs) due to renal impairment.
- The issuance of eGFR alerts allowed community pharmacists to provide valuable medication adjustment recommendations to the prescribing physicians, with a good acceptance rate.
- The implementation of this simple protocol could identify many potential ADEs, thereby substantially reducing the risks of unnecessary iatrogenic damage in subjects with impaired renal function.

Beperkingen?

- impact op harde uitkomsten?
- cost – benefit analyse?
- vergelijking met of combinatie met CDSS?
- ...

CASUS 1: JEAN

JEAN, 74 JAAR:

Chronische medicatie:

- Allopurinol 100mg
- Apixaban 2x 2.5mg
- Atorvastatine 10mg
- Bisoprolol 5mg
- Bumetanide 1mg
- D-Cure[®] 25.000E (1/14d)
- Omnibionta[®] 3 50+
- Pantoprazol 20mg
- Perindopril 5mg
- Spironolacton 12.5mg

→ **Is er een element in dit schema dat ons alert maakt voor een mogelijk verminderde nierfunctie?**

Welke dosering in dit schema maakt ons alert voor een mogelijk verminderde nierfunctie?

- A. Spironolacton (12.5mg)
- B. Atorvastatine (10mg)
- C. Apixaban (2x 2.5mg)
- D. Allopurinol (100mg)
- E. Geen enkele dosering wijst op verminderde nierfunctie

Dosisaanpassing apixaban:

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met **ernstige nierinsufficiëntie** (creatinineklaring 15-29 ml/min) zijn de volgende aanbevelingen van toepassing (zie rubriek 4.4 en 5.2):

- voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt;
- voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met **NVAF**:
 - dienen patiënten de lagere dosis apixaban **2,5 mg tweemaal daags** te krijgen
 - patiënten met serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl (133 micromol/l) die geassocieerd is met een leeftijd van ≥ 80 jaar of lichaamsgewicht ≤ 60 kg, dienen ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen;

Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

In welk stadium CNI situeer je Jean?

Apixaban dosering bij VKF

- Nierfunctie >30 ml/min: 2x 5mg
- CrCl 15-29 ml/min: 2x 2.5mg

Stel diagnose chronische nierinsufficiëntie (CNI) en bepaal het stadium		
Stadium	eGFR	Beschrijving
1	≥ 90	Normale of gestegen eGFR, maar met tekenen van nierschade (o.a. proteinurie of aanwezigheid van structurele nierschade)
2	60-89	Lichte daling van de eGFR en tekenen van nierschade
3A	45-59	Matige daling van de eGFR, met of zonder tekenen van nierschade
3B	30-44	
4	15-29	Ernstige daling van de eGFR, met of zonder tekenen van nierschade
5	≤ 15	Terminaal nierfalen

Bron: Steekkaart chronische nierinsufficiëntie Domus Medica 2013

Intussen werd voor Jean een **zorgtraject CNI** opgestart (vanaf eGFR <45 ml/min en/of proteinurie >1 g/dag, bevestigd na ≥ 3 maanden).

Maak dit aub kenbaar aan de apotheek via voorschrift !

Wat met geneesmiddelinteracties?

- Allopurinol 100mg
- Apixaban 2x 2.5mg
- Atorvastatine 10mg
- Bisoprolol 5mg
- Bumetanide 1mg
- Dcure 25.000E (1/14d)
- Omnibionta 3 50+
- Pantoprazol 20mg
- Perindopril 5mg
- Spironolacton 12.5mg

RAS-remmers - kaliumsparende diuretica / kalium

Klinische betekenis

Verhoogde kans op ernstige hyperkaliëmie.

Hoe afhandelen? Nierfunctie nodig?

Risicofactoren

- Verminderde nierfunctie. → Grenswaarde?
- Hartfalen.
- Gebruik van NSAID's.
- Hyperkaliëmie.

Afhandeling

- Bij kaliumsparend diureticum:
 - Vervang zo mogelijk kaliumsparend diureticum door niet-kaliumsparend diureticum.
- Indien vervanging niet mogelijk:
 - **Controleer kaliumspiegel** 2 weken na starten of dosisaanpassing, daarna na 3 en 6 maanden, daarna jaarlijks.

ACE inhibitors + Diuretics; Potassium-sparing

The concurrent use of ACE inhibitors and potassium-sparing diuretics (e.g. amiloride), including the aldosterone antagonists (eplerenone, spironolactone) can result in clinically relevant or severe hyperkalaemia, particularly if other important risk factors are present.

“The combination of an **ACE inhibitor** and **spironolactone** can be beneficial in some types of heart failure, but close monitoring of serum potassium and renal function is needed. The combination should be avoided in patients with renal impairment with a glomerular filtration rate of less than 30 mL/minute. In addition, the dose of spironolactone should not exceed 25 mg daily. ... Note that the concurrent use of a *potassium-depleting diuretic* with the potassium-sparing diuretic *may not necessarily prevent* the development of hyperkalaemia.” (Bron: Stockley's Drug Interactions 2017)

Welke actie moet de apotheker nemen wanneer spironolacton wordt toegevoegd aan een RAS-remmer bij CNI?

- A. Huisarts contacteren: opvolging kaliëmie navragen, en evt ook recente eGFR
- B. Geen actie nemen

ACE inhibitors + Allopurinol

A case of hypersensitivity has been attributed to the use of captopril with allopurinol. Anaphylaxis and myocardial infarction occurred when one man taking enalapril was given allopurinol. The concurrent use of ACE inhibitors and allopurinol might increase the risk of leucopenia and serious infection, especially in renal impairment.

These interactions are not clearly established, and the reaction appears to be *rare and unpredictable*. All that can be constructively said is that patients taking both drugs should be *very closely monitored* for any signs of hypersensitivity (e.g. skin reactions) or a low white cell count (e.g. sore throat, fever), *especially if they have renal impairment.*" (Bron: Stockley's Drug Interactions 2017)

CASUS 2: RIK

RIK, 54 JAAR

- Aspirine 80mg
- Atorvastatine 40mg
- Bisoprolol 10mg
- Allopurinol 200mg

Komt naar de apotheek met een voorschrift van zijn tandarts voor Ibuprofen 600mg (3x 1 dd), Amoxicilline 1g (3x 1 dd). Hij vraagt ook paracetamol 1g bruistabletten.

In de patiëntenfiche is genoteerd: ZTN sinds 30/09/2014

Is er een probleem?

Welke GM stellen hier mogelijks een probleem?

- A. Amoxicilline en Ibuprofen
- B. Amoxicilline en Paracetamol
bruis
- C. Ibuprofen en Paracetamol
bruis
- D. Amoxicilline, Ibuprofen en
Paracetamol bruis
- E. Geen van alle

Amoxicilline

Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR < 10
Amoxicilline/ clavulaanzuur) Bijwerkingen	In geval van langdurige toepassing de nierfunctie regelmatig controleren	Amoxicilline: 3 dd 500 mg of 2 dd 1 g Amoxiclav: 875/125 mg niet gebruiken, wel tablet van 500/125 mg 2 x per dag + controle nier- en leverfunctie	Amoxicilline: 3 dd 250 mg (of 2 dd 500 mg) Amoxiclav: 875/125 mg niet gebruiken, wel 1/2 tablet van 500/125 mg 2 x per dag of 1 tablet 500/125 mg 1 x per dag + controle nier- en leverfunctie

(Bron: Mertens et al, TvG 70(21), 2014)

Ibuprofen

Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR < 10
NSAID Acute nierschade	<ul style="list-style-type: none"> - Voorkeur conventionele NSAID zoals: Ibuprofen: tot 2.400 mg/d Diclofenac: 25-75 mg/d Naproxen: tot 1.000 mg/d - Combineer geen verschillende NSAID's 	<ul style="list-style-type: none"> - Te vermijden - Alleen kortdurend + voorafgaandelijk en een week na de start de nierfunctie controleren 	Behandeling staken

We weten: eGFR < 45ml/min. Exacte nierfunctie? < 30ml/min?

⇒ Huisarts contacteren

(Paracetamol) bruistabletten

DAFALGAN FORTE 1 g bruistabletten bevat 565 mg natrium per dosis.

DAFALGAN 500 mg bruistabletten bevat 412,4 mg natrium per dosis.

Men moet hiermee rekening houden bij patiënten die hun natriumtoevoer via de voeding moeten controleren.

→ Algemene richtlijn om zoutinname te beperken bij patiënten met cardiovasculair lijden (hypertensie, hartfalen), zeker indien CNI

→ WHO: totale inname Na⁺ < 2 gram per dag

A Randomized Trial of Dietary Sodium Restriction in CKD

Emma J. McMahon,^{*†} Judith D. Bauer,[†] Carmel M. Hawley,^{*†} Nicole M. Isbel,^{*†}
Michael Stowasser,^{*†} David W. Johnson,^{*†} and Katrina L. Campbell^{*†}

^{*}Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia; and [†]University of Queensland, Brisbane Australia

ABSTRACT

There is a paucity of quality evidence regarding the effects of sodium restriction in patients with CKD, particularly in patients with pre-end stage CKD, where controlling modifiable risk factors may be especially important for delaying CKD progression and cardiovascular events. We conducted a double-blind placebo-controlled randomized crossover trial assessing the effects of high versus low sodium intake on ambulatory BP, 24-hour protein and albumin excretion, fluid status (body composition monitor), renin and aldosterone levels, and arterial stiffness (pulse wave velocity and augmentation index) in 20 adult patients with hypertensive stage 3–4 CKD as phase 1 of the LowSALT CKD study. Overall, salt restriction resulted in statistically significant and clinically important reductions in BP (mean reduction of systolic/diastolic BP, 10/4 mm Hg; 95% confidence interval, 5 to 15 /1 to 6 mm Hg), extracellular fluid volume, albuminuria, and proteinuria in patients with moderate-to-severe CKD. The magnitude of change was more pronounced than the magnitude reported in patients without CKD, suggesting that patients with CKD are particularly salt sensitive. Although studies with longer intervention times and larger sample sizes are needed to confirm these benefits, this study indicates that sodium restriction should be emphasized in the management of patients with CKD as a means to reduce cardiovascular risk and risk for CKD progression.

J Am Soc Nephrol 24: 2096–2103, 2013. doi: 10.1681/ASN.2013030285

Electrolyten en mineralen bij CNI

- **Natrium:** in bruistabletten, antacida, natriumzouten van geneesmiddelen
Grenswaarde: 200mg/dag bij normaal gebruik
- **Kalium:** kaliumzouten van geneesmiddelen
O.m. glucosamine-kalium (bijv. Glucosamine Pharma Nord: 87mg K⁺ per capsule)
- **Magnesium:** De zouten zijn bij een ernstige nierfunctiestoornis (<30 ml/min) belangrijk gecontra-indiceerd. Ook in sommige antacida (o.m. Maalox[®], Riopan[®], Syngel[®]).
Langdurig gebruik (>14 dagen) wordt afgeraden.
- **Aluminium:** in sommige antacida (o.m. Maalox[®], Riopan[®], Syngel[®])
- **Calcium:** uitscheiding vnl via faeces. Voorzichtigheid geboden bij CNI (<30ml/min) owv gestoord calciumfosfaatmetabolisme (risico vaatwand stenose).
 - * Preventie osteoporose
 - * Ca-carbonaat en -acetaat voor secundaire hyperparathyreoïdie

CASUS 3: MARIA

MARIA, 69 JAAR

Maria is doorverwezen oww aanhoudende refluxklachten. De gastro-enteroloog schrijft een Helicobacter Pylori – eradicatie voor:

- Amoxicilline 2x 1 g
- Clarithromycine 2x 500mg
- Pantomed 2x 40mg gedurende 7 dagen

Is er een probleem?

Chronische medicatie:

- Atorvastatine 40 mg 1x pd
- Emconcor 5 mg 1x pd
- Glucophage 850 mg, 2 x 1 pd
- Lantus 1x per dag
- Novorapid Penfill 3 x pd (schema)
- Xarelto 15mg 1x pd
- Zestoretic 20/12,5 mg 1x pd
- Zyloric 100 mg

GFR (MDRD): 36 ml/min/1,73m²

Enkele aandachtspunten mbt dosering

Allopurinol: 100mg → OK

Allopurinol	<80	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Pas de onderhoudsdosis aan: bij 50 tot 80 ml/min 300 mg/dag bij 30 tot 50 ml/min 200 mg/dag bij 10 tot 30 ml/min 100 mg/dag
-------------	-----	---	--

Bron: niet limitatieve lijst medicatie DM/NHG

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Allopurinol		Starten met 100 mg/dag en verhogen bij ontoereikende urinezuur respons				

Bron: consensusvergadering RIZIV 2014

Metformine: 2x 850mg → verlagen naar 2x 500mg

	Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR < 10
Metformine	Cumulatiekans → lactaatacidose	<ul style="list-style-type: none"> - Startdosering verlagen tot 2 × 500 mg/d - Controle nierfunctie: minstens 2 tot 4 × per jaar melkzuuracidose) - Metformine het best stoppen vóór een onderzoek met jodiumhoudende contraststoffen en vóór een operatieve ingreep en pas na 1 of 2 dagen herstarten als men er zeker van is dat er geen acidose of nierinsufficiëntie opgetreden is 		Tegenaanwijzing (levensbedreigende) Tegenaanwijzing

Amoxicilline: 2x 1g → OK

Amoxicilline (/clavulaanzuur)	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosisinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 maal daags standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum.
----------------------------------	-----	--------------------------------	--

(Bron: Domus Medica, Richtlijn CNI)

Clarithromycine: 2x 500mg → dosis verlagen naar 2x 375mg

Effect	eGFR 50-30	eGFR 30-10	eGFR < 10
Clarithromycine Bijwerkingen	2 x 375 mg	Halveer de normale dosis en handhaaf een normaal dosisinterval = 2 x 250 mg per dag	2 dd 250 mg

(Bron: Mertens et al, TvG 70 (2014))

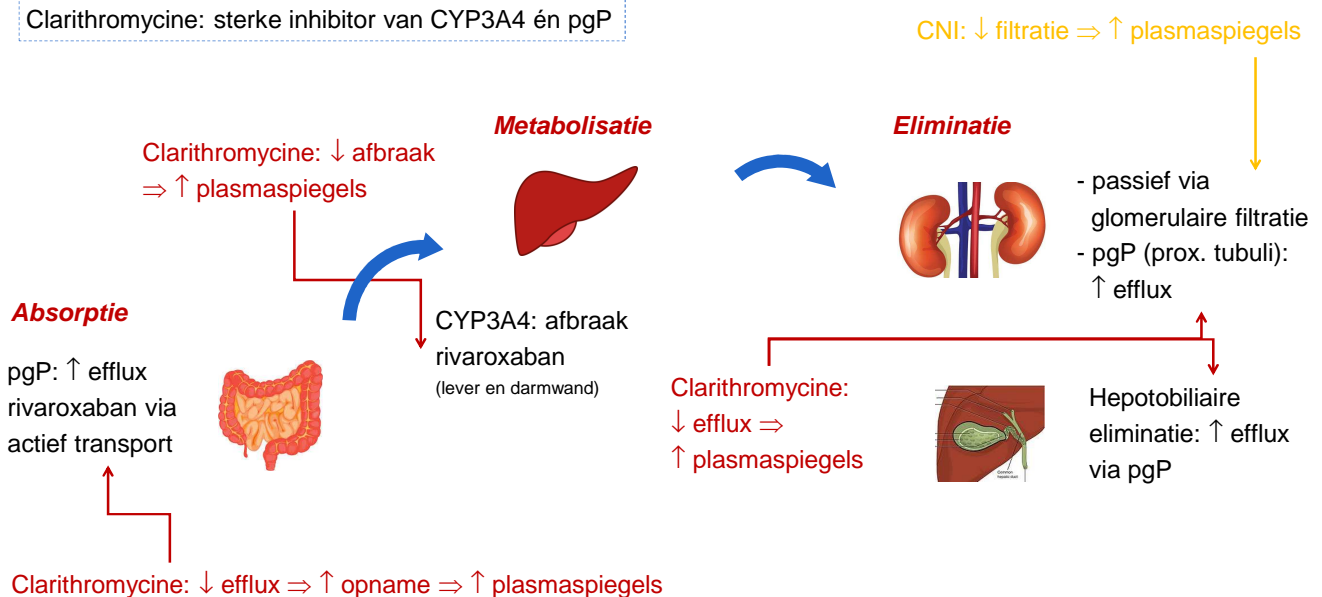
Rivaroxaban: 15mg → OK, maar...

SKP Xarelto: "Bij patiënten met een matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (15 - 29 ml/min) nierfunctiestoornis is de aanbevolen dosis 15 mg eenmaal daags. ...

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die **gelijktijdig** geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban **verhogen** moet Xarelto met voorzichtigheid worden gebruikt."

Interactie rivaroxaban - clarithromycine

Rivaroxaban: substraat voor CYP3A4 en pgP
Clarithromycine: sterke inhibitor van CYP3A4 én pgP



Twee farmacokinetische studies

- Mueck et al, Br J Clin Pharmacol. (2013): crossover study in 15 gezonde patiënten: 10mg rivaroxaban of 2x500mg clarithromycine ged. 4 dagen, dan 1 dag beide samen

⇒ $AUC_{\text{rivaroxaban}} \uparrow$ 54% en 40%

Maar:

- Slechts 1 dag combinatie toegediend
- Dosis 10mg ipv standaard 20mg
- Gezonde patiënten: quid CNI?

- Moore et al, J Clin Pharmacol. (2014): *erythromycine* 3x500mg ged. 6 dagen. Op dag 5: éénmalige dosis rivaroxaban 10mg. In 3x8 patiënten (geen, mild en matig CNI)

⇒ $AUC_{\text{rivaroxaban}} \uparrow$ 76% (mild CNI) en 99% (matig CNI) ⇒ Kennis van GFR = meerwaarde

Maar:

- Slechts 1 dag combinatie toegediend
- Dosis 10mg ipv standaard 20mg

Welke afhandeling verkiezen we?

- A. Dosering rivaroxaban verlagen
- B. Rivaroxaban switchen naar warfarine
- C. Eradicatie met quadritherapie (bismut + metronidazol + tetracycline + PPI)

ROUNDUP

- CNI: isicofactor bij interacties
- Dosisbewaking, meerdere voorschrijvers?
- Zelfzorg: contra-indicatie
- Zelfzorg: doorverwijscriterium

Communiceren met apotheker over CNI: hoe?