



Kandidatspeciale

Mette Bernth Holmberg, qlh549

Fadik Eraslan, vdn244

Farmakogenetiske tests på danske apoteker og i almen praksis

- Et eksplorativt projekt

Vejleder: Lotte Stig Nørgaard

Afleveret den: 19. juni 2020

Institut: Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
School of Pharmaceutical Sciences

Forfattere: Mette Bernth Holmberg, qlh549
Fadik Eraslan, vdn244

Titel og undertitel: Farmakogenetiske tests på danske apoteker og i almen praksis
- Et eksplorativt projekt

Vejleder: Lotte Stig Nørgaard

Afleveringsdato: 19. juni 2020

Antal ECTS point: 37,5 ECTS

Billede på forsiden: (1)

Forord

Dette speciale blev udført i samarbejde med forskningsgruppen Social and Clinical Pharmacy, på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, School of Pharmaceutical Sciences på Københavns Universitet i perioden november 2019 til juni 2020.

Først vil vi gerne rette tak til vores vejleder Lotte Stig Nørgaard, for at vække vores interesse for farmakogenetiske tests og personlig medicin, samt muligheden for at lave dette projekt. Tak for den kyndige vejledning. Det har været en fornøjelse at skrive speciale med dig som vejleder. Tak til Lona Lourcing Christrup og Lars Ølgaard for at være bivejledere til dette projekt.

Mange tak til GeneTelligence og Lotte Stig Nørgaard for at finansiere fire Personlig Medicin Profil™-tests til vores projekt. Yderligere tak til kontakter hos GeneTelligence, souschefen på Vanløse Løve Apotek og forskere fra ABILITY-2 der har været behjælpelige med at skaffe data, i form af Personlig Medicin Profil™-rapporter til studiet.

Med venlig hilsen

Mette Bernth Holmberg & Fadik Eraslan

Abstract

Background: Genetic variations affect our response to drugs and can result in significant differences in efficacy and risk of side effects. The purpose of Pharmacogenetics (PGx) is to bury the “one size fits all” prescription method and focus on the patient’s genetic profile.

In Denmark, there is no foundation for evidence-based practise of PGx tests in pharmacies or in general practise, but this is changing. The year 2019 was the launch, where selected Danish pharmacies were able to offer a PGx test to their customers. However, to achieve a national implementation, overcoming several barriers are required.

The aim of this thesis was to investigate how PGx tests can contribute to optimization of drug therapy and which factors facilitate the implementation of the tests in pharmacies and in general practise. In addition, general practitioners’ and patients’ perceptions of PGx tests are investigated.

Methods: This is an exploratory project that consisted of a scoping review and a multiple case study. In the scoping review, the literature search was conducted in three databases and the grey literature, to investigate the facilitating factors for the implementation of PGx tests in community pharmacies in selected countries (USA, Canada and The Netherlands). In the multiple case study, the practical utility of PGx tests was investigated. A qualitative content analysis of the included cases was conducted to examine which drug therapy problems (DTPs) are identified based on the PGx test.

Results: In the scoping review, 15 published studies and five references from grey literature was identified. The conceptual framework, Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR), was used to characterize the facilitators for implementation of PGx tests in practice. In the review, 17 facilitators were categorized under five themes; implementation strategy characteristics, the outer and inner setting of the strategy, characteristics of stakeholders and the implementation process. In the multiple case study, 23 cases were collected, consisting of data from a Personal Medicine Profile™ test (PMP™ test), 20 of which were included in the subsequent qualitative content analysis. On average, 5.1 DTPs were identified per patient.

Conclusion: The frequently identified facilitating factors for the implementation of PGx tests were; stakeholder support, a local need is met, availability at point-of-care, identification of collaborators, and compatibility with existing work routines. PGx tests can contribute to the identification of DTPs. In order to reach the full potential of the tests, the clinical guidelines based on genetic variation, must encompass a larger proportion of the existing drugs and the involvement of patients are essential.

Resumé

Baggrund: Genetiske variationer påvirker vores respons på lægemidler, og kan resultere i signifikante forskelle i virkningsgraden og risikoen for bivirkninger. Formålet med farmakogenetik er at begrave den traditionelle “one size fits all”-ordination af lægemidler og fokusere på patientens genetiske profil.

I Danmark findes der ikke et evidensbaseret grundlag for brugen af PGx-tests på apoteker og i almen praksis, men dette er ved at ændre sig. År 2019 var startskuddet på, at udvalgte danske apotekers kunne udbyde PGx-tests til deres kunder. For at opnå national implementering, kræves det dog at flere barrierer overkommes.

Formålet med dette speciale var at undersøge, hvordan PGx-tests kan medvirke til optimering af lægemiddelbehandling, og hvilke faktorer, der faciliterer implementeringen af testene på danske apoteker og i almen praksis. Desuden undersøges lægers og patienters opfattelse af PGx-tests.

Metoder: Dette er et eksplorativt projekt, der bestod af et scoping review og et casestudie. I scoping reviewet blev søgninger foretaget i tre databaser og den grå litteratur, for at undersøge de faciliterende faktorer for implementeringen af PGx-tests på apoteker i udvalgte lande (USA, Canada og Holland). I det multiple casestudie undersøgte den praktiske anvendelse af PGx-tests. En kvalitativ indholdsanalyse af de inkluderede cases blev foretaget, for at undersøge hvilke lægemiddelrelaterede problemer (LMRP), der identificeres på baggrund af PGx-tests.

Resultater: I scoping reviewet identificeres 15 publicerede studier og fem referencer fra grå literaturer. Den konceptuelle ramme, Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR), blev anvendt til karakterisering af facilitatorer for implementering af PGx-tests i praksis. I reviewet blev 17 facilitatorer kategoriseret under fem temaer; karakteristika af implementeringsstrategien, strategiens ydre- og indre ramme, karakteristika af stakeholders og processen bag implementeringen. I det multiple casestudie blev der indsamlet 23 cases, bestående af data fra en Personlig Medicin Profil™-test (PMP™-test), hvoraf 20 blev inkluderet i den efterfølgende kvalitative indholdsanalyse. I gennemsnit blev der identificeret 5,1 LMRP pr patient.

Konklusion: De hyppigst forekommende faciliterende faktorer for implementeringen af PGx-tests var: opbakning fra stakeholders, afdækning af et lokalt behov, tilgængelighed ved point-of-care, identifikation af samarbejdspartnere og kompatibel med eksisterende arbejdsprocesser. PGx-tests kan bidrage til identifikationen af LMRP og optimering af lægemiddelbehandling. For at opnå det fulde potentiale kræves det, at der findes flere kliniske guidelines baseret på genetiske variationer, og involvering af patienten er essentielt.

Indholdsfortegnelse

Forord	2
Abstract.....	3
Resumé	4
Forkortelser.....	7
Definitioner	8
1. Introduktion	9
2. Baggrund	10
2.1 <i>Farmakogenetik og farmakogenomik.....</i>	<i>10</i>
2.1.1 <i>Personlig Medicin Profil™-test</i>	<i>10</i>
2.2 <i>Implementering af farmakogenetiske tests på apoteker og i almen praksis</i>	<i>11</i>
2.3 <i>Teoretisk perspektiv - Consolidated Framework for Implementation Research.....</i>	<i>12</i>
2.3.1 <i>Brugen af Consolidated Framework for Implementation Research i praksis.....</i>	<i>14</i>
3. Metode.....	15
3.1 <i>Valg af metoder</i>	<i>15</i>
3.1 <i>Scoping reviewet.....</i>	<i>16</i>
3.1.1 <i>Udvikling af scoping review protokollen</i>	<i>16</i>
3.1.2 <i>Søgestrategier</i>	<i>17</i>
3.1.3 <i>Screening.....</i>	<i>18</i>
3.1.4 <i>Karakterisering</i>	<i>19</i>
3.1.5 <i>Kritisk vurdering</i>	<i>19</i>
3.1.6 <i>Syntetisering ud fra Consolidated Framework for Implementation Research.....</i>	<i>21</i>
3.2 <i>Et multipelt casestudie</i>	<i>22</i>
3.2.1 <i>Indsamling af cases</i>	<i>22</i>
3.2.2 <i>Indholdsanalyse af cases</i>	<i>23</i>
4. Resultater	25
4.1 <i>Scoping review</i>	<i>25</i>
4.1.1 <i>Resumé.....</i>	<i>25</i>
4.1.2 <i>Udvælgelse af litteratur.....</i>	<i>26</i>
4.1.3 <i>Karakterisering af litteratur</i>	<i>28</i>
4.1.4 <i>Kritisk vurdering af inkluderede studier</i>	<i>33</i>
4.1.5 <i>Identifikation af faciliterende faktorer</i>	<i>35</i>
4.2 <i>Et multipelt casestudie</i>	<i>42</i>
4.2.1 <i>Identificering af lægemiddelrelaterede problemer.....</i>	<i>43</i>
4.2.2 <i>Cases baseret alle patientens ordinerede lægemidler</i>	<i>44</i>
4.2.3 <i>Cases baseret på behandling med analgetika</i>	<i>51</i>
4.2.4 <i>Kvantificering af data</i>	<i>54</i>
5. Diskussion	54
5.1 <i>Resultater fra scoping reviewet og casestudiet</i>	<i>55</i>
5.1.1 <i>Facilitatorer for implementeringen af Farmakogenetiske tests.....</i>	<i>55</i>
5.1.2 <i>Farmakogenetiske tests på danske apoteker og i almen praksis</i>	<i>59</i>

5.1.3 Optimering af lægemiddelbehandling	60
5.2 De anvendte metoder.....	61
5.2.1 Scoping review	61
5.2.2 Casestudiet.....	62
5.2.3 Anvendelsen af Consolidated Framework for Implementation Research.....	63
6. Konklusion.....	64
7. Planen før COVID-19	65
8. Perspektivering.....	66
9. Referencer	68
10. Bilag	77
10.1 Eksempel på et Personlig Medicin Profil™ farmaceutbrev.....	77
10.2 Eksempel på en side fra en Personlig Medicin Profil™ Rapport	89
10.3 Scoping review protokol.....	90
10.3.1 Komplet søgestrategi i databaser.....	97
10.3.2 Komplet søgestrategi af grå litteratur	99
10.3.3 Oversigt over karakteriseringen af inkluderede studier på baggrund af Consolidated Framework for Implementation Research	102
10.4 Case analyse.....	114
10.4.1 Oversigt over de inkluderede cases	115
10.4.2 Den samlede genetiske profil for de inkluderede cases.....	116
10.4.3 Cases der ikke fremgår af resultatafsnittet	122
10.4.4 Oversigt over de kvantitative data fra casestudiet	143
10.5 Øvrige bilag	145
10.5.1 Informationsbrev til læger	145
10.5.2 Informationsbrev til patienter	147
10.5.3 Samtykkeerklæring.....	149
10.5.4 Interviewguide til semistrukturerede interviews med patienter	150
10.5.5 Interviewguide til semistrukturerede interview med lægen.....	151

Forkortelser

CDS = Klinisk beslutningsstøttesystem (engelsk: Clinical Decision Support)

CDSS = Clinical Decision Support System

CEU = Continuing Education Units

CFIR = Consolidated Framework for Implementation Research

CME = Continuing Medical Education

CPD-program = Continuing Professional Development

CPIC = Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

CPP = Clinical Pharmacist Practitioner

DDGI = lægemiddel-lægemiddel-geninteraktion (engelsk: drug-drug-gene interaction)

DDI = lægemiddel-lægemiddelinteraktion (engelsk: drug-drug interaction)

DGI = lægemiddel-geninteraktion (engelsk: drug-gene interaction)

DPWG = Dutch Pharmacogenetics Working Group

EPJ = Elektronisk Patient Journal

FMK = det Fælles Medicinkort

Gns. = gennemsnit/gennemsnitlig

LMRP = Lægemiddelrelaterede problemer

MTM = Medication Therapy Management

PACE = Program of All-Inclusive Care for the Elderly

PGx = farmakogenetik (engelsk: pharmacogenetics)

PGx-test = farmakogenetisk test (engelsk: pharmacogenetic test)

PMP™-test = Personlig Medicine Profil™-test

PPI = protonpumpehæmmer (engelsk: proton pump inhibitor)

PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews

RCT = randomiserede kontrollerede studier (engelsk: randomized controlled trials)

UF Health PMP = University of Florida Health Precision Medicine Program

Definitioner

- Scoping review: en metodologi der har til formål at besvare et fokuseret og afgrænset spørgsmål, og herunder kortlægge tilgængelig litteratur inden for et bredt emneområde. (2)
- Farmakogenetisk test, PMP-test: undersøger, hvordan individers genetiske profil påvirker respons på lægemidler
- Farmaceuter: farmaceuter der arbejder på et apotek, som ikke inkluderer hospitalsapoteker. Apoteker i den primære sundhedssektor
- Handlingsnødvendig fænotype: en genetisk variation, som er handlingskrævende.
- Polyfarmacipatient: anvendelsen af mindst fem eller flere lægemidler (3)
- Stakeholders: Praktiserende læger, farmaceuter og patienter
- Implementeringsstrategi: den proces eller aktivitet, der sikrer at en strategisk planlægning udføres (4)
- Evidensbaseret grundlag: evidens, der danner grundlag for en klinisk vejledning (5)
- Iterativ: gentagelse af en proces eller handling (6)
- Forbrugergenetik: betegnes også som direct-to-consumer (DTC) genetic tests (7)
- Personlig medicin: Tilpasning af lægemiddelbehandling til den enkelte patient (8)
- Triangulering: anvendelsen af adskillige metoder eller kilder til dataindsamling (9)

1. Introduktion

Konsekvenserne af individuel respons på lægemidler, er udviklingen af bivirkninger og/eller manglende terapeutisk effekt (10). En stor andel af patienter oplever alvorlige bivirkninger, som kan føre til hospitalisering og i værste tilfælde død, som resultat af den nuværende “one-size-fits-all” fremgangsmåde (11).

Farmakogenetik (PGx) er fundamentet i personlig medicin, hvor lægemiddelbehandling tilpasses til den enkelte patient (12). Lægemiddelrespons kan forudsiges ved at anvende et individs farmakogenetiske (PGx) profil til at guide valget af det rigtige lægemiddel og dosering (2). Formålet med PGx er at begræve den traditionelle “trial and error”-ordination af lægemidler. Dette er et løfte til patienter om en mere sikker og effektiv lægemiddelbehandling. (12)

I Danmark er anvendelsen af PGx-tests i praksis, herunder på apoteker og i almen praksis, begrænset af manglende kompetencer og erfaringer hos læger og farmaceuter. Desuden tvivles der på det evidensbaserede grundlag og fordelene ved anvendelsen af PGx-tests i klinisk praksis. (13) Der findes ikke et evidensbaseret grundlag for brugen af farmakogenetiske tests (PGx-tests) på apoteker og i almen praksis, men dette er ved at ændre sig. År 2019 var startskuddet på, at udvalgte danske apotekers kunne udbyde PGx-tests til deres kunder. For at opnå national implementering, kræves det dog at flere barrierer overkommes.

Forskning i implementering af PGx-tests på apoteker forekommer i andre lande, såsom USA, Canada og Holland (10,11,14), hvor det demonstreres at apoteker er parate til at inkorporere PGx-testning. Hvilke faciliterende faktorer fremmer implementeringen af PGx-test på baggrund af disse landes strategier? Hvordan medvirker PGx-testning til at optimere patienternes lægemiddelbehandling?

På baggrund af dette var formålet med projektet at undersøge: Hvordan PGx-tests kan medvirke til optimering af lægemiddelbehandling, og hvilke faktorer, der faciliterer implementeringen af testene på danske apoteker og i almen praksis? Hvad er lægers og patienters opfattelse af PGx-tests?

2. Baggrund

Baggrunden for det eksplorative projekt er opdelt i tre dele, hvor der i den første del introduceres til begreberne farmakogenetik og farmakogenomik. Herunder beskrives Personlig Medicin Profil™-testen, der er til rådighed i det danske sundhedsvæsen. I den anden del introduceres der til implementeringen af PGx-tests på danske apoteker og i almen praksis, samt hvilke barrierer forekommer. Herunder perspektiveres der til brugen af PGx-tests på det internationale plan. I det sidste afsnit introduceres og defineres den anvendte teoretiske ramme, Consolidated Framework for Implementation Research, samt hvordan denne anvendes i praksis til at undersøge og informere implementeringsforskning.

2.1 Farmakogenetik og farmakogenomik

De to begreber "farmakogenomik" og "farmakogenetik" anvendes ofte omskifteligt, men der er en betydelig forskel i definitionen af de to begreber. Farmakogenomik betragter genvariationer i hele genomet, hvorimod farmakogenetik undersøger, hvordan en eller flere gener kan have en indflydelse på kroppens respons på lægemidler. (15) I specialet anvendes betegnelsen farmakogenetik med forkortelsen PGx.

Farmakogenetik kan dateres over 50 år tilbage, og igennem tiden har det haft en stor rolle for personlig medicin. Personlig medicin beskriver, hvordan genetiske variationer blandt individer kan resultere i forskellige respons på lægemidler. Denne variation kan manifestere sig i form af manglende effekt af lægemidlet, intolerance eller resultere i bivirkninger af varierende grad. (10,15)

Genetiske faktorer, der kan påvirke virkningen af lægemidler, bliver ofte overset når læger ordinerer lægemidler. Hvorimod faktorer som alder, nyrefunktion, lægemiddelinteraktioner og vægt er rutinemæssige overvejelser, der foretages, når læger ordinerer lægemidler. (10)

2.1.1 Personlig Medicin Profil™-test

Personlig Medicin Profil™-test (PMP™-test) er markedsført af den danske virksomhed GeneTelligence ApS. GeneTelligence fokuserer på personaliseret medicin, herunder forskning og udvikling indenfor dette felt (16). PMP™-testen er baseret på medicinske data fra US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Pharmaceutical and Medical Devices Japan (PMDA) og Health Canada (Santé Canada). Informationen omkring PGx opnås fra Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), Clinical

Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC) og Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPDNS). (17)

PMP™-testen indeholder en genotypeanalyse af 47 gener med variationer, som har en betydning for metabolismen af lægemidlet. På nuværende tidspunkt gives der svar på 14 gener (18). PMP™-testen skal efter hensigten anvendes som et beslutningsværktøj til optimering af lægemiddelordination. Ud fra genotypeanalysen produceres en rapport og et brev adresseret til en sundhedsfaglig person, ofte en farmaceut på et apotek. Personlig Medicin Profil™-rapporten (PMP™-rapporten) og brevet inkluderer genvariationer specifikt til individet, samt interaktioner mellem lægemiddel-gen (DGI) og lægemiddel-lægemiddel (DDI). DGI er klassificeret i fem handlingsnødvendige fænotyper; langsom omdanner, middel omdanner, hurtig omdanner, ultrahurtig omdanner og normal omdanner. (13)

Yderligere indeholder rapporten og brevet rekommandationer til ændringer i lægemiddelbehandling og risiko for bivirkninger på baggrund af individets genetiske profil. (18) PMP™-rapporten og farmaceutbrevet inkluderer identifikationen af genetiske variationer og oversættelsen af genotype til fænotype, herunder følgende 14 forskellige gener; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CPYD, IFNL3, OPRM1, SLCO1B1, UGT1A1, VKORC1 og TMPT. (17)

2.2 Implementering af farmakogenetiske tests på apoteker og i almen praksis

Anvendelsen af genetiske test er ikke et nyt fænomen i Danmark; de har været anvendt af kliniske genetikere til diagnosticering af genetiske- og arvelige sygdomme, men det har udelukkende været i hospitalsregi (19).

Inden for de sidste år er gentests blevet tilgængelige for private, hvilket betegnes som forbruger genetik. Denne type genetiske test undersøger risiko for sygdom. Fordelene er ved denne type genetiske test er, at det kan øge sundhedsfremmende adfærd hos patienten. Samtidigt er ulemperne, at det kræver kompetencer indenfor genetik at tolke resultaterne af testene. Misforståelser kan opstå, og patienter kan begynde at selvregulere deres lægemiddelbehandling. (7)

Dette projekt omhandler ikke den type af gentests, men PGx-tests der analyserer genetiske variationer af CYP450-enzym, transportere, receptorer og ionkanaler. Formålet med PGx-

tests er at forudsige lægemiddelrespons, herunder metabolisering, distribution, sensitivitet og bivirkninger, med henblik på at opnå personlig medicin (20).

I Danmark er anvendelsen af PGx-tests i praksis, herunder på apoteker og i almen praksis, begrænset af manglende kompetencer og erfaringer hos læger og farmaceuter. Desuden tvivles der på det evidensbaserede grundlag og fordelene ved anvendelsen af PGx-tests. (13)

I et studie af Westergaard et al., kan det ses, at lægemiddelordination som er guidet af PGx, har et stort potentiale. PGx-testning kan medvirke til optimering af lægemiddelbehandling, herunder ved skræddersyning af dosis og monitorering på baggrund af patientens fænotypiske status (13). Yderligere har PGx-testning potentialet til at reducere polyfarmacipatienters genindlæggelser. I Danmark udgør polyfarmacipatienter 13% af den danske befolkning, hvilket svarer til 750.000 patienter (3,13).

PMP™-testen blev lanceret på udvalgte danske apoteker i 2019, hvor den blev tilgængelig i håndkøb for patienterne (21). Når patienter har modtaget PMP™-rapporten og et farmaceutbrev, skal de henvende sig hos apoteket til en patientvenlig gennemgang af resultaterne. Farmaceuterne gennemgår et uddannelsesforløb, for at opnå kompetencerne til at fortolke resultaterne og orientere patienterne. Derefter skal patienten henvende sig hos sin læge og medbringe resultaterne af testen. (16,21)

GeneTelligence deltager i flere kliniske studier (16,22), og et af de fremtidige danske studier er POCT. Formålet med dette er at vurdere PMP™-testens anvendelse på danske apoteker. Resultaterne vil indeholde patienter og farmaceuters holdninger til testen. Desuden vil studiet indeholde en evaluering af de samfundsmæssige og etiske perspektiver, forbundet med implementeringen af PMP™-tests på apoteker. (23)

2.3 Teoretisk perspektiv - Consolidated Framework for Implementation Research

Der er udviklet en række teorier for at fremme effektiv implementering af sundhedsrelaterede interventioner. Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR) er udviklet fra forskellige teorier og termer, der bruges til at understøtte videreudvikling af teori og identificere faktorer, der kan have indflydelse på interventionens implementering og effektivitet. (24) (Side 52-54) CFIR er en konsolideret ramme, der bruges til at beskrive terminologi og definitioner for en samling af konstruktioner fra offentliggjorte teorier. Alle eksisterende implementeringsmodeller er samlet til en ontologi af domæner og konstruktioner, der er

vigtige i implementeringsprocesser. CFIR-teorien indeholder 39 konstruktioner, som er organiseret på tværs af fem domæner, hvilket er illustreret i Tabel 1. (25–27)

Tabel 1 illustrerer de fem domæner i Consolidated Framework for Implementation Research og de 39 konstruktioner.

Konstruktioner	Consolidated Framework for Implementation Research - domæner				
	Interventions-karakteristika	Ydre ramme	Indre ramme	Karakteristika af indivi-der	Processen
	A) Interventionskilde B) Styrke og kvalitet af evidens C) Relativ fordel D) Tilpasningsevne E) Afprøvning F) Komplexitet G) Designkvalitet og pakning H) Omkostninger	A) Patientens behov og ressourcer B) Kosmopolitisme C) Gruppepres D) Eksterne politikker og incitamenter	A) Strukturelle karakteristika B) Netværk og kommunikation C) Kultur D) Implementationsklima E) Parathed til implementering	A) Viden og anskuelser om interventionen B) Tro på egen formåen C) Individuel fase af forandring D) Individuel identifikation med organisationen E) Andre personlige egenskaber	A) Planlægning B) Engagerende C) Udførsel D) Refleksion og evaluering

Interventionskarakteristika relaterer sig til om interventionen er eksternt eller internt udviklet, om hvilken opfattelse der er om kvaliteten, samt gyldigheden af evidensen der understøtter, at interventionen vil have ønskede resultater. Der fokuseres på stakeholders opfattelse af fordelene ved implementeringen af interventionen og i hvilken grad interventionen kan tilpasses for at imødekomme de lokale behov. (25–27)

Den ydre ramme består af den økonomiske, politiske og sociale kontekst, der er i organisationen. Denne konstruktion relaterer sig til spørgsmålet om patientens behov og ressourcer samt imødekommelse og prioritering af disse behov af organisationen. Ydermere er der også fokus på, i hvilken grad organisationen er i netværk med andre eksterne organisationer, og hvordan de kan have en indflydelse på implementeringen. (25–27)

Den indre ramme inkluderer de strukturelle, politiske og kulturelle sammenhænge, der i organisationen. Indre ramme relaterer sig til spørgsmålet om organisationens modtagelighed for en intervention, og i hvilket omfang brugen af denne intervention vil blive understøttet og forventet. Derudover handler den indre ramme om tilpasningen af interventionen til personernes egne normer, værdier og behov og til deres eksisterende arbejdsgang. Det er væsentligt, at målene for interventionen tydeligt kommunikeres med personalet og tilpasses efter feedback og mål. Der skal være engageret og ansvarsfulde ledere, og niveauet på ressourcer til implementeringen, herunder penge, uddannelse og tid, skal tilpasses. (25–27)

Individernes karakteristika relaterer sig til stakeholders, der er involveret i interventions- og/eller implementeringsprocessen, og hvad deres viden og holdninger er til interventionen. Herunder handler det også om spørgsmålet om personens tro på egne evner til at kunne handle for at nå målet med implementeringen. Personerne har ret til at træffe valg i tilfælde af forudsigelige eller uforudsigelige konsekvenser, og som har indflydelse på implementeringen. (25–27)

Den femte og sidste konstruktion er implementeringsprocessen, som indebærer, i hvilken grad et skema eller metode er udviklet for gennemførelse af en intervention og kvaliteten af disse. I denne del vil personer aktivt fremme implementeringsprocessen ved brug af strategier og taktikker, som er udviklet på forhånd. Disse personer er ansvarlige for at støtte og gennemføre interventionen som planlagt. Ændringsprocessen vil bære præg af individuel og organisatorisk indflydelse for at opnå mål for implementeringen. En vellykket implementering kommer til udtryk ved aktiv brug af interventionen i organisationen. Implementeringsprocessen bliver vurderet både kvantitativt og kvalitativt, hvor der tages udgangspunkt i bl.a. personlige erfaringer og refleksioner. (25–27)

2.3.1 Brugen af Consolidated Framework for Implementation Research i praksis

Implementering af interventioner i sundhedsvæsenet har til formål at optimere sundhedsresultater for patienter, og herunder forbedre problemerne knyttet til sundhedsvæsenet. I takt med implementering af interventioner forekommer der ligeledes også problemer, som er afhængige af indbyrdes interaktioner i organisationerne. (27)

På baggrund af dette kræves en systematisk forskning, som fremhæver hvordan den primære sundhedssektor klarer sig, når disse interventioner implementeres. De faciliterende faktorer, som har en indflydelse på implementeringen, vil blive identificeret ud fra en systematiske gennemgang. (27)

Størstedelen af forskningen fokuserer ikke på den praktiske behov hos de stakeholders, der er ansvarlige for at interventionen kan indføres i sundhedssektoren. CFIR er defineret som en konceptuel ramme, som er udviklet til at guide en systematisk vurdering af identificerede faktorer, der har en indflydelse på interventionen og dens implementering. Ved anvendelse af konceptuelle rammer øges generaliserbarhed og mulighed for fortolkning samt effektiviteten af forskningen. CFIR er en optimal ramme, som kan anvendes til at vurdere virkningen af implementering af komplicerede interventioner i sundhedssektoren, ved at identificere faktorer, der kan have en indflydelse. Anvendes CFIR til at karakterisere de indledende

rammer i implementeringsstrategien, kan mulige fund identificeres til forbedring af interventionen. (27)

3. Metode

De følgende afsnit introducerer og beskriver anvendelsen af to kvalitative metoder, herunder ræsonnementet for valg af metoder, processen bag databehandlingen og analysen. De to metoder blev udvalgt til at danne rammerne om dette todelte, eksplorative projekt, der undersøger implementeringen af PGx-tests på danske apoteker og i almen praksis.

3.1 Valg af metoder

Kvalitative forskningsmetoder blev anvendt i dette projekt til at opnå en dybere forståelse af fænomener i deres naturlige kontekst, gennem undersøgelse af individers handlinger, erfaringer og holdninger (28,29). Det blev anvendt et fleksibelt design, hvor indholdet blev tilpasset i takt med udviklingen af studiet (29,30) Indsamling af data fandt sted samtidigt med analysen, hvilket betegnes som en iterativ proces. (28,29). Kvalitative data blev indsamlet gennem et litteraturreview og et casestudie.

Den metodologiske fremgangsmåde var induktiv, hvoraf de inkluderede data blev analyseret på baggrund af en indholdsanalyse (31). Identificering af ligheder og forskelle i den inkluderede data blev beskrevet baseret på udvalgte kategorier (31).

Formålet med litteraturreviewet var at identificere facilitatorer og karakteristika karakteristiske af de implementationsstrategier USA, Canada og Holland har iværksat, samt at undersøge, hvor der forekom "huller" i implementeringsforskningen (30) Baseret på karakteriseringen af litteraturreviews, udført af Grant og Booth, stod valget mellem at udføre et systematisk review eller et scoping review (13).

Begge typer af litteraturreviews følger en systematisk og transparent proces, som omfattende identificerer og analyserer relevant litteratur (2,32). Et systematisk review har til formål at reducere bias ved at producere et syntetiseret resultat, som er baseret på en kritisk vurdering og etablering af evidensens kvalitet. Et systematisk review omhandler ofte en mindre mængde litteratur, som skal besvare et fokuseret og afgrænset spørgsmål. Et scoping review har derimod til formål at kortlægge tilgængelig litteratur inden for et bredt emneområde, som spænder over et større omfang af forskningsdesigns. (2,33,34)

På baggrund af dette, blev det vurderet et scoping reviewet, ville være den bedste fremgangsmåde (33,34).

Casestudiet blev anvendt som forskningsstrategi til at opnå en dybdegående og specificeret viden omkring en eller flere cases, som havde en indbyrdes relation (30,35). Casestudier adskiller sig fra eksperimentelle forskningsdesigns ved at anvende en naturalistisk fremgangsmåde til at indsamle evidens. Eksperimentelle studier, såsom randomiserede kontrollerede studier, indsamler evidens ved at manipulere og kontrollere variabler. (30,36,37)

Casestudiet er fleksibelt, og forskningsmetoden kan operere inden for både kvalitative og kvantitative metoder til indsamling af evidens. (37) Yderligere er det ikke påkrævet, at designet af studiet skal være fastlagt på forhånd. I casestudier ændres og udvikles designet undervejs i processen, under dataindsamlingen og analysen. (30)

3.1 Scoping reviewet

Scoping reviewet blev udvalgt som metode til at undersøge, hvilke implementeringsstrategier forskere og sundhedsprofessionelle i USA, Canada og Holland, havde anvendt til at facilitere implementeringen af PGx-tests på apoteker og i almen praksis.

CFIR blev anvendt som en konceptuel ramme til at guide analysen af scoping reviewet, hvilket medvirkede til en øget generaliserbarhed og mulighed for fortolkning af resultaterne. CFIR består af fem domæner, som hver kan påvirke implementeringen. CFIR medvirkede til identifikationen af faciliterende faktorer, der havde en indflydelse på effektiviteten af implementeringsstrategierne (26,27,38).

3.1.1 Udvikling af scoping review protokollen

Det var intentionen med scoping reviewet, at det skulle være systematisk, reproducerbart og transparent (32). For at opnå dette, samt mindske risikoen for rapporteringsbias, blev scoping review protokollen udarbejdet på baggrund af Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) tjeklisten (39–41). Denne tjekliste består af 22 punkter, der fungerer som en guide til standardiseringen af scoping reviews (39,40). Yderligere blev protokollen udviklet på baggrund af Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual, der er i overensstemmelse med PRISMA-ScR tjeklisten (41).

Ud fra PRISMA-ScR blev alle punkter, med undtagelse af nr. 22, anvendt. Dette punkt omhandler finansiering, hvilket ikke var aktuelt i dette tilfælde (39,40).

Den komplette scoping review protokol kan ses i Bilag 10.3.

3.1.2 Søgestrategier

Scoping reviewet inkluderede både publicerede artikler og referencer fra grå litteratur, for at optimere omfanget af identificeret relevant litteratur (42). Bredden af søgningen blev optimeret ved ikke at begrænse litteraturens udgivelsesår eller karakteristikken af population. Sproget blev begrænset til litteratur på dansk og engelsk, og der blev udelukkende inkluderet litteratur fra USA, Canada og Holland. Litteraturen skulle omhandle implementering af PGx-test på apoteker eller i almen praksis, og i søgningen af publiceret litteratur blev primære forskningsartikler med peer-review foretrukket frem for sekundær litteratur. (43)

3.1.2.1 Databasesøgning

I samarbejde med en informationsspecialist på Københavns Universitetsbibliotek Nord, blev der udarbejdet en liste med nøgleord, som blev anvendt til at udforme søgestrategien. De identificerede nøgleord var: "farmakogenetisk test", "personlig medicin", "apotek", "almen praksis" og "implementering".

Tre databaser blev udvalgt til at søge publiceret litteratur, herunder to sundhedsvidenskabelige databaser, PubMed og EMBASE og den tværfaglige database, Scopus. Ved at søge på nøgleordene som MeSH-termer i PubMed og Emtree i EMBASE, blev der identificeret engelske synonymer, som udgjorde en del af søgestrategien. I Bilag 10.3, Tabel 17, ses en oversigt over alle de identificerede nøgleord og de engelske synonymer.

Nøgleordet "implementering" blev ekskluderet fra søgestrategien under databasesøgningen, da antallet af søgeresultater blev reduceret markant, hvilket resulterede i en afgrænsning af vores søgeområde. Desuden blev det vurderet, at det udgjorde en risiko for at relevante citationer blev udelukket.

3.1.2.2 Grå litteratursøgning

Referencer fra grå litteratur blev identificeret ved manuelle søgning af 11 hjemmesider, heriblandt avanceret Google-søgning, amerikanske-, canadiske- og hollandske hjemmesider. Hjemmesiderne blev identificeret på baggrund af Grey Matters udarbejdet af Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (44). Søgningen blev udarbejdet på baggrund af følgende nøgleord: "farmakogenetik", "implementering", "apotek" og

“personlig medicin”, samt udvalgte synonymer af disse. Listen over de udvalgte hjemmesider kan ses i Bilag 10.3.

Der blev anvendt forskellige søgestrategier under søgningen af referencer fra grå litteratur, og de komplette søgestrategier for søgning af referencer fra grå litteratur, kan ses i Bilag 10.3.2.

3.1.3 Screening

Der blev anvendt to forskellige screeningsprocesser til at identificere publiceret litteratur og referencer fra grå litteratur. Screeningen af litteraturen blev udført på baggrund af inklusionskriterierne, som er illustreret i Bilag 10.3, Tabel 18.

Undervejs i screeningsprocesserne blev fokus ændret, da det blev erfaret, at implementeringen af PGx-tests på apoteker og i almen praksis var et felt, hvor der forekom meget lidt forskning. Dette resulterede i, at der derefter blev inkluderet litteratur, hvor implementeringen af PGx-test foregik andre steder end på apoteker eller i almen praksis, f.eks. hospitaler.

Under screeningen af denne litteratur, blev der fokuseret på, hvorledes implementeringsstrategien var overførbart til danske apoteker og almen praksis.

3.1.3.1 Udvælgelse af litteratur fra databasesøgning

De identificerede citationer fra alle tre databaser, blev importeret til referencehåndteringssoftwaren, Mendeley, hvor alle dubletter blev fjernet. Screening af den publicerede litteratur foregik i tre trin:

- I) I screeningsprocessens første trin blev titel og abstract gennemgået i alle citationer in plenum, og kvalificering blev vurderet på baggrund af inklusionskriterierne. I tilfælde af tvivl om, hvorledes en citation opfyldte inklusionskriterierne, blev det besluttet in plenum, at denne blev medtaget til næste trin.
- II) I det andet trin blev alle fuldtekstartikler, der kunne skaffes gennem Københavns Universitets fjernadgang, screenet på baggrund af inklusionskriterierne. Denne proces blev udført individuelt, hvor kvalificerede, publicerede studier blev identificeret. In plenum blev der udvalgt hvilke publicerede studier, der skulle inkluderes i scoping reviewet.
- III) I det sidste trin blev litteraturlisterne gennemgået i de publicerede studier, der blev inkluderet i scoping reviewet.

3.1.3.2 Udvalgelse af litteratur fra grå litteratursøgning

Det var på forhånd besluttet, at kun de første 20 søgeresultater skulle screenes under de manuelle søgninger af referencer fra grå litteratur. Søgningerne foregik individuelt og vurdering af kvalifikationer var baseret på inklusionskriterierne, som ses i Bilag 10.3, Tabel 18. Referencer fra grå litteratur, der blev identificeret som relevant, blev importeret i Mendeley. I plenum blev det besluttet, hvilke af disse referencer der skulle inkluderes i scoping reviewet.

3.1.4 Karakterisering

Den inkluderede litteratur blev analyseret gennem en kvalitativ indholdsanalyse, hvor karakteriseringen og analysen med udført med henblik på at give en logisk og detaljeret oversigt over litteraturens indhold (41). På baggrund af dette, var formålet at fremhæve metodologier og implementeringsstrategier, der blev identificeret for de individuelle litteraturer.

En oversigt over de karakteristika, der blev anvendt under den kvalitative indholdsanalyse til at ekstrahere data fra den publicerede litteratur og referencer fra grå litteratur, kan ses i Tabel 2.

Tabel 2 viser en oversigt over de karakteristika, der blev anvendt under den kvalitative indholdsanalyse til at ekstraheres data.

Publiceret litteratur	Referencer fra grå litteratur
Forfatter(e)	Organisation
Årstal	Årstal
Oprindelse	Oprindelse
Population	Intervention
Metodologi	Relevante informationer
Implementeringsstrategi	
Relevante resultater relateret til interventionen	

Resultaterne fra den kvalitative indholdsanalyse blev efterfølgende anvendt til at foretage en karakteristisk vurdering af kvaliteten af den publicerede litteratur.

3.1.5 Kritisk vurdering

Ifølge PRISMA-ScR tjeklisten indgår den kritiske vurdering af litteraturen ikke som en obligatorisk del af scoping review processen (39). Arksey og O'Mally (42) argumenterer for, at en

kvalitetsvurdering ikke indgår i omfanget af et scoping review. Formålet med scoping reviews er at identificere evidensgrundlaget inden for et specifikt felt, ikke at syntetisere evidensen på baggrund af kvaliteten. (45)

Levac et al. (46) modargumenterer, at en kvalitetsvurdering er en essentiel del af at identificere "huller" i evidensgrundlaget. Udelukkes denne del, kan der drages falske konklusioner omkring "hullernes" omfang og karakter. (45)

I dette tilfælde vurderes det, at det var nødvendigt at foretage en kritisk vurdering af de inkluderede studiers kvalitet. I særdeleshed for at danne et overblik over omfanget og kvaliteten af forskningen inden for anvendelsen af PGx-test på apoteker og almen praksis i USA, Canada og Holland, samt hvor der var brug for yderligere forskning.

Kvaliteten af de inkluderede studier blev vurderes på baggrund af de følgende kriterier:

- I) Metodologi
- II) Population
- III) Kildetype

Den kritiske vurdering af de inkluderede studier blev sammenholdt med evidenshierarkiet, således at de individuelle studier blev karakteriseret ud fra et evidensniveau. Evidensniveau I tildeles studier af højeste kvalitet, og niveau VII tildeles studier af laveste kvalitet. Beskrivelsen af de forskellige evidensniveauer (5,47):

- I) evidensniveau I tildeles studier af højeste kvalitet, herunder systematiske reviews og metaanalyser,
- II) evidensniveau II tildeles studier indeholdende RCT,
- III) evidensniveau III tildeles til kohortestudier,
- IV) evidensniveau IV tildeles case-kontrolstudier,
- V) evidensniveau V tildeles tværsnitsstudier,
- VI) evidensniveau VI tildeles case-serier og
- VII) evidensniveau VII tildeles studier af laveste kvalitet, herunder ekspertvurderinger og klinikernes egne erfaringer i praksis.

Den kritiske vurdering af kvaliteten, inkluderede ikke referencer fra den grå litteratur, da disse ikke indeholdt en metodologi, hvilket var en del af grundlaget for vurderingen.

3.1.6 Syntetisering ud fra Consolidated Framework for Implementation Research

En kvalitativ indholdsanalyse blev anvendt til at analysere litteraturen individuelt og som en helhed (30). CFIR blev anvendt som en guide til at opnå en systematisk gennemgang af baggrunden for de individuelle implementeringsstrategier, der skulle fremme anvendelsen af PGx-tests. (27) Desuden blev CFIR anvendt som en guide til at identificere de faciliterende faktorer der forekom individuelt og på tværs af den inkluderede litteratur. (27)

Ved anvendelse af denne konceptuelle ramme, øges forskningens effektivitet. Yderligere øges forskningsresultaternes generaliserbarhed og mulighed for fortolkning. (27)

Kategoriseringen af de identificerede faciliterende faktorer forekom på baggrund af de fem domæner i CFIR; interventionens karakteristika, ydre ramme, indre ramme, karakteristika af involverede individer som kan påvirke implementeringen og implementeringsprocessen. Hver af de fem domæner har potentialet til at påvirke implementeringen af en intervention. (26,27,38)

I Tabel 3, ses en oversigt over de enkelte konstruktioner fordelt på de fem domæner.

Konstruktionerne blev udvalgt og anvendt som implementerings- og evalueringskriterier på tre forskellige måder (27,38):

- I) De kan øge opmærksomheden for potentielle indflydelsesrige faktorer,
- II) lette analysen af de vigtige processer og resultater og
- III) hjælpe med at organisere alle fund af en implementeringsproces for at forklare resultaterne om, hvad der fungerede, hvor og hvorfor.

Ud fra det eksisterende 39 konstruktioner, blev 14 udvalgt til at guide den kvalitative indholdsanalyse af scoping reviewet, hvilket kan ses i Tabel 3:

Tabel 3 illustrerer de fem domæner i Consolidated Framework for Implementation Research, og de konstruktioner (n = 14), guidede den kvalitative indholdsanalyse.

Konstruktioner	Consolidated Framework for Implementation Research - domæner				
	Interventions-karakteristika	Ydre ramme	Indre ramme	Karakteristika af individer	Processen
	B) Styrke og kvalitet af evidens C) Relativ fordel D) Tilpasningsevne	A) Patientens behov og ressourcer D) Eksterne politikker og incitamenter	A) Strukturelle karakteristika B) Netværk og kommunikation D) Implementationsklima E) Parathed til implementering	A) Viden og anskuelser om interventionen B) Tro på egen formåen E) Andre personlige egenskaber	A) Planlægning B) Engagerende

Ikke alle konstruktioner kunne besvares ud fra den kvalitative indholdsanalyse af alle de individuelle litteraturer. Konstruktioner blev ikke tilpasset til litteraturen, og der blev ikke tilføjet yderligere konstruktioner. Passede en konstruktion ikke ind i en specifik artikel eller reference, forblev besvarelsen af denne blank (N/A).

3.2 Et multipelt casestudie

Et casestudie blev udvalgt som metode til at undersøge, hvordan PGx-tests kan medvirke til identifikationen og løsningen af LMRP, samt optimering af patienters lægemiddelbehandling på apoteker og i almen praksis.

Hver case repræsenterede en patient, der havde fået lavet en individuel genotypeanalyse via en PMP™-test. De indsamlede, kvalitative data stammede PMP™-rapporten og farmaceutbrevet i form af de individuelle genetiske profiler, samt evidensbaserede rekommandationer til interventioner i lægemiddelbehandlingen.

3.2.1 Indsamling af cases

Dataindsamlingen af cases foregik gennem forskellige kontakter, heriblandt en kontaktperson hos GeneTelligence, en kontaktperson hos Vanløse Løve Apotek, og en tidligere forsker på det afbrudte kliniske studie, ABILITY-2 på Aleris-Hamlet i Ringsted. Dataindsamlingen fortsatte, indtil der var opnået en tilstrækkelig mængde cases. Målet var oprindeligt at få adgang

til 10 cases, hvilket blev overgået, da der var en overvældende opbakning fra kontaktpersoner.

Oprindeligt var fokus for inklusion af cases, personer der var i behandling med antidepressiva. Det blev erfaret, at dette inklusionskriterie var for begrænset, hvorefter fokus blev udvidet. De nye inklusionskriterier blev inspireret af ICANPIC-studiet (48), hvor der var fokus på lægemidler, der hyppigst gav anledning til en PGx-test og LMRP hos patienter. Cases blev inkluderet, hvis patienten var i behandling med et eller flere af de følgende lægemidler/lægemiddelgrupper: Clopidogrel, statin, antidepressiva, opioid, Warfarin og protonpump hæmmere (PPI).

De inkluderede cases udgjorde et convenience sample, da adgangen til cases afhang af, hvilke der kunne skaffe gennem de respektive kontaktpersoner (30) Cases blev ekskluderet fra videre analyse, hvis der ikke var en medicinliste til rådighed, da identifikationen af LMRP var baseret på bl.a. individets aktuelle lægemiddelbehandling.

Alle individer blev repræsenteret i anonymiseret form, og blev ikke initieret kontakt for at opnå yderligere dataindsamling. Det var ikke nødvendigt at indhente en samtykkeerklæring fra patienterne. Det indgår som en del af den samtykkeerklæring, de underskriver ved indsendelsen af PMP™-testen til GeneTelligence, at de anonymiserede data må blive anvendt til forskning.

3.2.2 Indholdsanalyse af cases

Analysen af de inkluderede cases (n =20) var udelukkende baseret på de tilgængelige resultater i PMP™-rapporten og i nogle tilfælde farmaceutbreve, hvis der var adgang til disse. I Bilag 10.4 ses en oversigt over alle cases, der har været adgang til gennem kontaktpersonerne. I Tabel 21 er det angivet, hvorledes et farmaceutbrev var tilgængeligt, om patienten var i lægemiddelbehandling, samt forekomsten af indikationer for lægemiddelbehandling. Analysen tog kun udgangspunkt i patienternes nuværende lægemiddelbehandling. I de cases, hvor tidligere lægemiddelbehandling også er angivet, blev det besluttet at udelukke disse fra analysen.

Efter en længerevarende refleksion om den passende metode til at analysere de inkluderede cases på, blev det besluttet at lave en kvalitativ indholdsanalyse med en induktiv tilgang (30). Den kvalitative indholdsanalyse var baseret på temaer, der var identificeret på forhånd. Hver case blev analyseret på baggrund af følgende temaer:

- I) Aktuel lægemiddelbehandling

- II) Handlingsnødvendige fænotyper
- III) Rapporterede bivirkninger
- IV) Rekommandationer til ændringer i lægemiddelbehandlingen

Formålet med indholdsanalysen af de inkluderede cases var, at identificere LMRP og lægemiddel-geninteraktioner (DGI'er) baseret på lægemiddelbehandling, handlingsnødvendige fænotyper og bivirkninger. De identificerede LMRP var baseret på kategoriseringen beskrevet af Strand, L.M. et al. (49):

- I) Ubehandlet indikation
- II) Uhensigtsmæssigt præparatvalg
- III) Subterapeutisk dosering
- IV) Overdosering
- V) Bivirkninger
- VI) Interaktioner
- VII) Uhensigtsmæssig anvendelse af patienten
- VIII) Medicinering uden begrundet indikation

Ved identifikation af en eller flere DGI'er, blev der præsenteret evidensbaserede rekommandationer til interventioner i lægemiddelbehandlingen. Rekommandationerne indgår i guidelines, der er udarbejdet af Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) og Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) (50).

Alle inkluderede cases (n = 20) blev analyseret individuelt ved at ekstrahere kvalitative data. Yderligere blev resultaterne af indholdsanalysen analyseret kvantitativt, for at sammenligne resultaterne på tværs af de individuelle cases:

- I) Gns. antal lægemidler
- II) Gns. antal handlingsnødvendige fænotyper
- III) Antallet af DGI'er
- IV) Antallet af handlingsnødvendige rekommandationer
- V) Gns. antal identificerede LMRP

Det var ikke intentionen at analysere resultaterne statistisk, da der ikke var et grundlag for dette. Statistisk analyse bygger på data, der er indsamlet gennem randomisering og et repræsentativt sample. (51)

Dette vurderes ikke som værende tilfældet ved de pågældende cases, da det er et convenience sample.

4. Resultater

De kommende afsnit indeholder en gennemgang af resultater fra de to anvendte metoder. Resultaterne er opdelt i to afsnit: først præsenteres resultaterne fra scoping reviewet og dernæst resultaterne fra casestudiet.

4.1 Scoping review

I de følgende afsnit beskrives den kvalitative systematiske gennemgang af udvælgelsen af litteratur, karakterisering og kritisk vurdering af den inkluderede litteratur efterfulgt af identifikation af faciliterende faktorer.

4.1.1 Resumé

Formålet med scoping reviewet var at undersøge, hvilke implementeringsstrategier forskere og sundhedsprofessionelle i USA, Canada og Holland, havde anvendt til at facilitere implementeringen af PGx-tests på apoteker og i almen praksis. Herunder var formålet desuden at vurdere evidensgrundlaget for den inkluderede litteratur fra de pågældende lande. Baggrunden for litteratursøgningen var at identificere relevante publiceret artikler og referencer fra grå litteratur. Søgningen af publiceret artikler blev foretaget i databaserne, PubMed, EMBASE og Scopus, hvor der blev identificeret 940 citationer. Under screeningsprocessen blev en række artikler ekskluderet, da der ikke var overensstemmelse med inklusionskriterierne. Der blev inkluderet 15 publicerede artikler.

Grå litteratursøgning var baseret på identificering af både publiceret og ikke-publiceret litteratur. På baggrund af den grå litteratursøgning blev der inkluderet fem referencer. Fordelingen af den inkluderede litteratur ud fra landene var følgende: USA (n = 10), Canada (n = 2) og Holland (n = 3).

Der blev foretaget en kvalitativ indholdsanalyse af den inkluderede litteratur, som var baseret på karakteriseringen af domæner og konstruktioner fra CFIR. På baggrund af analysen, blev 17 faciliterende faktorer identificeret, hvoraf de hyppigst forekommende var: opfylde et lokalt behov, opbakning fra stakeholders, tilgængelighed af PGx-tests ved point-of-care og identificering af samarbejdspartnere. Evidensniveauet af den inkluderede litteratur blev identificeret til at være lavt.

4.1.2 Udvalgelse af litteratur

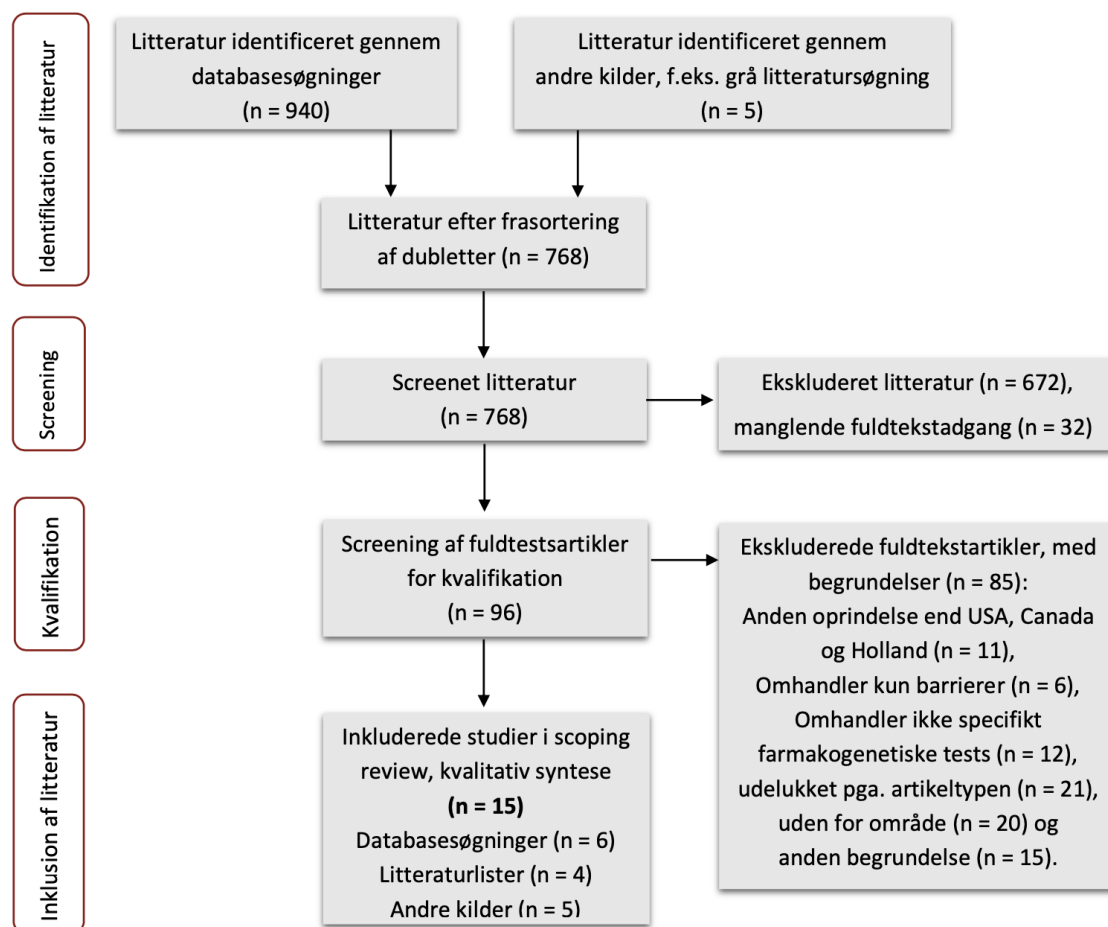
Screeningen af litteratur til scoping reviewet var en todelt proces, da der blev anvendt to forskellige søgestrategier til henholdsvis at søge efter publiceret studier i databaser og grå litteratur. Først beskrives processen bag udvælgelse af publiceret litteratur fra databaser og derefter udvælgelse af referencer fra grå litteratur.

Søgningerne i de tre databaser havde til formål at identificere relevante artikler, der var publiceret i videnskabelige tidsskrifter. De tre databasesøgninger resulterede i 940 citationer, hvilket er illustreret i Tabel 4 nedenfor. Den komplette søgestrategi for den systematiske søgning i alle tre databaser, kan ses i Bilag 10.3.1.

Tabel 4 viser en oversigt over databasesøgningen, herunder dato for søgningen, den pågældende database, begrænsninger og antallet af søgeresultater.

Dato for søgning	Database	Begrænsninger	Antal søgeresultater
25.03.2020	PubMed	Alle områder	665
25.03.2020	EMBASE	Alle områder	149
25.03.2020	Scopus	Doc Title, Abstract, Keyword	126

Inklusionsprocessen af den publicerede litteratur omhandlede desuden screening og vurdering af kvalifikationer, hvilket foregik i tre trin, som uddybes herunder. Den samlede inklusionsproces af den publicerede litteratur er illustreret i et flowdiagram, som kan ses i Figur 1. I det første trin var der inkluderet 763 citationer efter alle dubletter var fjernet. 123 citationer blev inkluderet i det andet trin af screeningsprocessen, hvor 32 artikler ikke kunne skaffes. Screeningen af de resterende fuldtekstartikler ($n = 91$) resulterede i, at seks publicerede artikler blev inkluderet i scoping reviewet. Ved gennemgang af referencerne i fuldtekstartiklerne ($n = 91$), blev yderligere fire artikler identificeret og inkluderet i scoping reviewet. Begrundelserne for eksklusionen af publicerede artikler ($n = 85$) var følgende: en forkert op-rindelse ($n = 11$), omhandlede kun barrierer forbundet med implementeringen af PGx-tests ($n = 6$), omhandlede ikke specifikt PGx-tests ($n = 12$), artikeltypen stemte ikke overens med inklusionskriterier ($n = 21$), uden for område ($n = 20$) og anden begrundelse ($n = 15$).



Figur 1 illustrerer flowdiagrammet over den samlede proces bag inklusionen af publicerede studier. Inklusionsprocessen af publiceret litteratur og litteratur identificeret gennem andre kilder foregik separat, men ses her som en samlet proces.

Grå litteratursøgning havde til formål at identificere både publiceret litteratur, som blev overset ved databasesøgningerne, og referencer fra grå litteratur. Den komplette søgestrategi for den manuelle grå litteratursøgning kan ses i Bilag 10.3.2.

Under den manuelle søgning af grå litteratur, på de 11 hjemmesider, blev der identificeret både publiceret (n = 3) og ikke-publiceret litteratur (n = 5). Yderligere blev der identificeret to publicerede artikler, som var fundet gennem tidligere Google-søgninger. De fem publicerede studier blev screenet for kvalificering og blev alle inkluderet i scoping reviewet, hvilket kan ses i Figur 1.

4.1.3 Karakterisering af litteratur

Karakteriseringen af publiceret studier ($n = 15$) og referencer fra grå litteratur ($n = 5$) er illustreret i henholdsvis Tabel 5 og Tabel 6.

Tabel 5 viser en oversigt over de generelle karakteristika af de inkluderede, publicerede studier (n = 15).

Artikel	Population	Metodologi	Implementeringsstrategi	Vigtige resultater relateret til interventionen
Haga, S. B. et al. (2016) (52) Oprindelse: USA	380 farmaceuter i North Carolina	Online survey til evaluering af PGx-uddannelsesværktøj, kvalitativt	Udvikling af et PGx-uddannelsesværktøj til at fremme farmaceuters anvendelse af PGx-tests på apoteker	PGx-uddannelsesværktøjet som en helhed vurderes ikke som anvendelig af farmaceuterne, men individuelle dele kan inkorporeres i eksisterende arbejdsrutiner. Der er tre områder der kan forbedres i værktøjet; format, grafik og patientvenligt sprog. Yderligere kompetenceudvikling af farmaceuter til patientuddannelse om PGx-tests.
Bank, P. C. D. et al (2019) (53) Oprindelse: Holland	200 patienter fra Leiden med en recept på en af 10 udvalgte lægemidler, samt farmaceuter og praktiserende læger	Prospektivt multicenter observationsstudie	Farmaceut-initieret implementering af PGx-testpanel i den primære sundhedssektor (IP3)	Farmaceut-initieret implementering af PGx-testpanel i primærsektoren er muligt. En mindre kompliceret screening af patienter vil fremme anvendelsen af testen hos de sundhedsprofessionelle. En stor del af det involverede sundhedspersonale fulgte DPWG-guidelines i tilfælde af lægemiddel-geninteraktioner.
Cicali, E. J. et al. (2019) (54) Oprindelse: USA	793 patienter i seks forskellige pragmatiske kliniske forsøg udført af University of Florida Health Precision Medicine Program (UF Health PMP)	Seks pragmatiske kliniske forsøg	UF Health PMP er et farmaceut-drevet multidisciplinært initiativ som har stået i spidsen for den kliniske implementering af seks gen-lægemiddel par	Læger har og vil få stort udbytte af; case-baseret uddannelse, egen genotypebestemmelse, elektroniske beslutningsværktøjer til screening af patienter, hurtig og nem tilgængelighed af PGx-resultater og synlighed af PGx-testens resultater i patientens elektroniske journal. Uddannelse af patienter før og efter PGx-testning er essentielt.
Dunnenberger, H. D. et al. (2016) (55) Oprindelse: USA	76 patienter og et multidisciplinært team tilknyttet den farmakogenomiske klinik i Evanston, Illinois, under Northshore University HealthSystem	En review artikel, derfor er der ikke anvendt en metode	Multidisciplinær farmakogenomisk klinik, som drives af bl.a. en medicinsk genetiker, en farmaceut, en sygeplejerske og genetiske rådgivere.	En multidisciplinær klinik kan facilitere integrationen af PGx i klinikken og imødekomme de behov der er hos tidlige adoptanter af præcisionsmedicin. Fem hovedsagelige elementer blev identificeret: 1) en fakturerbar serviceudbyder, 2) en dokumentationsproces, 3) personale med de rette kompetencer til fortolkning af PGx-resultater, 4) personale der kan diskutere risici, fordele og begrænsninger af PGx-testen og 5) rapportering til patienter.
O'Connor, S. K. et al. (2012) (56,57) Oprindelse: USA	Patienter som henter Clopidogrel på KerrDrug, Inc., samt 2 kliniske farmaceutpraktikere og praktiserende læger i Chapel Hill, North Carolina	Spørgeskemaundersøgelse før og efter PGx-testning	Et pilot PGx-test service på et apotek	Identifikation af de rigtige samarbejdspartnere er essentielt. Dette studie var ikke blevet succesfuldt uden samarbejdspartnere, som hver især bidrog med ekspertise, erfaringer og ressourcer. Processen kan integreres i apotekspraksis på undersøgelsesstedet og tilpasses andre områder af praksis eller andre apoteker.

Tabel 5 viser en oversigt over de generelle karakteristika af de inkluderede, publicerede studier (n = 15). (fortsat)

Artikel	Population	Metodologi	Implementeringsstrategi	Vigtige resultater relateret til interventionen
van der Wouden, C. H. et al. (2019) (58) Oprindelse: Holland	Kohorten bestående af 200 patienter, farmaceuter og praktiserende læger fra IP3-studiet	Tværsnitsopfølgning af kohorten i IP3-studiet, som et sideløbende studie	Implementering af en kombination af reaktiv og forebyggende panel-baseret PGx-test	Både farmaceuter og praktiserende læger er i stand til at registrere PGx resultater i deres respektive EPJ'er. Størstedelen af patienterne i kohorten kunne genbruge resultaterne af PGx-testpanelet til at guide ordinationen af en eller flere nye lægemidler.
Paperstergiou, J. et al. (2017) (10) Oprindelse: Canada	100 patienter og farmaceuter tilknyttet to travle byapoteker, ledet af brandet Shoppers Drug Market, Toronto, Ontario	Et open-label, ikke-randomiseret, observationsstudie	Farmaceuterne tilbyder PGx screening som en del af deres professionelle serviceprogram	Farmaceuterne identificerede i gennemsnit 1,8 LMRP pr. patient hvoraf 68% af disse direkte kan kobles til PGx-testen. Interventionerne blev i højere grad accepteret af lægerne, hvis de var på baggrund af PGx-testen.
Mills, R. et al. (2013) (59) Oprindelse: USA	Genetiske rådgivere og farmaceuter	En review artikel, derfor er der ikke anvendt en metode	Et foreslået samarbejde mellem genetiske rådgivere og farmaceuter	Et samarbejde mellem genetiske rådgivere og farmaceuter kan muliggøre den kliniske implementering af PGx-tests. Samarbejdet mellem disse to faggrupper kræver en ny organisatorisk infrastruktur for at muliggøre oversættelse, kommunikation og anvendelsen af PGx-testresultater.
Weitzel, K. W. et al. (2016) (60) Oprindelse: USA	Farmaceutstuderende og praktiserende farmaceuter	En review artikel, derfor er der ikke anvendt en metode	Forskellige uddannelsesstrategier på farmaceutuddannelser og efteruddannelsesprogrammer til praktiserende farmaceuter	Der er en øget efterspørgsel for involvering af farmaceuter i initiativer omhandlende præcisionsmedicin. De forskellige uddannelsesstrategier er med til at udvikle farmaceutprofessionen, og målet er at gå fra at have kendskab til farmakogenomik til at være ekspertise inden for farmakogenomik i klinisk praksis.
Schwartz, E. J. et al. (2017) (61) Oprindelse: USA	50 deltagende patienter tilknyttet to klinikker i New Jersey bemandet med bl.a. læger, sygeplejersker og ekstraordinært en forskningsfarmaceut	Implementeringsstudie	Implementering af en farmaceut-ledet klinisk MTM Plus service i den primære sundhedssektor	Studiet viser, at det er muligt at implementere en klinisk farmaceut-ledet MTM Plus-service i den primære sundhedssektor. Lægemiddel-geninteraktion er meget almindelige hos ældre i almen praksis og flere LMRP identificeres ved anvendelse af PGx-test som ellers kunne overses.

Tabel 5 viser en oversigt over de generelle karakteristika af de inkluderede, publicerede studier (n = 15). (fortsat)

Artikel	Population	Metodologi	Implementeringsstrategi	Vigtige resultater relateret til interventionen
Van der Wouden, C. et al. (2017) (12) Oprindelse: Lande i EU, herunder Holland	The Ubiquitous Pharmacogenomics (UPGx) Consortium 8100 patienter i PREPARE-studiet, som får den første recept på et lægemiddel, hvor der forekommer DPWG-guidelines	State-of-the-art artikel, der beskriver den aktuelle udvikling inden for forskning PREPARE er et internationalt, prospektivt, multicenter, åbent, blokrandomiseret studie	U-PGx Consortium: udvikling og implementering af et panel med PGx-markører for 43 lægemidler PREPARE: vurderingen af virkningen bag implementeringen af panellet med PGx-biomarkører og herunder forekomsten af LRP'er og sundhedsmkostninger	Implementering af et panel indeholdende informationer om PGx-markører, vil lette tilgængeligheden af PGx-resultater for både læger og farmaceuter. Faciliterende faktorer for implementeringen af PGx kan være udførelse af bl.a. farmakometrisk modellering for at vurdere virkningen af PGx på lægemiddelrespons og belyse lægemiddel-lægemiddel-geninteraktioner og dermed fremhæve potentielle fordele ved PGx.
O'Donnell, P. H. et al. (2012) (62) Oprindelse: USA	1200 patienter der tager 1-6 receptpligtige lægemidler og 12 rekrutterede "tidlig adopter" læger bl.a. to kardiologer, en lungemediciner og tre onkologer	Review af "The 1200 Patient Project"	Implementering af et nyt medicinsk modelsystem (GPS), hvor patienters genetiske information er tilgængelig ved point-of-care	Begrænset tilgængelighed, høje omkostninger, uenigheder med fortolkninger af PGx-test resultater og manglende forståelse for farmakogenomik kan overkommes ved implementering af et informationssystem. Systemet, som indeholder farmakogenetiske resultater, vil lette tilgængeligheden for både læger og farmaceuter
Crown, N. et al. (2020) (63) Oprindelse: Canada	56 farmaceuter og 117 patienter (> 18 år) i antidepressiv eller antipsykotisk behandling	Personalized Medicine Experts (PRIME) er et prospektivt kohortestudie	Udvikling af et kontinuert fagligt udviklingsprogram (CPD) til farmaceuter på apoteker	CPD forbedrer farmaceuters kompetence til at udføre PGx services. Nogle farmaceuter oplevede vanskeligheder ved integrering af PGx servicen i praksis baseret på manglende tro på egne kompetencer og viden inden for PGx.
Bain, K. T. et al. (2018) (64) Oprindelse: USA	296 patienter (≥ 55 år) indskrevet i PACE, Apoteket CareKinesis i Moorestown, New Jersey	Retrospektivt, kohort, observationsstudie	Udvikle en farmaceut-drevet PGx service for Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE)	Det er muligt at implementere en farmaceutdrevet PGx service for PACE, hvor farmaceuter vil få den store rolle i at kunne udføre PGx i praksis.

Tabel 6 viser en oversigt over de generelle karakteristika af inkluderede referencer fra grå litteratur (n = 5)

Organisation	Oprindelse	Årstal	Intervention	Relevante informationer
GenXys - Health Care Systems (70)	Canada	2018	TreatGx er et beslutningsværktøj	Ved anvendelse af den individuelle patients genetiske profil til at skræddersy lægemiddelbehandlingen, kan patientens bekymringer adresseres og adherence kan forbedres. Inkorporering PGx information og medicinudgifter i EPJ kan facilitere dialogen mellem patient og læge. TreatGx er et beslutningsværktøj (intelligent medication decision support system), der muliggør personlig medicin ved at præsentere en liste over sikre og effektive valg af lægemidler. Dette er baseret på den individuelle patients genetiske profil, samtidig lægemiddelbehandling, sygdomshistorik og komorbiditeter.
Pillcheck™ by ©GeneYouIn Inc. (68)	Canada	2020	Pillcheck er en PGx service	Pillcheck er en PGx service, der består af en PGx-test og en personlig rapport, der markerer lægemidler med stor risiko ud fra den genetiske profil. Desuden gennemgås patientens medicin af en farmaceut, der udarbejder en professionel udtalelse med rekommandationer til lægemiddelbehandling. Alle de nødvendige værktøjer og træning leveres af Pillcheck, så farmaceuter får kompetencer til at videregive rekommandationer til læger.
TELUS Health® (66)	Canada	2018	Telus Health® er en udbyder af digitale sundheds-løsninger og -teknologier i Canada	Telus Health® har følgende formål: 1) øge effektiviteten af sundhedsprofessionelle, 2) patient empowerment, 3) uproblematisk strøm af sundhedsoplysninger og 4) forbedre erfaringer med sundhedssystemet. Telus Health® stræber efter at være en hovedaktør i at fjerne de logistiske barrierer der hindrer implementeringen af PGx-testning. Telus Health® skal i et stort multi-sektorielt pilotprojekt i Britisk Columbia bidrage med teknologien der skal gøre det muligt for farmaceuter, læger og patienter at have adgang til PGx-testresultater. Målet er at alle i canadiske statsborgere med tiden får adgang til PGx-tests.
PharmacyToday An official publication of the American Pharmacists Association (65)	USA	2016	Implementeringen af et farmaceut-ledet PGx- og MTM-program på et apotek i North Carolina	Klinisk apotek i North Carolina har succesfuldt implementeret et PGx-testprogram, som består af et farmaceut-ledet PGx- og medication therapy management (MTM)-program. Det farmaceut-ledede PGx-program består af: 1) Patienten foretager en spytpøve under opsyn af en farmaceut, 2) Spytpøven sendes til et laboratorium, kaldet MD labs, og PGx-rapport er tilgængelig inden for to uger. MTM-program er bestående af: 3) Konsultation på apoteket omhandlende gennemgåelse af PGx-rapporten sammen med en farmaceut. Patientens egen læge prioriteres også i høj grad, og ved ønske fra lægens side, vil farmaceuten præsentere fortolkningen af PGx-resultater, når PGx-rapporten er tilgængelig.
Canadian Pharmacists Association (67)	Canada	2020	Online kursus for farmaceuter omkring teori og praktisk anvendelse af PGx-tests	Det er et online kursus, der består af to dele. Første del omhandler bl.a. hvordan genetisk polymorfisme kan påvirke vores respons på lægemidler og forekomsten af bivirkninger. Den anden del omhandler bl.a. kompetenceudvikling inden for uddannelse af patienter og sundhedsprofessionelle, samt dokumentation af rekommandationer.

+ PGt er den canadiske forkortelse for farmakogenetisk test, hvor der i dette speciale anvendes PGx.

4.1.4 Kritisk vurdering af inkluderede studier

En kritisk vurdering af den inkluderede, publicerede litteratur blev udført for at bestemme evidensniveauet af den individuelle litteratur, samt en vurdering af evidensniveauet for det identificerede evidensgrundlag (46).

På baggrund af evidenshierarkiet blev de inkluderede studier primært karakteriseret ud fra metodologien og kildetype og i mindre grad ud fra populationen (5,47). En oversigt over den kritiske vurdering af de inkluderede studier kan ses i Tabel 7.

Ingen af studierne udmærkede sig på det højeste evidensniveau, da dette omfatter systematiske reviews eller metaanalyser af RCT. To af de inkluderede studier blev tildelt evidensniveau II, da det ene studie indeholdt seks pragmatiske RCT'er og det andet indeholdt internationalt, prospektivt, multicenter, open-label, blok-randomiseret studie. Studierne (n = 5) der blev vurderet til at være på evidensniveau nummer III inkluderede et open-label, ikke-randomiseret, observationsstudie, et open-label, single group assignment, implementeringsstudie, et prospektivt kohortestudie, et retrospektivt, kohorte, observationsstudie og et prospektivt, multicenter, observationsstudie. Ingen af studierne blev vurderet som evidensniveau IV, der indeholder af case-kontrol studier. Et af studierne blev vurderet som evidensniveau V, da det inkluderede et tværsnitsstudie. Ingen af de resterende studier (n = 7) var kvalificerede til at opnå niveau VI. Studierne (n = 7) blev vurderet til at have det laveste evidensniveau (VII), da denne gruppe består af metodebeskrivelser af igangværende forskning, reviews og et evalueringsstudie.

Tabel 7 viser en oversigt over den kritiske vurdering og tildeling af evidensniveau for de inkluderede publicerede studier i scoping reviewet.

Studie	Population	Anvendt metodologi	Kildetype	Evidensniveau (I - VII)
Haga, S. B. et al. (2016) (52)	380 farmaceuter i North Carolina	Online survey, kvalitativt	Primærlitteratur, tidsskriftartikel, evalueringsstudie	VII
Bank, P. C. D. et al (2019) (53)	200 patienter fra Leiden	Prospektivt, multicenter, observationsstudie	Primærlitteratur, tidsskriftartikel	III
Cicali, E. J. et al. (2019) (54)	793 patienter	Seks pragmatiske, randomiserede kliniske studier	Primærlitteratur, tidsskriftartikel	II
Dunnenberger, H. D. et al. (2016) (55)	76 patienter	N/A	Sekundærlitteratur, review	VII
O'Connor, S. K. et al. (2012) (56,57)	Patientgruppe i Chapel Hill, North Carolina	N/A	Primærlitteratur, igangværende forskning, metodologi	VII
van der Wouden, C. H. et al. (2019) (15)	200 patienter	Tværsnitsofølgning af kohorten i IP3-studiet, som et sideløbende studie	Primærlitteratur, tidsskriftartikel	V
Papastergiou, J. et al. (2017) (48)	100 patienter i Toronto, Ontario	Et open-label, ikke-randomiseret, observationsstudie	Primærlitteratur, tidsskriftartikel	III
Mills, R. et al. (2013) (59)	Genetiske rådgivere og farmaceuter	N/A	Sekundærlitteratur, review	VII
Weitzel, K. W. et al. (2016) (60)	Farmaceutstuderende og praktiserende farmaceuter	N/A	Sekundærlitteratur, review	VII
Schwartz, E. J. et al. (2017) (61)	50 patienter tilknyttet to klinikker i New Jersey	Open-label, single group assignment, Implementeringsstudie	Primærlitteratur, tidsskriftartikel, Clinical Trial	III
Van der Wouden, C. et al. (2017) (12)	8100 patienter i PREPARE-studiet	Internationalt, prospektivt, multicenter, open-label, blokrandomiseret studie	Primærlitteratur, tidsskriftartikel	II
O'Donnell, P. H. et al. (2012) (62)	1200 patienter	N/A	Sekundærlitteratur, review	VII
Crown, N. et al. (2020) (63)	26 farmaceuter og 117 patienter	Prospektivt kohortestudie	Primærlitteratur, tidsskriftartikel	III
Bain, K. T. et al. (2018) (64)	296 patienter indskrevet i PACE	Retrospektivt, kohorte, observationsstudie	Primærlitteratur, tidsskriftartikel, Clinical Trial	III

Det samlede evidensniveau af evidensgrundlaget vurderes til at være lavt, da det gns. evidensniveau var V. Der forekom et større antal inkluderede patienter i de studier, der vurderes til at have et højere evidensniveau (12,54).

4.1.5 Identifikation af faciliterende faktorer

Den inkluderede litteratur, herunder publiceret- og referencer fra grå litteratur (n = 20), blev analyseret ved anvendelse af en kvalitativ indholdsanalyse på baggrund af CFIR. Det var på forhånd udvalgt, hvilke konstruktioner under hvert domæne, der skulle guide identifikationen af faciliterende faktorer.

Tabel 8 præsenterer et overblik over de faciliterende faktorer, der blev identificeret ud fra de publicerede artikler og referencer fra grå litteratur.

Tabel 8 illustrerer de faciliterende faktorer for implementeringsstrategierne, der blev identificeret ud fra fem Consolidated Framework for Implementation Research-domæner i den inkluderede litteratur i scoping reviewet.

CFIR DOMÆNER OG FACILITATORER	INKLUDERET LITTERATUR																		
	Haga, S.B. et al. (52)	Bank, P.C.D. et al. (53)	Cicali, E.J. et al. (54)	Dunnenberg, H.D. et al. (55)	O'Connor, S.K. et al. (56,57) ⁺⁺	van der Wouden, C.H. et al. (15)	Papastergiou, J. et al. (48)	Mills, R. et al. (49)	Weitzel, K.W et al. (60)	Schwartz, E.J. et al. (61)	van der Wouden, C. et al. (12)	O'Donnell, P.H. et al. (62)	Crown, N. et al. (63)	Bain, K.T. et al. (64)	GenXys 2018 (70)	Pillcheck™ by @GeneYouIn Inc. (2020) (68)	Telus Health® (2018) (66)	PharmacyToday (2016) (65)	Canadian Pharmacists Association (2020) (67)
KARAKTERISTIKA AF IMPLEMENTERINGSSTRATEGIEN																			
Et lokalt behov afdækkes			X	X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X
					X	X				X					X	X	X		
Kan skræddersys					X				X						X	X	X	X	
Opbakning fra stakeholders	(X)	(X)	X	X	X	X	X					X	X	(X)	X	X	X	X	
STRATEGIENS YDRE RAMME																			
Patient empowerment	X			X	X				X	X	X								X
Brede inklusionskriterier			X	X	X											X		X	X
Patientvenlig feedback				X			X					X	X	X	X			X	X
Minimering af patientudgifter				X	X	X											X		
Tilgængelige ved point-of-care				X		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	
STRATEGIENS INDRE RAMME																			
Kompatibel med arbejdsprocesser				X	X	X	X			X					X	X	X	X	
Identifikation af samarbejdspartnere			X	X	X	X		X	X	X	X			X					
Tilgængelige ressourcer			X	X	X		X			X	X		X					X	X
God kommunikation mellem stakeholders					X		X		X	X				X					
KARAKTERISTIKA AF STAKEHOLDERS																			
De nødvendige kompetencer		X			X	X	X		X	X									
Positive holdninger		X		X	X				X					X	X	X	X		
PROCESSEN BAG IMPLEMENTERINGEN																			
Pilottestning		X			X		X			X		X		X	X		X	X	
Engagering af et team			X	X	X			X	X	X	X		X						
Identificering af champions				(X) ⁺	X	X	X	X						X	X				

+ De X'er der i parentes, repræsenterer en faciliterende faktor, der forekom i mindre grad, i den pågældende litteratur

++ O'Connor, S.K. et al. indeholder to publicerede artikler, da de beskrev den samme intervention

Der blev i alt identificeret 17 faciliterende faktorer på baggrund af indholdsanalysen, hvilket forekom i varierende grad i den inkluderede litteratur. De hyppigst forekommende faciliterende faktorer var, hvorledes interventionen kunne tilpasses de eksisterende arbejdsrammer, og dermed opfylde et lokalt behov (n = 16). Dernæst var opbakningen fra stakeholders også en betydende faktor for at fremme implementeringen af PGx-tests (n = 15). I samme grad var både tilgængeligheden af PGx-test resultater ved point-of-care og identifikation af samarbejdspartnere karakteriseret som faciliterende, hvilket gav anledning til lettere kommunikation mellem samarbejdspartnere (n = 11).

I de kommende afsnit uddybes de faciliterende faktorer identificeret ud fra de individuelle studier og referencer på baggrund af de fem CFIR-domæner. Resultaterne, der præsenteres i de følgende afsnit, er udvalgt på baggrund af de studier, der prioriterede patientbehov, en uproblematisk inkorporering af interventionen i eksisterende arbejdsrutiner og engagering af stakeholders.

Den samlede kvalitative indholdsanalyse af den inkluderede litteratur, der blev udarbejdet på baggrund af domæner og konstruktioner fra CFIR, er illustreret i Bilag 10.3.3, Tabel 20.

4.1.5.1 Karakteristika af implementeringsstrategien

Dette afsnit præsenterer de faciliterende faktorer, der blev identificeret på baggrund af det første domæne i CFIR: karakteristika af interventionen (25).

Analysen af implementeringsstrategiens karakteristika var baseret på tre konstruktioner fra CFIR (25); evidensens styrke og kvalitet, den relative fordel og tilpasningsevne. Herudfra blev der identificeret tre faciliterende faktorer; et lokalt behov afdækkes, interventionen kan skræddersys, og der er opbakning fra stakeholders.

De tre faciliterende faktorer forekom i varierende grad, hvoraf afdækningen af et lokalt behov og opbakningen fra stakeholders blev identificeret i størstedelen af den inkluderede litteratur.

Opbakningen fra de praktiserende læger var i høj grad en faciliterende faktor for implementeringen af det farmaceut-ledede PGx- og MTM-service på Rx Clinic Pharmacy. Gennem samarbejdsaftaler mellem farmaceuter og læger blev der dannet stærke relationer, hvor lægerne ofte henviste sine patienter til apoteket for at få del i denne service. (65)

Dette blev også erfaret i ICANPIC-studiet, hvor de praktiserende læger var imødekommende over for farmaceuternes rekommandationer til løsninger af LMRP. Lægerne accepterede interventionerne i 59% af tilfældene, hvoraf de i højere grad blev accepteret, hvis interventionen var identificeret via PGx-testen. (10)

Farmaceuters og praktiserende lægers manglende viden og kompetencer vedrørende PGx var en hyppig rapporteret barriere i den inkluderede litteratur. Crown et al. udviklede et multikomponent CPD-program til farmaceuter, hvilket viste en stor forbedring i farmaceuternes kendskab til PGx, samt parathed og tryghed ved at anvende PGx i praksis. Desuden forbedrede det farmaceuternes forudsætninger for at implementere PGx i praksis. (63) I Bain et al. og Cicali et al. var der fokus på at undervise lægerne i PGx, for at forbedre deres kliniske anvendelse af PGx-testene (54,64). Blandt de rapporterede uddannelsesstrategier fik læger mulighed for at gennemgå en personlig genotypeanalyse, hvilket i 100% af tilfældene blev anset som en fordelagtig del af læringsprocessen (54). Farmaceuter underviste læger fra PACE om genernes rolle i lægemidlers metabolisme og respons, samt hvordan potentielle handlingsnødvendige lægemiddel-genpar kan identificeres hos patienter. På baggrund af dette blev lægerne fra PACE i stand til at identificere patienter til PGx-tests. (64)

På baggrund af de faciliterende faktorer, identificeret ud fra den første domæne fra CFIR, kan det konkluderes at opbakningen fra stakeholders havde en stærk relation til samarbejdsaftaler mellem læger og farmaceuter. Blandt disse stakeholders blev det erfaret, at der var manglende viden og kompetencer til anvendelsen af PGx-tests i praksis, hvilket blev imødekommet ved inkludering af uddannelse for begge parter.

4.1.5.2 Strategiens ydre ramme

Dette afsnit præsenterer de faciliterende faktorer, der blev identificeret på baggrund af det andet domæne i CFIR-teorien: ydre ramme (25).

Analysen af strategiens ydre ramme var baseret på to konstruktioner fra CFIR (25); patientbehov og eksterne politikker og incitament. På baggrund af disse konstruktioner blev fem faciliterende faktorer identificeret; uddannelse af patienter, brede inklusionskriterier, patient-venlig feedback, minimering af patientudgifter, samt tilgængelighed ved point-of-care. De faciliterende faktorer, der udmærkede sig i højere grad end de øvrige, var patient-venlig feedback og tilgængelighed af PGx-tests resultater ved point-of-care.

Telus Health® udviklede en stærk digital infrastruktur, der muliggjorde tilgængeligheden af PGx-resultater hos læger, farmaceuter og patienter. Denne bestod af en grænseflade, som både læger og farmaceuter kunne tilgå fra deres respektive IT-systemer, så patientens genetiske profil altid ville være tilgængelig ved point-of-care. Yderligere var visionen, at alle canadiske statsborgere skulle have råd til en PGx-test gennem finansiering fra forsikringsselskaber og provinsregeringer. (66) Den digitale infrastruktur havde også en faciliterende rolle i Bain et al., da apotekets softwaresystem var koblet sammen med et CDSS, der identificerede risici for DGI, DDI og DDGI. Farmaceutens konsultation med lægen og resultaterne fra PGx-testen blev uploadet til patientens journal i apotekets softwaresystem, som patientens praktiserende læge fik adgang til. (64)

Alle de fem faciliterende faktorer var repræsenteret i implementeringen af en multidisciplinær PGx-klinik. Patienterne havde fri adgang til klinikken, og skulle ikke henvises af deres praktiserende læge først. Patienter blev i stand til at træffe en informeret beslutning, samtidig med at de fik realistiske forventninger til begrænsninger, fordele og risici ved en PGx-test. Gennem patientvenlig feedback om PGx-testens resultater, fik patienter forståelse for testens betydning for deres tidligere, nuværende og fremtidige lægemiddelbehandling. Betaling for selve testen og klinikens test service blev sendt til patientens forsikringsselskab. Patienterne modtog en kopi af laboratorierapporten og en klinisk opsummerende rapport, som også blev tilgængelig i patientens EPJ. (55)

Patienternes behov blev anerkendt og imødekommet ved anvendelse af et PGx-testpanel, der analyserer en række af gener. På længere sigt blev det billigere for patienten, og resultaterne af testen var tilgængelig ved point-of-care, da de blev registreret i både lægens og apotekets respektive EPJ'er. 97% af patienterne genbrugte PGx-testens resultater ved mindst én ny ordination, hvor forsinkelse af lægemiddelbehandling blev undgået, da det ikke var nødvendigt at afvente resultaterne fra PGx-testen. (58)

Det kan hermed konkluderes, at flere studier understreger den faciliterende effekt af tilgængeligheden af PGx-tests resultater ved point-of-care.

4.1.5.3 Strategiens indre ramme

Dette afsnit præsenterer de faciliterende faktorer, der blev identificeret på baggrund af det tredje domæne i CFIR-teorien: indre ramme (25).

Analysen af strategiens indre ramme var baseret på fire konstruktioner fra CFIR (25); strukturelle egenskaber, netværk og kommunikation, implementationsklima og parathed til implementering. Følgende fire faciliterende faktorer blev identificeret på baggrund af disse konstruktioner; kompatibel med arbejdsprocesser, identifikation af samarbejdspartnere tilgængelige ressourcer og god kommunikation mellem stakeholders.

Ifølge van der Wouden et al. og Bank et al. er den digitale infrastruktur i Holland veludviklet, hvilket var en faciliterende faktor for implementeringen af PGx-tests i den primære sundhedssektor (53,58). Den hollandske lægemiddeldatabase "G-Standaard" indeholder et nationalt CDS, hvor DPWG guidelines er inkorporeret (67). Denne ressource blev anvendt af læger og farmaceuter ved identificering af DGI, da pop-up advarsler informerede om kliniske rekommandationer ved point-of-care (53,58).

Implementeringen af PGx-tests i MTM-ydelsen, der beskrives af Schwartz et al., var kompatibel med de eksisterende arbejdsprocesser på de to klinikker i den primære sundhedssektor. Forskningsfarmaceuten, der screenede patienter og udførte MTM-ydelsen, havde etablerede et godt samarbejde og en god kommunikation med de praktiserende læger, hvilket resulterede i, at lægerne accepterede 90,9% af farmaceutens rekommandationer. (61)

Pillcheck er en PGx-ydelse, der består af en platform, som specifikt blev udarbejdet til at være kompatibel med farmaceuters arbejde på apoteker i det primære sundhedssystem. Pillcheck-platformen er en ressource, der skal støtte samarbejdet mellem farmaceut og læge, samt muliggøre informationsdeling på baggrund af patientens samtykke. (68)

I studiet af O'Connor et al. blev der identificeret fem samarbejdspartnere, som hver have en essentiel rolle i den succesfulde implementering af PGx-tests på apoteket. En praktiserende læge førte tilsyn med farmaceuterne, og partnerskabet med laboratoriet resulterede i en hurtig ekspeditionstid for analysen af PGx-testen. Apoteket stillede ressourcer til rådighed i form af private konsultationsrum og farmaceuter. Apoteket fakturerede farmaceuternes ydelse af PGx-testning og medicinrådgivning til deres eksisterende faktureringspartner. Eshelman School of Pharmacy på University of North Carolina bidrog bl.a. med genetisk ekspertise under fortolkningen af PGx-testens resultater. (56,57)

4.1.5.4 Karakteristika af stakeholders

Dette afsnit præsenterer de faciliterende faktorer, der blev identificeret på baggrund af det fjerde domæne i CFIR-teorien: karakteristika af individer (25).

Analysen af karakteristika af stakeholders var baseret på fire konstruktioner fra CFIR (25); viden og anskuelser om interventionen, tro på egen formåen, samt andre personlige egenskaber. To faciliterende faktorer blev identificeret på baggrund af disse konstruktioner; de nødvendige kompetencer og positive holdninger.

Farmaceuterne modtog en omfattende træning i PGx, hvilket gav dem de nødvendige kompetencer til at visitere patienter til PGx-testning. Farmaceuterne identificerede 175 LMRP, hvoraf patienterne i gennemsnit havde 1,8 LMRP, hvilket belyste farmaceuternes kapacitet og parathed til at implementere PGx-tests i deres apotekspraksis. (10)

Canadian Pharmacists Association har i samarbejde med Pharmacy Association of Nova Scotia (PANS) udviklet et uddannelsesprogram for canadiske apoteksfarmaceuter omhandlende PGx. Formålet med det online kursus er at give farmaceuter forståelse for de basale principper ved PGx. Farmaceuterne opnår kompetencerne til at udvikle strategier inden for uddannelse af patienter og sundhedsprofessionelle, formidling af rekommandationer og identifikation af patienter, der har behov for en PGx-test. (69)

Farmaceuter og læger havde en positiv holdning til beslutningsværktøjet TreatGx og anså det som et værdifuldt værktøj. TreatGx var i stand til at modvirke uhensigtsmæssig ordinationen af lægemidler, samtidig med at det var kompatibelt med deres arbejdsrutiner. (70) En positiv holdning blev ligeledes set hos en bruger af Pillcheck. Ændringer i datterens medicinske behandling blev foretaget på baggrund af Pillcheck-rapporten, hvormed datterens medicinske tilstande blev forbedret. Hun ville have haft mulighed for at anvendte Pillcheck fra begyndelsen af datterens lægemiddelbehandling, men det var på daværende tidspunkt ikke en del af deres sundhedsplan. (68)

4.1.5.2 Processen bag implementeringen

Dette afsnit præsenterer de faciliterende faktorer, der blev identificeret på baggrund af det femte domæne i CFIR-teorien: processen (25).

Analysen af implementeringsprocessen var baseret på to konstruktioner fra CFIR (25); planlægning og engagering. Tre faciliterende faktorer blev identificeret på baggrund af disse konstruktioner; pilottestning, engagering af et team og identificering af champions.

Bank et al. beskriver pilottestningen af implementeringen af et PGx-testpanel i den primære sundhedssektor i Holland. Studiet blev udført i en virkelig og rutinemæssig klinisk praksis, hvor farmaceuter og læger opnåede praktisk erfaring med at guide lægemiddelbehandling på baggrund af PGx-testning. (71) Pilottestning, beskrevet i studiet af O'Connor et al.,

undersøgte muligheden for implementering af PGx-testning på apoteker. Farmaceuter kunne overkomme barrierer ved engagering af stakeholders og etablering af samarbejdsaftaler. (56,57)

Farmaceuter blev identificeret som champions for implementeringen af PGx-tests i praksis (10). Farmaceuterne stod bag undervisning af patienter og praktiserende læger (55,61,63). Yderligere blev farmaceuter anset som fortalere for den korrekte praktiske anvendelse af PGx-tests (64).

4.2 Et multipelt casestudie

Gennem dataindsamling har der været adgang til i alt 23 cases: I) tests udført på "pilot patienter" rekrutterede af GeneTelligence, II) tests udført på kunder fra Vanløse Løve Apotek og III) tests udført på patienter, der er inkluderet i den kliniske undersøgelse, ABILITY-2 på Aleris-Hamlet i Ringsted. Alle data er anonymiserede, og hver case identificeres ud fra et bogstav, A - W. Der blev inkluderet 20 cases i analysen, og de resterende tre cases (G, H og N) blev ekskluderet grundet en manglende medicinliste.

De inkluderede cases blev opdelt i to grupper afhængig af lægemiddelbehandlingen. I 15 cases omfatter medicinlisten alle lægemidler, som er ordineret til patienten, og i de sidste fem cases omfatter medicinlisten kun analgetika.

De 20 cases blev analyseret på baggrund af PMP™-rapporten, farmaceutbrevet, patientens medicinliste, samt medicinske tilstande. Analysen var baseret på de tilgængelige informationer fra PMP™-rapporten og farmaceutbrevet, da det ikke har været muligt at få adgang til dem for hver case. En oversigt over alle cases kan ses i Bilag 10.4.1, Tabel 21, hvor der er angivet informationer omkring adgang til farmaceutbrev, om patienterne tager medicin, samt medicinske tilstande.

Resultatafsnittet for casestudiet blev baseret på udvalgte cases, da omfanget af alle cases var for omfattende. På baggrund af dette var udvælgelsen af cases baseret på fund, hvor 1) der var variationer i forhold til en handlingsnødvendig fænotype og 2) der forekom handlingsnødvendige DGI'er.

Analysen af de resterende 13 cases kan ses i Bilag 10.4.3. Resultater fra analysen af syv cases præsenteres i det kommende afsnit. De fem cases omfatter patientens samlede lægemiddelbehandling, og de to cases omfatter patientens smertestillende behandling med primære- og adjuverende analgetika (72).

4.2.1 Identificering af lægemiddelrelaterede problemer

Tabel 9 viser en oversigt over de 13 cases, hvor der forekommer DGI'er, samt hvilken type rekommandation findes i guidelines fra CPIC og/eller DPWG. Findes der en guideline med doseringsrekommandationer for den pågældende DGI, er evidensniveauet angivet i tabellen.

Tabel 9: oversigt over de 13 cases, hvori der forekommer en eller flere lægemiddel-geninteraktioner. Rekommandationer til interventioner er angivet, samt evidensniveau for guidelines udarbejdet af Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium og/eller Dutch Pharmacogenetics Working Group.

Case ⁺	Lægemiddel-geninteraktion	Identificerede lægemiddel-geninteraktioner med evidensbaserede rekommandationer	Evidensniveau	
			CPIC	DPWG
B	1	Ibuprofen - CYP2C9: Øget monitorering og reducere dosering til laveste terapeutisk dosis	Moderat	N/A
D	3	Pantoprazol - CYP2C19: ingen rekommandation til denne genotype	N/A	N/A
		Tramadol - CYP2D6: overvej dosisøgning eller præparatskift	N/A	God kvalitet
		Tramadol - OPRM1: manglende rekommandationer	N/A	N/A
E	1	Carvedilol - CYP2D6: Ingen doseringsrekommandationer	N/A	God kvalitet
F	1	Lansoprazol - CYP2C19: Ingen doseringsrekommandationer	N/A	God kvalitet
I	1	Losartan – CYP2C9: manglende guidelines	N/A	N/A
J	1	Citalopram - CYP2C19: Initier med anbefalet startdosis (CPIC) Ingen doseringsrekommandationer (DPWG)	Stærk	God kvalitet
M	2	Tadalafil – CYP3A4: manglende guidelines	N/A	N/A
		Quetiapin – CYP3A5: manglende guidelines	N/A	N/A
O	1	Aripiprazol - CYP2D6: ingen doseringsrekommandationer	N/A	God kvalitet
P	1	Esomeprazol - CYP2C19: Ingen handling er nødvendig	N/A	God kvalitet
R	2	Pantoprazol - CYP2C19: overvej dosisøgning med 400%	N/A	Moderat kvalitet
		Oxycodon - OPRM1: manglende guidelines	N/A	N/A
S	2	Mirtazapin - CYP2D6: Ingen doseringsrekommandationer (DPWG)	N/A	Moderat kvalitet
		Metadon - CYP2B6: manglende guidelines	N/A	N/A
T	2	Amitriptylin - CYP2C19: Initier med anbefalet startdosis (CPIC) Ingen handling er nødvendig (DPWG)	Stærk	N/A
		Oxycodon - OPRM1: manglende guidelines	N/A	N/A
V	2	Amitriptylin - CYP2C19: Overvej præparatskift (CPIC) Ingen doseringsrekommandationer (DPWG)	Valgfri	N/A
		Oxycodon - OPRM1: manglende guidelines	N/A	N/A

+ Case A, C, K, L, Q, U og W blev ikke medtaget i denne oversigt, da der ikke forekom DGI'er i disse cases.

4.2.2 Cases baseret alle patientens ordinerede lægemidler

Case B

B havde følgende medicinske lidelser; migræne, halsbrand, angst, støvallergi og høfeber, og gav udtryk for at angst var det hovedsagelige problem. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af de fire følgende lægemidler:

- Paracetamol - 500 mg - 2 pn
- Ibuprofen - 200 mg - 2 pn
- Cetirizin (Alnok) - 10 mg - 1 x dagligt
- Ethinylestradiol + levonorgestrel (Femicept) - 30 + 150 µg - 1 x dagligt

Ud fra B's medicinske lidelser og lægemiddelbehandling, blev der identificeret to LMRP, i form af to ubehandlede indikationer, da der ikke forekom behandling af halsbrand eller angst. Paracetamol og ibuprofen anvendes som førstevalg til behandling af akutte migrænesmerter (73,74) (side 630-631). Den anbefalede dosis til anfaldsbehandling af migræne er 1000 mg 2-3 x dagligt for paracetamol og 400-600 mg 2-3 x dagligt for ibuprofen. Opnås der ikke tilstrækkelig anfaldskontrol, er det næste valg behandling med triptaner. (73,74) (side 631-632) B var tidligere været i behandling med sumatriptan 50 mg, men oplevede bivirkninger i form af muskelsmerter og luften smagte mærkeligt. Ved manglende anfaldskontrol med de simple analgetika anbefales det at forsøge behandling med et andet triptan end sumatriptan. (48,49) (side 631-632)

Behandlingen af migræne blev vurderet at være utilstrækkelig, hvilket blev identificeret som et LMRP, da doseringen af paracetamol og ibuprofen var subterapeutisk, hvis indikationen af disse lægemidler var migræne.

PMP™-testen kunne anvendes til yderligere at identificere LMRP på baggrund af B's genetiske profil. Resultaterne af PMP™-testen indikerede, at der forekom seks handlingsnødvendige fænotyper ud af de 14 biomarkører. Tabel 10 angiver de seks biomarkører, hvor der forekom én handlingsnødvendig genotype og fænotype.

Ibuprofen var den eneste af de fire lægemidler, hvor der fremgik guidelines og rekommandationer baseret på den genetiske variation af CYP2C9. Denne variation blev oversat til fænotypen middel omdanner, hvoraf der forekom én DGI med ibuprofen, hvilket ses i Tabel 10. Konsekvenserne af den genetiske variation var en moderat nedsat metabolisme, hvilket potentielt kunne øge risikoen for toksicitet pga. en øget plasmakoncentration af ibuprofen. CPIC havde udarbejdet en guideline for denne interaktion, hvor styrken blev vurderet som moderat. Rekommandationen var at øge monitoreringen samt reducere af behandlingen til den

laveste terapeutiske dosis i den kortest mulige tid. (75) I dette tilfælde blev DGI'en ikke klassificeret specifikt som et LMRP.

Tabel 10 viser en oversigt over B's genetiske profil ud fra PMP™-testen, hvor biomarkører med handlingsnødvendige genotyper og fænotyper er angivet. Lægemidler er angivet ud for den biomarkør, hvor der forekommer en lægemiddel-geninteraktion.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemidler
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2C9	*1/*3	Middel omdanner	Ibuprofen
CYP3A5	*1A/*3A	Middel omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	
VKORC1	GA	Nedsat omdannelse af vitamin K	

+ Paracetamol, cetirizin og ethinylestradiol+levonorgestrel indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom to LMRP i form af to indikationer som der ikke forekom lægemiddelbehandling for. I dette tilfælde kunne de to LMRP ikke direkte blive knyttet til brugen af PMP™-testen. Baseret på rekommandationen fra CPIC, skulle monitoreringen af ibuprofen behandlingen øges, og doseringen skulle være lavest mulig, hvilket var tilfældet i denne case.

Case D

D havde forhøjet blodtryk som den eneste medicinske tilstand. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende fem lægemidler:

- Losartan - 12,5 mg
- Pantoprazol - 40 mg
- Paracetamol - 1 g
- Ibuprofen - 400 mg
- Tramadol - 50 mg

Ud fra D's medicinske lidelser og lægemiddelbehandling, blev der identificeret fire LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation for følgende lægemidler; pantoprazol, paracetamol, ibuprofen og tramadol.

På baggrund af den genetiske profil fra PMP™-testen blev der identificeret seks handlingsnødvendige fænotyper, hvor DGI'er kunne forekomme. I Tabel 11 ses de seks biomarkører,

hvor genotypen og fænotypen afspejler en enzymatisk aktivitet, der er forøget eller reduceret, hvilket kan påvirke responsen på lægemidler.

Ud fra D's lægemiddelbehandling blev tre DGI'er identificeret, hvilket er illustreret i Tabel 11.

Den genetiske variation af CYP2C19 havde fænotypen hurtig omdanner, hvilket resulterede i en DGI med pantoprazol. DPWG har udviklet en guideline for pantoprazol baseret på den genetiske variation af CYP2C19, men inkluderer ikke den pågældende genotype hos D (76).

Den genetiske variation af CYP2D6 kunne ikke bestemmes med sikkerhed, men den mest sandsynlige fænotype var middel omdanner, hvoraf der blev identificeret en DGI med tramadol. DPWG guidelinen for tramadol og CYP2D6, var baseret på publicerede, kontrollerede studier af god kvalitet. Rekommandationen var at være opmærksom på manglende smertestillende effekt, samt at en dosisøgning kunne overvejes. Ved gentagen manglende respons vil behandlingen blive seponeret, og der vil blive skiftet til et alternativt præparat, der ikke blev metaboliseret af CYP2D6. (77)

Yderligere interagerede tramadol med OPRM1, men der fandtes ingen guidelines på baggrund af denne interaktion.

Tabel 11 viser en oversigt over D's genetiske profil ud fra PMP™-testen, hvor biomarkører med handlingsnødvendige genotyper og fænotyper er angivet. Lægemidler er angivet ud for den biomarkør, hvor der forekommer en lægemiddel-geninteraktion.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemidler
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner	
CYP2C19	*1B/*17	Hurtig omdanner	Pantoprazol
CYP2D6	IND/IND (2N) *1/*4 = *4M/*10	Ubestemmeligt genetisk resultat Den mest sandsynlige fænotype er middel omdanner	Tramadol
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	Tramadol

+ Paracetamol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom fire LMRP, i form af medicinering uden begrundet indikation. Derudover blev der identificeret tre LMRP direkte knyttet til resultaterne af PMP™-testen. Der forekom én DGI med pantoprazol, hvoraf der ikke fremgik en guideline fra DPWG. Den mest sandsynlige fænotype for CYP2D6 var middel omdanner, hvoraf rekommandationen ifølge DPWG guidelinen for tramadol var overvejelse af dosisøgning ved manglende

smertestillende effekt. Der forekom ingen guidelines på interaktionen mellem tramadol og OPRM1.

Case E

Det var ukendt, hvorledes E havde behandlingskrævende lidelser. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende tre lægemidler:

- Kaliumchlorid - 750 mg
- Furosemid - 40 mg
- Carvedilol - 6,25 mg

Ud fra E's medicinske lidelser og lægemiddelbehandling, blev der identificeret tre LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation.

I denne case forekom det højeste antal handlingsnødvendige fænotyper, hvormed der forekom en stor risiko for DGI'er. I Tabel 12, ses den enzymatiske aktivitet af de ni biomarkører som enten reduceret eller forøget, hvilket påvirkede responsen på lægemidler.

På baggrund af E's nuværende lægemiddelbehandling blev der identificeret én DGI mellem carvedilol og CYP2D6, hvor fænotypen var middel omdanner. Ifølge DPWG guidelinen forekom der ingen rekommandationer til doseringen af carvedilol. Der var ikke bevis for, at en varierende plasmakoncentration medførte variation i bivirkninger eller effektivitet, hvilket var baseret på publicerede, kontrollerede studier af god kvalitet. (78)

Tabel 12 viser en oversigt over E's genetiske profil ud fra PMP™-testen, hvor biomarkører med handlingsnødvendige genotyper og fænotyper er angivet. Lægemidler er angivet ud for den biomarkør, hvor der forekommer en lægemiddel-geninteraktion.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemidler
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner	
CYP2C9	*2/*8	Langsom eller middel omdanner	
CYP2D6	*2A/*5 (1N)	Middel omdanner	Carvedilol
CYP3A5	*1/*3A	Middel omdanner	
DPYD	IND/IND	Ubestemmelig genetisk resultat	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	
VKORC1	GA	Nedsat omdannelse af vitamin K	

+ Kaliumchlorid og furosemid indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der ikke blev identificeret LMRP ud fra resultaterne af PMP™-testen på baggrund af E's nuværende lægemiddelbehandling. Den genetiske profil vil i dette tilfælde på længere sigt få en større forebyggende effekt ved fremtidig ordination af nye lægemidler.

Case O

O havde bipolar lidelse, som svingede med et interval på +/- 10 dage. Den aktuelle lægemiddelbehandling bestod af de følgende fire lægemidler:

- Sertralin - 200 mg
- Aripiprazol - 5 mg
- Quetiapin - 25 mg - tages som pn på de 10 gode dage
- Lamotrigin - 300 mg

O var i tvivl om hvorledes lægemiddelbehandlingen af den bipolare lidelse var optimal, hvilket resultatet af PMP™-testen potentielt kunne kaste lys over.

Ud fra den genetiske profil blev seks handlingsnødvendige fænotyper identificeret, hvor der var risiko for DGI'er. De seks biomarkører, hvortil fænotypen var karakteriseret som handlingsnødvendig, er illustreret i Tabel 13.

På baggrund af O's genetiske profil blev der identificeret én DGI mellem aripiprazol og CYP2D6, hvilket er illustreret i Tabel 13.

Tilsvarende i Case D, forekom der i denne case også en genetisk variation af CYP2D6, som ikke kunne bestemmes med sikkerhed. Det blev vurderet, at den mest sandsynlige fænotype var middel omdanner. I guidelinen fra DPWG var rekommandationen for fænotypen middel omdanner for CYP2D6, at denne interaktion ikke var handlingsnødvendig. Baseret på publicerede, kontrollerede studier, af god kvalitet, var der ikke evidens for, at den reducerede enzymatiske aktivitet resulterede i en øget risiko for bivirkninger. (79)

Tabel 13 viser en oversigt over O's genetiske profil ud fra PMP™-testen, hvor biomarkører med handlingsnødvendige genotyper og fænotyper er angivet. Lægemidler er angivet ud for den biomarkør, hvor der forekommer en lægemiddel-geninteraktion.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemidler
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner	
CYP2D6	IND/IND (2N) *1/*4 = *4M/*10	Ubestemmeligt genetisk resultat Den mest sandsynlige fænotype er middel omdanner	Aripiprazol
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	

Ud fra den genetiske profil forekom der seks handlingsnødvendige fænotyper, hvoraf der blev identificeret én DGI. Det blev konkluderet, at der ikke blev identificeret LMRP ud fra resultaterne af PMP™-testen på baggrund af O's nuværende lægemiddelbehandling. Den genetiske profil vil i dette tilfælde få en større forebyggende effekt ved fremtidig ordination af nye lægemidler.

Case R

R havde forhøjet blodtryk, neuropatiske smerter, type 2-diabetes og en uspecificeret lungesygdom. Den nuværende lægemiddelbehandling består af følgende 15 lægemidler:

- Losartan - 100 mg - 1 x dagligt
- Budesonid enterokapsler - 3 mg 1 x dagligt
- Dipyridamol depot - 200 mg 2 x dagligt
- Paracetamol - 1000 mg - pn
- Pramipexol - 0,18 mg - pn
- Atorvastatin - 80 mg - 1 gang dagligt
- Medroxyprogesteron + estrogen 2,5 mg + 1 mg - 1 x daglig
- Kaliumklorid opløsning - 75 mg/mL - 25 mL, 2 x dagligt
- Duloxetine - 60 mg - 2 x dagligt
- Oxycodon - 5 mg - pn
- Metformin + sitagliptin - 1000 mg + 50 mg - 1 x 2 dagligt
- Semaglutid inj. pen - 0,5 mg 0,5 mg på torsdage
- Pantoprazol - 40 mg - 1 x dagligt

- Amlodipin - 10 mg - 1 x dagligt
- Acetylsalicylsyre - 75 mg - 1 x dagligt

Heraf forekom der ni LMRP, i form af én ubehandlet indikation, da der ikke forekom behandling af den uspecificerede lungesygdom og otte LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. De otte lægemidler uden begrundet indikation var følgende; budesonid, dipyridamol, paracetamol, pramipexol, atorvastatin, medroxyprogesteron + estrogen, kaliumklorid, pantoprazol og acetylsalicylsyre.

PMP™-testen kunne anvendes yderligere til identificering af LMRP på baggrund af R's genetiske profil. Resultaterne af PMP™-testen indikerede, at der forekom seks handlingsnødvendige fænotyper, hvilket kan ses i Tabel 14. Den enzymatiske aktivitet af de seks biomarkører var enten reduceret eller forøget, hvilket påvirkede responsen på lægemidler.

Yderligere kan det ses ud fra Tabel 14, at der forekom to DGI'er henholdsvis mellem pantoprazol og CYP2C19 og mellem oxycodon og OPRM1. Den genetiske variation for CYP2C19 blev oversat til ultrahurtig omdanner, hvilket resulterede i en reduceret plasmakoncentration. Ud fra DPWG guidelinen var rekommandationen at øge doseringen med 400% i tilfælde af en *Helicobacter pylori* infektion, samt ved andre indikationer at overveje en dosisøgning på 400% ved manglede respons. Dette var baseret på publicerede, kontrollerede studier af moderat kvalitet, men den kliniske relevans var tvivlsom, da der ikke blev fundet en statistisk signifikant forskel. (76) På trods af dette blev det vurderet, at der forekom ét LMRP, i form af en subterapeutisk dosering af pantoprazol.

Yderligere forekom der én DGI mellem oxycodon og OPRM1, men der forekom ingen guidelines på denne interaktion.

Tabel 14 viser en oversigt over R's genetiske profil ud fra PMP™-testen, hvor biomarkører med handlingsnødvendige genotyper og fænotyper er angivet. Lægemidler er angivet ud for den biomarkør, hvor der forekommer en lægemiddel-geninteraktion.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemidler
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2C19	*17/*17	Ultrahurtig omdanner	Pantoprazol
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	Oxycodon
VKORC1	AA	Lav omdannelse af vitamin K	

+ Medroxyprogesteron + estrogen, kaliumklorid, metformin + sitagliptin, semaglutid, acetylsalicylsyre, ferrofumarat, dipyridamol, budesonid, paracetamol og pramipexol indgår ikke i PMP™-rapporte

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom ni LMRP, i form af én ubehandlet indikation på en uspecifiseret lungesygdom, otte LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation, samt en subterapeutisk dosering af pantoprazol. Den ene af disse identificerede LMRP var direkte knyttet til resultaterne af PMP™-testen. I guidelinen fra DPWG var evidensniveauet af rekommandationen klassificeret som moderat og ifølge rekommandationen skulle doseringen af pantoprazol øges.

4.2.3 Cases baseret på behandling med analgetika

Case S

S var en mand på 55 år, der havde følgende lidelser; smerter fra bevægeapparatet og depression. Hans nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende tre lægemidler:

- Mirtazapin
- Metadon - 7,5 mg - 2 x dagligt
- Duloxetin - 30 mg - 1 x dagligt

S var plaget af en del bivirkninger, der forekom i varierende grad, som følge af lægemiddelbehandlingen af hans smerter:

- forstoppelse
- onde drømme
- søvnforstyrrelser
- glemsomhed
- koncentrationsbesvær

I denne forbindelse blev det vurderet, at der forekom to LMRP, i form af ubehandlede indikationer af bl.a. forstoppelse og søvnforstyrrelser.

PMP™-testen kunne potentielt identificere yderligere LMRP på baggrund af S's genetiske profil. Resultaterne af PMP™-testen indikerede, at der forekom otte handlingsnødvendige fænotyper, hvilket kan ses i Tabel 15. Ud fra den nuværende lægemiddelbehandling blev der identificeret to DGI'er, hvilket kan ses i Tabel 15.

Den genetiske variation af CYP2B6 kunne ikke bestemmes med sikkerhed, men den mest sandsynlige fænotype var middel omdanner eller langsom omdanner, hvoraf der kunne identificeres en DGI med metadon. På nuværende tidspunkt forekom der hverken CPIC- eller DPWG guidelines for denne interaktion.

Yderligere forekom der én DGI mellem mirtazapin og CYP2D6. Ifølge DPWG guidelinen forekom der ingen rekommandation til doseringen. Baseret på publicerede, kontrollerede studier

af moderat kvalitet var der ikke påvist en variation i virkning eller bivirkninger som følge af den genetiske variations effekt på plasmakoncentrationen af mirtazapin. (80)

På baggrund af dette blev der på nuværende tidspunkt ikke identificeret LMRP ud fra lægemiddelbehandlingen og resultaterne af PMP™-testen.

Tabel 15 viser en oversigt over S's genetiske profil ud fra PMP™-testen, hvor biomarkører med handlingsnødvendige genotyper og fænotyper er angivet. Lægemidler er angivet ud for den biomarkør, hvor der forekommer en lægemiddel-geninteraktion.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemidler
CYP2B6	IND/IND *1/*13 = *6/*8	Ubestemmeligt genetisk resultat Den mest sandsynlige fænotype er middel omdanner eller langsom omdanner	Metadon
CYP2C9	*1/*2	Middel eller normal omdanner	
CYP2D6	*1/*2A (3N)	Ultrahurtig omdanner	Mirtazapin
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*1/*2A	Middel omdanner	
IFNL3	TT	Langsom responder	
SLCO1B1	*1/*15 eller *1B/*5	Middel aktivitet	
VKORC1	AA	Lav omdannelse af vitamin K	

+ paracetamol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom minimum to LMRP, i form af ubehandlede indikationer forårsaget af bivirkninger af smertebehandlingen. I dette tilfælde blev de to LMRP ikke direkte knyttet til brugen af PMP™-testen. Baseret på rekommandationen fra DPWG, var DGI'en mellem mirtazapin og CYP2D6 ikke handlingsnødvendig.

Case V

V var en mand på 49 år, der havde smerter fra bevægeapparatet. Hans nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende fire lægemidler:

- Paracetamol - 500 mg 2 x 3 dagligt
- Amitriptylin - 20 mg - 1 x dagligt
- Oxycodon depot - 30 mg - 3 x dagligt
- Dronabinol - 2,6 mg - 2 x dagligt

V oplevede en lang række bivirkninger, som forekom i varierende grad, som følge af lægemiddelbehandlingen af hans smerter:

- forstoppelse
- mundtørhed
- sløvhed
- øget svedtendens
- søvnforstyrrelser
- træthed
- glemsomhed
- koncentrationsbesvær
- nedtrykthed
- vægtøgning
- spændte muskler

Heraf forekom der fire LMRP, i form af fire ubehandlede indikationer, da der ikke forekom behandling af bl.a. forstoppelse, mundtørhed, øget svedtendens og søvnforstyrrelser.

PMP™-testen kan yderligere anvendes til at identificere LMRP på baggrund af V's genetiske profil. Resultaterne af PMP™-testen indikerede, at der forekom fire handlingsnødvendige fænotyper, hvilket kan ses i Tabel 16. Yderligere kan det ud fra Tabel 16 ses, at der blev identificeret to DGI'er mellem CYP2C19 og amitriptylin og mellem OPRM1 og oxycodon.

Den genetiske variation for CYP2C19 blev oversat til fænotypen ultrahurtig omdanner. Ifølge CPIC guidelinen var rekommandationen at overveje et præparatskift til et lægemiddel som ikke blev metaboliseret af CYP2C19. Evidensniveauet af denne rekommandation var valgfri, hvilket indikerede at der ikke var klare beviser for den rigtige handling ved denne genvariation. (81)

Ifølge DPWG guidelinen var der ikke beviser for, at den øgede eksponering for den aktive metabolit nortriptylin resulterede i en nedsat virkning eller øget forekomst af bivirkninger. DPWG konkluderede at denne DGI ikke var handlingsnødvendig. (82)

Yderligere forekom der en DGI mellem oxycodon og OPRM1, men der forekom ingen guidelines på denne interaktion.

Tabel 16 viser en oversigt over V's genetiske profil ud fra PMP™-testen, hvor biomarkører med handlingsnødvendige genotyper og fænotyper er angivet. Lægemidler er angivet ud for den biomarkør, hvor der forekommer en lægemiddel-geninteraktion.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemidler
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2C19	*17/*17	Ultrahurtig omdanner	Amitriptylin
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	Oxycodon

+ Paracetamol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom fire LMRP, i form af ubehandlede indikationer forårsaget af bivirkninger af smertebehandlingen. I dette tilfælde blev de fire LMRP ikke direkte knyttet til brugen af PMP™-testen. Baseret på rekommandationen fra DPWG, var DGI'en mellem amitriptylin og CYP2C19 ikke handlingsnødvendig, hvor guidelinen fra CPIC rekommanderede et præparatskift. Evidensniveauet for CPIC guidelinen var lavt, hvormed der forekom uenighed omkring den korrekte fremgangsmåde baseret på den genetiske variation af CYP2C19.

4.2.4 Kvantificering af data

I Bilag 10.4.4, kan der se en oversigt over de kvantitative data for de inkluderede 20 cases. Det samlede antal lægemidler var 126, hvoraf det gns. antal lægemidler var pr. patient 6,3. Det samlede antal handlingsnødvendige fænotyper var 111, hvoraf det gns. antal var 5,6 pr. patient. Der blev i alt identificeret 20 DGI'er, hvoraf det gns. antal DGI pr. patient var ét. På baggrund af identifikationen af DGI'er, forekom der tre handlingsnødvendige rekommandationer. Der blev identificeret 102 LMRP, hvilket svarede til 5,1 LMRP pr. patient.

5. Diskussion

Formålet med dette speciale var at undersøge, hvordan PGx-tests kan medvirke til optimering af lægemiddelbehandling, samt hvilke faktorer der faciliterer implementeringen af testene på danske apoteker og i almen praksis. Dette blev undersøgt ved udarbejdning af et scoping review indeholdende både publicerede studier og referencer fra grå litteratur. Den praktiske anvendelse af PGx-tests blev undersøgt gennem kvalitativ analyse af de inkluderede 20 cases.

Resultaterne fra scoping reviewet og casestudiet vil blive diskuteret i den første del af diskussionen.

Det teoretiske perspektiv, CFIR (25,27), blev anvendt under specialet til at bl.a. at guide ekstraktionen af data fra den inkluderede litteratur i scoping reviewet. Diskussionen af teoriens anvendelse forekommer i den sidste del af diskussionen.

Yderligere var formålet oprindeligt at undersøge, hvilken opfattelse læger og patienter havde af PGx-tests. Planen var, at dette skulle besvares ved rekruttering af fire patienter, som ved anvendelse af en PMP™-test, skulle genotypebestemmes. Semistrukturerede interviews skulle afholdes med de fire deltagere, samt deres praktiserende læge.

Denne proces blev afbrudt pga. COVID-19; det var dermed ikke muligt at inkludere resultaterne af PGx-testene i casestudiet. Desuden var det ikke muligt at afholde interviews. Processen bag planlægningen af denne metode kan ses under afsnit 7 "Planen før COVID-19" og i Bilag 10.5.

5.1 Resultater fra scoping reviewet og casestudiet

Formålet med scoping reviewet var at undersøge evidensgrundlaget for implementeringen af PGx-tests på apoteker i USA, Canada og Holland. Faciliterende faktorer blev identificeret på baggrund af fem domæner og udvalgte konstruktioner fra CFIR, som udgør den teoretiske ramme for implementeringsvidenskab (26,27,38). Casestudiet undersøgte den praktiske anvendelse af PGx-tests, og hvordan testen kunne medvirke til optimering af patienters lægemiddelbehandling.

Dette afsnit er opdelt i tre dele, hvor den første omhandler diskussion af de hyppigst forekommende faciliterende faktorer for implementeringen af PGx-tests, samt en diskussion af evidensgrundlaget for den publicerede litteratur. I den anden del diskuteres overførbareheden, af de identificerede resultater, til danske apoteker og almen praksis. I den sidste del diskuteres den praktiske anvendelse af PGx-tests til optimering af lægemiddelbehandling.

5.1.1 Facilitatorer for implementeringen af Farmakogenetiske tests

Scoping reviewet identificerede 15 publicerede studier og fem referencer fra grå litteratur, hvoraf fordelingen af litteraturen mellem de inkluderede lande var: USA (n = 11), Canada (n = 6) og Holland (n = 3). På tværs af de tre inkluderede lande blev der identificeret 17 faciliterende faktorer, hvor de hyppigste var: opbakning fra stakeholders, afdækning af et lokalt

behov, tilgængelighed ved point-of-care, identifikation af samarbejdspartnere, samt at interventionen var kompatibel med eksisterende arbejdsprocesser.

Opbakningen fra involverede stakeholders, herunder praktiserende læger, farmaceuter og patienter, var hovedsagelig positiv. Stakeholdernes opfattelse af PGx-tests og anvendelsen i praksis var en vigtig faktor for succesfuld implementering. Størstedelen af læger havde positive holdninger til PGx-testning i praksis (59,65), men de anså evidensen, for den kliniske anvendelse af PGx-tests, for at være mangelfuld (64).

Dette bekræftes i et empirisk studie af Amara et al., hvor paratheden til at anvende PGx-tests blev undersøgt hos 47 praktiserende læger og 375 speciallæger i Québec, Canada (66). Studiet fremhævede, at lægerne har en positiv holdning til PGx-tests, og de opfattede testene som fordelagtige for deres patienter. Samtidigt giver lægerne udtryk for, at de mangler erfaring og kompetencer til at anvende testene i praksis (66). Denne barriere blev ligeledes identificeret i scoping reviewet, og blev betragtet som et lokalt behov. I studierne af Cicali et al. og Dunnenberger et al., blev lægernes manglende kompetencer prioriteret, ved anvendelse forskellige uddannelsesstrategier, hvilket blev identificeret som faciliterende faktorer (34,35).

Yderligere identificerede Amara et al., at lægernes medicinske speciale har en betydning for anvendelsen af PGx-tests, hvoraf det vurderes, at alment praktiserende læger vil benytte testene i mindre grad sammenlignet med andre medicinske specialer. (66)

Scoping reviewet identificerede yderligere positive holdninger af PGx-tests hos størstedelen af patienter, og de oplevede en større tillid til deres lægemiddelbehandling, hvis deres læge havde anvendt PGx-testen som guide under ordinationen (70). Mills et al. rapporterede dog, at patienter havde modstridende holdninger til at modtage ydelser fra farmaceuter i form af PGx-testning (59). Patienterne foretrak, at ydelsen blev udført af en sundhedsudbyder, som de havde tillid til, hvilket i nogle tilfælde ikke inkluderede farmaceuter (59). Dette bekræftes i et studie af Frigon et al., hvor patienter mener, at det burde være deres praktiserende læge, der skal have ansvaret for PGx-testningen. Blandt farmaceuter og de praktiserende læger er der ikke enighed om, hvem der skal have ansvaret for PGx-testningen. (83)

Det var en fælles opfattelse, at farmaceuter manglede viden og kompetencer til at identificere patienter, der kunne få gavn af en genotypeanalyse og handle ud fra

rekommendationer. Desuden manglede farmaceuterne faglige kompetencer til at formidle PGx-testens resultater til stakeholders, herunder patienter og læger (63,64). Disse mangler betragtes som lokale behov, der blev imødekommet ved at tilbyde farmaceuter en omfattende træning inden for PGx og den praktiske anvendelse af PGx-tests (10,60,63,69).

Dette stemmer overens med resultater rapporteret af Frigon et al., der afholdt fokusgruppe-interviews med læger og farmaceuter, hvor de spurgte ind til deres holdninger om behovet for træningen inden for PGx. Der var enighed blandt læger og farmaceuter, at træning inden for PGx burde være integreret i implementeringsprocessen af PGx-tests i klinisk praksis. (83)

Scoping reviewet identificerede, at patienter manglende viden om PGx-tests, og de var uvidende om fordelene ved at få foretaget en genotypeanalyse (12,59,61,84). Patienternes behov blev imødegået ved patientspecifik uddannelse, som havde til formål at støtte patienters forståelse. (55,61)

Uddannelsen af patienter blev anset som patient empowerment, hvilket blev identificeret som en faciliterende faktor i scoping reviewet. Schwartz et al. observerede at uddannelsen af patienter resulterede i at størstedelen samtykkede i at deltage i studiet. Dette indikerer, at denne form for patient empowerment faciliterer patienternes modtagelighed for at få foretaget en PGx-test. (61)

En faciliterende faktor for implementeringen, var tilgængeligheden af PGx-testens resultater på tværs af det pågældende sundhedssystem; ved point-of-care. Patientens genetiske information skulle være tilgængelig hos farmaceuter på apoteker og patientens praktiserende læge. (12,65,66,68,70,85). Tilgængeligheden ved point-of-care var yderligere en afgørende faktor for, hvorledes interventionen kunne inkorporeres i eksisterende arbejdsrutiner. Interventionen havde et større potentiale, hvis tilgængeligheden af patientens genetiske profil og en problemfri inkorporering i eksisterende arbejdsprocesser var prioriteret (48,55,65,66,70,71).

I Holland blev den digitale infrastruktur i særdeleshed anset som en faciliterende faktor på grund af den landsdækkende lægemiddeldatabase, "G-standaard". (71,85). Fra Canada blev der identificeret følgende redskaber til løsninger af problemer med den digitale infrastruktur: TreatGx, der er et medication decision support software fra GenXys (70), Pillcheck™ udviklet af GeneYouIn, forbinder farmaceuter, læger og patienten via en online platform (68), samt

Telus Health® der vil udvikle en grænseflade, hvor farmaceuter og læger kan tilgå patientens PGx-resultater via deres respektive it-systemer (48).

Identificering af samarbejdspartnere og udvikling af et tværfagligt team, blev identificeret som en essentiel del af implementeringen af PGx-tests (10,64,65).

Dette blev ligeledes erfaret i Frigon et al., at kommunikationen mellem sundhedsprofessionelle beskrives som ineffektivt. For at implementere PGx-tests anses dannelsen af et kommunikationsnetværk og et tæt samarbejde mellem de sundhedsprofessionelle for at være essentielt. (83)

5.1.1.1 Kritisk vurdering af evidensgrundlaget

Den kritiske vurdering af den publicerede litteratur var baseret på kvaliteten af studierne anvendte metodologi (46). Formålet med denne vurdering var at undersøge evidensgrundlaget for implementeringen af PGx-tests på apoteker, baseret på studier fra USA (n = 10), Canada (n = 2) og Holland (n = 3). Evidensniveauet blev tildelt fra I - VII, hvor evidensniveau I beskrev den højeste kvalitet, og evidensniveau VII beskrev den laveste kvalitet. (5,47) Det gns. evidensniveau af de 15 publicerede studier var V, hvilket indikerede, at det samlede evidensniveau i scoping reviewet, var af lav kvalitet.

Kun fire af de inkluderede artikler fra USA (n = 10) (52,56,57,64) omhandlede specifikt implementeringen af PGx-tests på apoteker, hvoraf tre af artiklerne blev tildelt evidensniveau VII (52,56,57). Det samlede evidensniveau for artiklerne fra USA var VI, hvoraf det kun var Cicali et al. (54) der udmærkede sig på et højere evidensniveau (II).

Scoping reviewet identificerede to publicerede artikler fra Canada, og begge studier omhandlede implementeringen af PGx-tests på apoteker (10,63). Det samlede evidensniveau var III, hvoraf de to publicerede artikler begge udmærkede sig på evidensniveau III.

Tre af de publicerede artikler stammede fra Holland, hvoraf to specifikt omhandlede implementering af PGx-tests på apoteker (58,71). Det samlede evidensniveau var III, hvoraf én af artiklerne udmærkede sig på et højere evidensniveau (II) (12).

På baggrund af den kritiske vurdering, kan det konkluderes, at der forekom en tendens til at udføre kvalitativ forskning af lavere evidensniveau indenfor implementering af PGx-tests, hvoraf det samlede evidensniveau vil forblive lavt.

Det rapporteres af Wiltshire og Dong og, samt Caudle et al., at det ikke er rationelt at udføre RCT'er til at evaluere den kliniske anvendelighed af PGx-testning. RCT'er er meget tidskrævende og omkostningskrævende for opnå tilstrækkeligt data til at evaluere sundhedsmæssige resultater. (86,87). Desuden argumenterer Caudle et al. for, at RCT'er ikke er det optimale design til at bestemme den kliniske nytteværdi af PGx-testning, da genetiske variationer af klinisk relevans ofte forekommer i en lille procentdel af en befolkning (87).

5.1.2 Farmakogenetiske tests på danske apoteker og i almen praksis

Erfaringer fra Implementeringsstrategier anvendt i USA, Canada og Holland, blev anvendt som inspiration til, hvordan implementeringen af PGx-tests kunne fremmes på apoteker og i almen praksis i Danmark.

PMP™-testen blev tilgængelig for patienter på udvalgte danske apoteker i 2019, og det er farmaceuter der har ansvaret for uddannelsen af patienterne i de genetiske resultater (dannelsesnyhed). Farmaceuterne gennemgik et uddannelsesforløb forud for dette, for at opnå kompetencerne til at fortolke resultaterne inden for PGx, hvilket også blev identificeret som en faciliterende faktor i scoping reviewet (10,60,63,69).

Scoping reviewet identificerede ét publiceret studie og én reference fra grå litteratur, der implementerede PGx-tests på apoteker som en udvidelse af en MTM-service. I begge tilfælde var der fokus på at engagere læger og farmaceuter, samt at optimere samarbejdsforholdet mellem disse to professioner. Fælles for disse to litteraturer, blev der identificeret følgende faciliterende faktorer: kompatibilitet med arbejdsprocesser, identifikation af samarbejdspartnere, tilgængelige ressourcer og god kommunikation mellem stakeholders. (61,65)

Sammenlignes MTM-servicen med eksisterende sundhedsydelser på de danske apoteker, herunder medicingennemgangen, forekommer følgende visse ligheder (88,89):

- I) Omfattende gennemgang af patientens medicin for at identificere, løse og forebygge LMRP.
- II) Sikrer en rationel anvendelse af lægemidler
- III) Optimering af kvaliteten af patientens medicin
- IV) Udveksling af information og samarbejde med patientens praktiserende læge

Det kan dermed konkluderes at der forekommer et stort potentiale for at PGx-tests kan implementeres på danske apoteker, som en udvidelse af den sundhedsfaglige ydelse, medicingennemgangen. Hvilket blev pointeret på Apotekerkonferencen i 2018, da Danmark skal

følge med helt fremme i udviklingen, og det kunne være implementeringen af PGx-tests i en medicingennemgang (90).

En stor del (33,3%) af den identificerede publicerede litteratur foregik i hospitalsregi eller i forbindelse med større medicinske institutioner, hvormed overførbareheden til det danske sundhedssystem blev vurderet som meget lille.

5.1.3 Optimering af lægemiddelbehandling

Resultaterne i casestudiet var begrænsede af, at det ikke var muligt at indsamle supplerende data til resultaterne fra PMP™-testen. På baggrund af dette, var det ikke muligt at indsamle manglende informationer vedrørende patienternes nuværende lægemiddelbehandling, herunder indikationer, styrke og dosering. Desuden var det ukendt, hvorledes der var foretaget ændringer i patienternes lægemiddelbehandling på baggrund af rekommandationer fra PMP™-testen. Dette begrænser de erfaringer, der kan opnås under analysen af de inkluderede 20 cases, samt en vurdering af potentialet til at identificere LMRP og optimere patienters lægemiddelbehandling.

I casestudiet blev der identificeret 102 LMRP i de 20 inkluderede cases, hvoraf 79,4 % af disse LMRP blev karakteriseret som medicin uden begrundet indikation. Begrundelsen for dette var, at der manglede informationer omkring lægemidlernes indikationer og patienternes medicinske lidelser. I gennemsnitligt blev der identificeret 5,1 LMRP pr case.

Fokuseres der udelukkende på LMRP, der var direkte knyttet til PMP™-testens resultater, blev der identificeret 2 LMRP, hvilket svarer til 0,1 LMRP pr. case.

I ICANPIC-studiet blev der identificeret 175 LMRP, hvilket svarer til 1,8 LMRP pr. patient. Heraf blev der identificeret 1,3 LMRP pr. patient baseret på resultaterne af PGx-testen, og 0,6 LMRP blev identificeret gennem den medicinske gennemgang med patienten, og de havde ingen tilknytning til PGx-testen. (10)

Sammenlignet med resultaterne fra ICANPIC, kan det konkluderes, at de identificerede LMRP repræsenterede en overfortolkning. Manglende informationer omkring indikationer af lægemiddelbehandlingen var en begrænsning, hvilket påvirkede resultaterne, da størstedelen af de inkluderede cases (70%) ikke indeholdt indikationer.

5.2 De anvendte metoder

Brugen af de kvalitative metoder, scoping review og casestudie, vil blive gennemgået i de kommende afsnit. Ved udførelse af scoping reviewet blev der dannet et overblik over den eksisterende forskning inden for implementering af PGx-test. Herunder blev der identificeret faciliterende faktorer for de implementeringsstrategier, der blev benyttet i praksis, i USA, Canada og Holland.

Gennem casestudiet blev der opnået praktiske erfaringer med anvendelsen af PGx-tests til identificering af LMRP, baseret på patientens lægemiddelbehandling, indikationer for lægemiddelbehandling, samt DGI'er. I tilfælde af DGI'er, blev der anvendt evidensbaserede rekommandationer til optimering af lægemiddelbehandling.

5.2.1 Scoping review

I scoping reviewet blev der udvalgt tre databaser, PubMed, EMBASE og Scopus, hvori publicerede artikler blev identificeret. Desuden blev grå litteratur identificeret via manuel søgning af 11 hjemmesider. Der blev anvendt flere kilder til at identificere relevant litteratur, for at optimere omfanget af scoping reviewet og inklusionen af relevant litteratur (46).

Ud fra databasesøgningen blev der kun identificeret seks publicerede studier, som blev inkluderet i scoping reviewet. Der forekom flere potentielle årsager til dette problem: I) inklusionskriterierne kunne være en begrænsende faktor, da kun publiceret- og referencer fra grå litteratur fra USA, Canada og Holland blev inkluderet og II) søgestrategien indeholdt fire nøgleord med tilhørende synonymer, hvilket kunne begrænse omfanget af resulterende citationer.

Grundet manglende ressourcer var det ikke muligt at udforme flere søgestrategier med kombinationer af nøgleordene, hvilket kunne have været en løsning på problemet. På grund af det lave udbytte af publicerede studier ($n = 9$) fra databasesøgningen, blev der suppleret med screening af referencer, hvilket identificerede yderligere publiceret litteratur ($n = 4$). Søgning af grå litteratur identificerede fem studier, der ligeledes blev inkluderet i scoping reviewet.

Sammenlignet med systematiske reviews har scoping reviews et bredere fokus, hvormed omfanget af relevant litteratur kan forventes at være mere omfattende. Ifølge Gentles et al. var det derfor ikke muligt at identificere alt relevant litteratur inden for dette specifikke emne. (91) Ifølge Pharm et al. kan det være en udfordring i scoping reviews at opnå den rigtige balance mellem omfanget af litteratursøgning og intensiteten af analysen. I dette

studie, blev der fokuseret på intensiteten af analysen frem for mængden af litteratur, der blev identificeret, hvilket kan have resulteret i selektionsbias. (2)

Der forekom forskellige problematikker under udvælgelsen af litteratur, hvilket resulterede i, at fokus blev ændret undervejs. Oprindeligt var det kun litteratur, der omhandlede implementering af PGx-tests på apoteker og i almen praksis, der skulle inkluderes, men der var meget lidt litteratur at finde. Derefter blev litteratur, der omhandlede implementeringen af PGx-tests på bl.a. hospitaler også inkluderet. På baggrund af dette blev implementeringsstrategierne vurderet med henblik på overførbare til danske apoteker og almen praksis.

En af årsagerne til, at artikler blev ekskluderet af scoping reviewet var baseret på artikeltypen. Metodologiske og teoretiske artikler, herunder special features, review- og perspektiverende artikler, blev ekskluderet da der blev fokuseret på primære forskningsartikler.

Det blev erfaret, at størstedelen af artiklerne omhandlede barrierer frem for faciliterende faktorer, hvilket var udenfor kontekst, derfor blev de ekskluderet. Yderligere var det i nogle tilfælde kompliceret at bestemme, i hvilken del af det pågældende sundhedssystem, som studierne refererede til. I disse tilfælde, blev artiklen ekskluderet fra scoping reviewet.

Det blev erfaret, at USA, Canada og Holland anvendte forskellige betegnelser for "almen praksis", "farmakogenetisk test", "personlig medicin" og "apotek". Det var derfor ikke muligt at identificere generelle begreber, som de inkluderede lande havde til fælles. I databasesøgningen blev der inddraget forskellige synonymer af begreberne, hvilket kunne være en begrænsende faktor.

Begrænsningerne der forekom under den grå litteratursøgning, var identifikation af relevante hjemmesider, samt udformning af søgestrategierne. Søgestrategierne til de enkelte hjemmesider var kun baseret på enkelte begreber, hvilket resulterede i en bred søgning. På baggrund af dette, var referencerne i den grå litteratur ikke inden for kontekst, derfor blev de fleste ekskluderet.

5.2.2 Casestudiet

Diskussionen indeholder en gennemgang af de begrænsninger og problematikker, der forekom i casestudiet, herunder indsamlingen af data og analysen af cases.

Inklusionskriterierne var oprindeligt fokuseret på patienter, der var i behandling med antidepressiva eller en længere række lægemidler. Efterfølgende blev det vurderet, at

inklusionskriterierne var for begrænsende, da størstedelen af de cases, der var tilgængelige fra GeneTelligence og Vanløse Løve Apotek, ikke opfyldte disse kriterier. Dette blev løst ved at udvide inklusionskriterierne til at inkludere de lægemidler og lægemiddelgrupper, der er rapporteret i ICANPIC (10).

En væsentlig begrænsning i dette casestudie var ekstraktion af data fra casene, da den kvalitative indholdsanalyse kun var baseret på resultaterne fra PMP™-testen og patientens lægemiddelbehandling. Størstedelen af cases (85%) manglede enten informationer omkring medicinske tilstande, styrker og/eller dosis, hvilket var en betydelig begrænsning for analysen. De inkluderede cases blev udvalgt på baggrund af convenience sampling, hvilket begrænsede generaliserbarheden, og det er ukendt hvorledes resultaterne var repræsentative. (30)

Den manglende generaliserbarhed kunne øges ved at indsamle data gennem triangulering, hvor der anvendes adskillige metoder eller kilder til dataindsamlingen. I dette tilfælde skulle de indsamlede data fra PMP™-testen suppleres med individuelle interviews med patienterne. (9) Spørgsmål omkring indikationerne for lægemiddelbehandlingen kunne besvares, og der kunne yderligere identificeres LMRP.

Desuden vurderes det, at der blev inkluderet for mange cases i projektet, hvilket resulterede i at intensiteten af analysen blev lavere end hvad der oprindeligt var planlagt (37)

Mængden af data, samt tidsbegrænsningen, havde en afgørende betydning for intensiteten af analysen.

5.2.3 Anvendelsen af Consolidated Framework for Implementation Research

Begrænsningerne ved anvendelsen af CFIR forekom både før og under karakteriseringen af den inkluderede litteratur. Det var ikke alle konstruktioner fra de fem domæner af CFIR, der blev anvendt under karakteriseringen. Udvalgte konstruktioner guidede den kvalitative indholdsanalyse af litteraturen fra scoping reviewet. Udvælgelsen var baseret på hvilke konstruktioner, der blev vurderet til at have en høj indflydelse på implementeringen af PGx-tests. (26)

På trods af dette, var det ikke alle de inkluderede konstruktioner, der kunne besvares under den individuelle analyse af litteraturen. Årsagen til dette var, at der var tale om forskellige typer af litteratur, indeholdende forskellige typer af interventioner og implementeringsstrategier. I dette tilfælde, var det ikke muligt at tilpasse konstruktionerne til litteraturen, da der forekom mange forskellige interventioner frem for kun

én. Det ville have været for kompliceret at identificere en fællesnævner for alle publicerede artikler og referencer fra grå litteratur. (69)

CFIR blev betragtet som et værdifuldt redskab til at guide den kvalitative indholdsanalyse. Teorien har en større anvendelighed, når der kun er tale om en enkelt implementering, da det er muligt at i disse tilfælde at tilføje og tilpasse konstruktionerne.

6. Konklusion

Dette eksplorative projekt er et todelt studie, hvor den ene del indeholder et scoping review og den anden del et multipelt casestudie.

På baggrund af scoping reviewet, kan det konkluderes at læger, patienter og farmaceuter har en positiv holdning til anvendelsen af PGx-tests, dog er der visse forbehold. Lægerne savner evidens for PGx-testens kliniske anvendelighed, og nogle patienter er modstandere af at farmaceuter har ansvaret for PGx-testning. Manglende viden er en barriere hos læger, patienter og farmaceuter, og dette kan forebygges ved at inkorporere uddannelse som en del af implementeringsprocessen. Desuden er der et større potentiale for, at interventionen er succesfuld, hvis læger og farmaceuter uproblematisk kan arbejde med denne i eksisterende arbejdsrutiner.

Kvaliteten af den inkluderede litteratur karakteriseres ud fra evidenshierarkiet, hvor evidensniveau I beskriver den højeste kvalitet, og evidensniveau VII beskriver den laveste kvalitet. Det samlede evidensniveau (V) for den inkluderende litteratur i scoping reviewet karakteriseres som lavt. Der ses en tendens til, at der forekommer store mængder af kvalitativ implementeringsforskning inden for implementering af PGx-tests, hvoraf evidensniveauet er lavt. Overførbarheden, af de identificerede implementeringsstrategier fra scoping reviewet, vurderes på baggrund af forskelle og ligheder mellem det danske sundhedssystem og de respektive sundhedssystemer i USA, Canada og Holland. Den strategi, der vurderes at have den bedste overførbarhed, er implementering af PGx-tests i en farmaceut-ledet MTM service. På baggrund af dette, er det mest realistisk at inkorporere PGx-tests på danske apoteker i en allerede eksisterende sundhedsydelse, såsom medicingennemgangen.

På baggrund af casestudiet kan det konkluderes, at den praktiske anvendelse af PGx-tests til optimering af lægemiddelbehandling kræver, at farmaceuten initierer en dialog og et samarbejde med patienten og dennes praktiserende læge. Det er ikke muligt at opnå et fuldstændigt overblik over patientens helbredsmæssige tilstand samt lægemiddelbehandling, ved udelukkende at gennemgå resultaterne af PMP™-testen. Gennem dialog kan farmaceuten dog identificere LMRP, herunder uhensigtsmæssig ordination af et lægemiddel, bivirkninger og manglende indikation af lægemiddelbehandling.

Det vurderes, at identifikationen af LMRP i de inkluderede 20 cases udgør en overfortolkning, da størstedelen omhandlede medicinering uden begrundet indikation, 14 cases manglede indikationer for lægemiddelbehandlingen. Det var ikke muligt at supplere de indsamlede data fra PMP™-testen med informationer om patienternes nuværende lægemiddelbehandling og indikationer.

Dette eksplorative projekt kan anvendes som et springbræt for fremtidige forskere, herunder specialestuderende til yderligere undersøgelse af den praktiske anvendelse af PGx-tests, ved at inddrage patienter som en aktiv informationskilde.

7. Planen før COVID-19

Dette eksplorative projekt blev i mindre grad påvirket af COVID-19, hvilket resulterede i, at indholdet af specialet måtte omstruktureres. Projektet fik tildelt tre PMP™-tests af GeneTelligence og én PMP™-test af vejleder Lotte Stig Nørgaard. De fire PMP™-tests skulle anvendes til at besvare følgende problemstillinger:

- Hvad er lægens holdning til farmakogenetiske tests, og accepteres rekommandationer til ændringer i lægemiddelbehandling hos de 4 patienter?
- Hvad er patienternes opfattelse af farmakogenetiske tests og holdninger til de rekommandationsforslag til ændringer i deres lægemiddelbehandling som forekommer?

Den kvalitative metode, der skulle anvendes til at besvare problemstillingerne, var individuelle semistrukturerede interviews med læger og patienter. Baggrunden for valget af denne metode var at gennemføre et detaljeret og omfangsrigt interview ved anvendelse af en interviewguide. Interviewguiden blev guidet af de fem domæner i

CFIR, samt de respektive konstruktioner. (30) CFIR skulle desuden have været anvendt til at guide en kvalitativ indholdsanalyse (26). Interviewguiden blev udformet inden COVID-19 lukkede Danmark ned, hvilket satte en stopper for at PMP™-testen kunne analyseres på Statens Serum Institut. Der blev udformet to interviewguides; én til interviewet med lægen og én til interviews med de fire deltagere, hvilket kan ses i Bilag 10.5.5 og 10.5.4.

I samarbejde med Souschef Lars Ølgaard fra Vanløse Løve Apotek, blev de lokale læger identificeret og kontaktet. Der blev udformet et specifikt informationsbrev til læger og et til de kvalificerede deltagere, hvilket kan ses i Bilag 10.5.1 og 10.5.2. Yderligere blev der udformet en samtykkeerklæring til de deltagende patienter, som kan ses i Bilag 10.5.3.

Oprindeligt var planen at inddrage to forskellige læger fra Vanløse og omegn, med det formål at opnå forskellige opfattelser af PGx-tests. På grund af manglende interesse og tilbagemeldinger, blev det besluttet at tilbyde alle fire PMP™-test til den læge, der blev inkluderet i studiet.

Resultater måtte udelukkes, da det først blev muligt for Statens Serum Institut at analysere testene i slutningen af maj 2020, hvormed det ikke var muligt at analysere data og afholde interviews inden specialets afleveringsdatoen.

8. Perspektivering

For at opnå bedre erfaring med, hvordan PGx-tests kan anvendes til optimering af lægemiddelbehandling, opfordres der til at triangulere dataindsamlingen, for at supplere data fra PGx-testen med f.eks. individuelle patientinterviews. Yderligere skal der forekomme implementeringsstudier, der fokuserer på at demonstrere den kliniske anvendelighed af PGx-tests på danske apoteker og i almen praksis.

Et potentielt studiedesign kunne være inspireret af ICANPIC-studiet (10), hvor anvendelsen af PGx-tests på apoteker kunne undersøges ved at inkorporere testningen i en eksisterende sundhedsydelse såsom medicingennemgangen. Studiet skulle designes således, at 50% af deltagerne bliver tilbudt en ordinær medicingennemgang, og de øvrige 50% bliver tilbudt en

medicingennemgang kombineret med PGx-testning. Formålet ville være at identificere LMRP, samt at undersøge hvilken effekt PGx-testen har på identifikationen af disse.

Heraf kan det vurderes, om der forekommer en tendens til et øget antal af identificerede LMRP pr. patient, sammenlignet med kontrolgruppen, der ikke fik foretaget en PGx-testning. Dette studie vil potentielt kunne bidrage til at bekræfte eller afkræfte det kliniske potentiale af PGx-tests for patienters lægemiddelbehandling.

I forlængelse af dette, vil en pilotundersøgelse være favorabel at anvende, og herunder undersøge, hvilke ressourcer farmaceuter og læger har behov for, til at fremme anvendelsen af PGx-tests i praksis.

9. Referencer

1. Genetic Literacy Project. Fighting deadly adverse drug reactions through precision medicine [Internet]. Genetic Literacy Project. 2018 [henvist 19. juni 2020]. [Revisionsdato: 18.04.2018] Tilgængelig hos: <https://geneticliteracyproject.org/2018/04/18/fighting-deadly-adverse-drug-reactions-through-precision-medicine/>
2. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen SA. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. Res Synth Methods. december 2014;5(4):371–85.
3. Andersen JS, Bro F, Søndergaard J, Thomsen JL. Polyfarmaci og almen praksis. Ugeskrift for læger [Internet]. 21. januar 2019 [henvist 19. juni 2020];2019(2). [Revisionsdato: 21.01.2019] Tilgængelig hos: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/polyfarmaci-og-almen-praksis>
4. Wright T. The 6-Step Guide to Strategy Implementation [Internet]. 2018 [henvist 20. juni 2020]. [Revisionsdato: 31.05.2018] Tilgængelig hos: <https://www.executestategy.net/blog/guide-to-strategy-implementation>
5. Lægemiddelstyrelsen - Danish Medicines Agency. Hvordan vurderer man evidens for et lægemiddels effekt [Internet]. Lægemiddelstyrelsen - Danish Medicines Agency. 2020 [henvist 4. juni 2020]. Tilgængelig hos: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/vurdering-af-evidens/>
6. iteration — Den Danske Ordbog [Internet]. Den Danske Ordbog - Moderne dansk sprog. [henvist 20. juni 2020]. Tilgængelig hos: <https://ordnet.dk/ddo/ordbog?query=iteration>
7. Christiansen CW, Gerdes A-MA. Fordele og ulemper ved forbrugergenetik. Ugeskr Læg. 13. marts 2017;179(11):4.
8. Damkier P. Personlig medicin [Internet]. Pro.medicin - Information til sundhedsfaglige. 2018 [henvist 20. juni 2020]. [Revisionsdato: 14.05.2018] Tilgængelig hos: <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318755>
9. Carter N, Bryant-Lukosius D, DiCenso A, Blythe J, Neville AJ. The Use of Triangulation in Qualitative Research. Oncol Nurs Forum. 1. september 2014;41(5):545–7.
10. Papastergiou J, Tolios P, Li W, Li J. The Innovative Canadian Pharmacogenomic Screening Initiative in Community Pharmacy (ICANPIC) study. J Am Pharm Assoc. september 2017;57(5):624–9.

11. Bank PCD, Swen JJ, Guchelaar HJ. Estimated nationwide impact of implementing a preemptive pharmacogenetic panel approach to guide drug prescribing in primary care in The Netherlands. BMC Med. december 2019;17(1):110.
12. van der Wouden C, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung K, Dávila-Fajardo C, Deneer V, m.fl. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Clin Pharmacol Ther. marts 2017;101(3):341–58.
13. Westergaard, Søgaard Nielsen, Jørgensen, Vermehren. Drug Use in Denmark for Drugs Having Pharmacogenomics (PGx) Based Dosing Guidelines from CPIC or DPWG for CYP2D6 and CYP2C19 Drug–Gene Pairs: Perspectives for Introducing PGx Test to Polypharmacy Patients. J Pers Med. 16. januar 2020;10(1):3.
14. Ferreri SP, Greco AJ, Michaels NM, O'Connor SK, Chater RW, Viera AJ, m.fl. Implementation of a pharmacogenomics service in a community pharmacy. J Am Pharm Assoc. marts 2014;54(2):172–80.
15. Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med [Internet]. 2018 [henvist 9. marts 2020];10(4). Tilgængelig hos: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6002921/>
16. GeneTelligence Aps. Personal Medicine Profile [Internet]. Personal Medicine. 2020 [henvist 9. marts 2020]. Tilgængelig hos: <http://genetelligence.eu/>
17. Fisker L. Det er ikke den samme medicin der virker på dig som på din nabo. 2020 jan 20. [præsentation]
18. Christrup L. Genomic Guided Pharmacotherapy: A Pilot Study in Danish Patients Suffering from Chronic Non-Cancer Pain. 2018 nov 18. [Præsentation]
19. Gerdes A-M. Gentest til private kan vildlede [Internet]. Rigshospitalet. 2017 [henvist 19. juni 2020]. [Revisionsdato: 27.04.2017] Tilgængelig hos: <https://www.rigshospitalet.dk/presse-og-nyt/nyheder/nyheder/Sider/2017/april/gentest-til-private-kan-vildlede.aspx>
20. Christrup LL. Hvad er personlig medicin? 2020 mar 6; Dansk Lægemiddel Information.
21. Viuf B. Danmarksnyhed: Gentest i håndkøb på apoteket [Internet]. dbio, Danske Bioanalytikere. 2019 [henvist 19. juni 2020]. [Revisionsdato: 16.01.19] Tilgængelig hos: http://www.dbio.dk/Nyheder/Sider/Gentest-i-haandkob-paa-apoteket-Virker-din-medicin.aspx?utm_source=DbioRssNyheder&utm_medium=cpc&utm_campaign=rss
22. DTU Science Park. Gentest kan bremse fejlmedicinering [Internet]. DTU Science Park. 2018 [henvist 19. juni 2020]. [Revisionsdato: 24.10.2018] Tilgængelig hos: <https://dtuscience-park.dk/nyheder/gentest-kan-bremse-fejlmedicinering/>

23. GeneTelligence. The POCT study, Personal medicine at Danish pharmacies [Internet]. Genetelligence. 2017 [henvist 19. juni 2020]. [Revisionsdato: 22.11.2017] Tilgængelig hos: <http://genetelligence.eu/the-poct-study/>
24. Peters DH, Tran NT, Adam T, Alliance for Health Policy and Systems Research, World Health Organization, redaktører. Implementation research in health: a practical guide. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. 67 s.
25. CFIR Research Team-Center for Clinical Management Research. Consolidated Framework for Implementation Research Constructs [Internet]. 2019 [henvist 3. februar 2020]. Tilgængelig hos: <https://cfirguide.org/wp-content/uploads/2019/08/cfirconstructs.pdf>
26. Breimaier HE, Heckemann B, Halfens RJG, Lohrmann C. The Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR): a useful theoretical framework for guiding and evaluating a guideline implementation process in a hospital-based nursing practice. BMC Nurs. december 2015;14(1):43.
27. Keith RE, Crosson JC, O'Malley AS, Crompt D, Taylor EF. Using the Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR) to produce actionable findings: a rapid-cycle evaluation approach to improving implementation. Implement Sci. december 2017;12(1):15.
28. Cristancho S, Goldszmidt M, Lingard L, Watling C. Qualitative research essentials for medical education. Singapore Med J. december 2018;59(12):622–7.
29. Moser A, Korstjens I. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 1: Introduction. Eur J Gen Pract. 2. oktober 2017;23(1):271–3.
30. Robson C, McCartan K. Real world research, A Resource for Users of Social Research Methods in Applied Settings. Fourth edition. John Wiley & Sons Ltd; 2016. 560 s.19-20, s. 52, s. 80, s. 152, s. 149-154, s. 349-351, s. 280-281, s. 290-291, s. 468-469
31. Graneheim UH, Lindgren B-M, Lundman B. Methodological challenges in qualitative content analysis: A discussion paper. Nurse Educ Today. september 2017;56:29–34.
32. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies: A typology of reviews, *Maria J. Grant & Andrew Booth*. Health Inf Libr J. juni 2009;26(2):91–108.
33. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. BMC Med Res Methodol. december 2018;18(1):143.
34. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews: Int J Evid Based Healthc. september 2015;13(3):141–6.

35. Hyett N, Kenny A, Dickson-Swift V. Methodology or method? A critical review of qualitative case study reports. *Int J Qual Stud Health Well-Being*. januar 2014;9(1):23606.
36. Crowe S, Cresswell K, Robertson A, Huby G, Avery A, Sheikh A. The case study approach. *BMC Med Res Methodol*. december 2011;11(1):100.
37. Gerring J. *Case Study Research: Principles and Practices*. Cambridge University Press; 2006. 265 s. 17, s. 33, s. 21
38. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci*. december 2009;4(1):50.
39. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2. oktober 2018;169(7):467.
40. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation [Internet]. 2019 [henvist 6. marts 2020]. Tilgængelig hos: http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA-ScR-Fillable-Checklist_11Sept2019.pdf
41. Peters MDJ, Godfrey CM, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping reviews, *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual* [Internet]. Joanna Briggs Institute; 2020 [henvist 8. april 2020]. [tilgået 7/7-2020] [Revisionsdato: 2019] Tilgængelig hos: <https://wiki.joannabriggs.org/display/MANUAL/JBI+Reviewer%27s+Manual>
42. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol Theory Pract*. 2005;8(1):19–32.
43. Københavns Universitetsbibliotek, Frederiksberg. Primære og sekundære litteraturkilder [Internet]. Københavns Universitetsbibliotek. Københavns Universitet; 2013 [henvist 20. maj 2020]. [Revisionsdato: 08.11.2013] Tilgængelig hos: https://kub.ku.dk/biblioteker/frederiksberg/vejledninger/kildekritik/primaer_sekundaer_kilder/
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Grey Matters: a practical tool for searching health-related grey literature [Internet]. 2015 [henvist 23. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/grey-matters>
45. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen SA. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synth Methods*. december 2014;5(4):371–85.

46. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* december 2010;5(1):69.
47. Winona State University - Darrell W. Krueger Library. Research Hub: Evidence Based Practice Toolkit: Levels of Evidence [Internet]. Winona State University - Darrell W. Krueger Library. 2020 [hentet 4. juni 2020]. [Revisionsdato: 01.2020] Tilgængelig hos: <https://libguides.winona.edu/c.php?g=11614&p=61582>
48. Papastergiou J, Tolios P, Li W, Li J. The Innovative Canadian Pharmacogenomic Screening Initiative in Community Pharmacy (ICANPIC) study. *J Am Pharm Assoc.* september 2017;57(5):624–9. s. 631-632
49. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-Related Problems: Their Structure and Function. *DICP.* november 1990;24(11):1093–7. s. 631-632
50. PharmGKB. Clinical Guideline Annotations [Internet]. PharmGKB. [hentet 19. juni 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>
51. Mookherji S, LaFond A. Strategies to maximize generalization from multiple case studies: Lessons from the Africa Routine Immunization System Essentials (ARISE) project. :22.
52. Haga SB, Mills R, Moaddeb J. Evaluation of a pharmacogenetic educational toolkit for community pharmacists. *Pharmacogenomics.* september 2016;17(14):1491–502.
53. Bank PCD, Swen JJ, Schaap RD, Klootwijk DB, Baak – Pablo R, Guchelaar H-J. A pilot study of the implementation of pharmacogenomic pharmacist initiated pre-emptive testing in primary care. *Eur J Hum Genet.* oktober 2019;27(10):1532–41.
54. Cicali EJ, Weitzel KW, Elsey AR, Orlando FA, Vinson M, Mosley S, m.fl. Challenges and lessons learned from clinical pharmacogenetic implementation of multiple gene–drug pairs across ambulatory care settings. *Genet Med.* oktober 2019;21(10):2264–74.
55. Dunnenberger HM, Biszewski M, Bell GC, Sereika A, May H, Johnson SG, m.fl. Implementation of a multidisciplinary pharmacogenomics clinic in a community health system. *Am J Health Syst Pharm.* 1. december 2016;73(23):1956–66.
56. O'Connor SK, Ferreri SP, Michaels NM, Greco AJ, Viera AJ, Faruki H, m.fl. Exploratory planning and implementation of a pilot pharmacogenetic program in a community pharmacy. *Pharmacogenomics.* juni 2012;13(8):955–62.
57. O'Connor SK, Ferreri SP, Michaels NM, Chater RW, Viera AJ, Faruki H, m.fl. Making pharmacogenetic testing a reality in a community pharmacy. *J Am Pharm Assoc.* november 2012;52(6):e259–65.

58. van der Wouden CH, Bank PCD, Özokcu K, Swen JJ, Guchelaar H-J. Pharmacist-Initiated Pre-Emptive Pharmacogenetic Panel Testing with Clinical Decision Support in Primary Care: Record of PGx Results and Real-World Impact. *Genes*. juni 2019;10(6):416.
59. Mills R, Haga SB. Clinical delivery of pharmacogenetic testing services: a proposed partnership between genetic counselors and pharmacists. *Pharmacogenomics*. juni 2013;14(8):957–68.
60. Weitzel KW, Aquilante CL, Johnson S, Kisor DF, Empey PE. Educational strategies to enable expansion of pharmacogenomics-based care. *Am J Health Syst Pharm*. 1. december 2016;73(23):1986–98.
61. Schwartz EJ, Turgeon J, Patel J, Patel P, Shah H, Issa AM, m.fl. Implementation of a Standardized Medication Therapy Management Plus Approach within Primary Care. *J Am Board Fam Med*. november 2017;30(6):701–14.
62. O'Donnell PH, Bush A, Spitz J, Danahey K, Saner D, Das S, m.fl. The 1200 Patients Project: Creating a New Medical Model System for Clinical Implementation of Pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. oktober 2012;92(4):446–9.
63. Crown N, Sproule BA, Luke MJ, Piquette-Miller M, McCarthy LM. A Continuing Professional Development Program for Pharmacists Implementing Pharmacogenomics into Practice. *Pharmacy*. 28. marts 2020;8(2):55.
64. Bain KT, Schwartz EJ, Knowlton OV, Knowlton CH, Turgeon J. Implementation of a pharmacist-led pharmacogenomics service for the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PHARM-GENOME-PACE). *J Am Pharm Assoc*. maj 2018;58(3):281-289.e1.
65. Bonner L. Pharmacists' role in pharmacogenomics increasing in an age of precision medicine. *Pharmacy Today*. juli 2016;22(7):40–3.
66. Telus Health. PGt in Canada prepares for lift-of [Internet]. 2018 [henvist 16. april 2020]. Tilgængelig hos: https://plus.telushealth.co/blogs/health-benefits/wp-content/uploads/PGt_Article_EN_FINAL.pdf
67. Journee-Gilissen M, van den Brand J. The G-Standaard: the medicines standard in healthcare [Internet]. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, KNMP (The Royal Dutch Pharmacists Association). [henvist 12. juni 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.knmp.nl/producten/gebruiksrecht-g-standaard/informatie-over-de-g-standaard/the-g-standaard-the-medicines-standard-in-healthcare>
68. GeneYouIn. Pillcheck - Offer patient the peace of mind that they're on the right medications [Internet]. Pillcheck. Ingen revisionsdato [henvist 15. april 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pillcheck.ca/pharmacists/>

69. Canadian Pharmacists Association. Pharmacogenomics for Community Pharmacists [Internet]. Canadian Pharmacists Association. Ingen revisionsdato [henvist 5. maj 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmacists.ca/education-practice-resources/professional-development/pharmacogenomics-for-community-pharmacists/>
70. GenXys - Health Care Systems. Can pharmacogenetics overcome barriers to medication adherence? [Internet]. 2018 [henvist 1. maj 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.genxys.com/content/can-pharmacogenetics-overcome-barriers-medication-adherence/>
71. Bank PCD, Swen JJ, Schaap RD, Klootwijk DB, Baak – Pablo R, Guchelaar H-J. A pilot study of the implementation of pharmacogenomic pharmacist initiated pre-emptive testing in primary care. Eur J Hum Genet. oktober 2019;27(10):1532–41.
72. Karin Bruun Plesner (Dansk SmerteForum). Analgetika [Internet]. Pro.medicin - Information til sundhedsfaglige. 2019 [henvist 11. juni 2020]. Tilgængelig hos: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/226500>
73. Brøsen K, Simonsen U, Dalhoff K. Basal og klinisk farmakologi. 6. udgave. Bd. 1. oplag. FADL's Forlag; 2019. 1220 s. 631-632
74. Region Hovedstaden, praksisinformation. Migræne (N), Basislisten - lægemiddelanbefalinger i Region Hovedstaden [Internet]. Sundhed.dk. 2015 [henvist 11. juni 2020] s. 631-632 Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almenpraksis/laegemidler/basislisten-hovedstaden/migraene/>
75. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Annotation of CPIC Guideline for celecoxib, flurbiprofen, ibuprofen, lornoxicam and CYP2C9 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 13. april 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449957/guidelineAnnotation/PA166191841>
76. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for pantoprazole and CYP2C19 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 1. maj 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450774/guidelineAnnotation/PA166104958> [Revisionsdato: 11.02.2020]
77. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for tramadol and CYP2D6 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 31. maj 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451735/guidelineAnnotation/PA166104959> [Revisionsdato: 11.02.2020]
78. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for carvedilol and CYP2D6 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 17. april 2020]. Tilgængelig hos:

- <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA448817/guidelineAnnotation/PA166104974> [Revisionsdato: 10.02.2020]
79. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for aripiprazol and CYP2D6 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 31. maj 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10026/guidelineAnnotation/PA166104937> [Revisionsdato: 10.02.2020]
80. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for mirtazapine and CYP2D6 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 30. april 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450522/guidelineAnnotation/PA166104967> [Revisionsdato: 11.02.2020]
81. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Annotation of CPIC Guideline for amitriptyline and CYP2C19,CYP2D6 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 4. maj 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA448385/guidelineAnnotation/PA166105006> [Revisionsdato: 21.04.2020]
82. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for amitriptyline and CYP2C19 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 4. maj 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA448385/guidelineAnnotation/PA166184526> [Revisionsdato: 10.02.2020]
83. Frigon M-P, Blackburn M-È, Dubois-Bouchard C, Gagnon A-L, Tardif S, Tremblay K. Pharmacogenetic testing in primary care practice: opinions of physicians, pharmacists and patients. *Pharmacogenomics*. juni 2019;20(8):589–98.
84. Haga SB, Moaddeb J, Mills R, Patel M, Kraus W, Allen LaPointe NM. Incorporation of pharmacogenetic testing into medication therapy management. *Pharmacogenomics*. november 2015;16(17):1931–41.
85. van der Wouden CH, Bank PCD, Özokcu K, Swen JJ, Guchelaar H-J. Pharmacist-Initiated Pre-Emptive Pharmacogenetic Panel Testing with Clinical Decision Support in Primary Care: Record of PGx Results and Real-World Impact. *Genes*. juni 2019;10(6):416.
86. Wiltshire T, Dong OM. Clinical pharmacogenetics: how do we ensure a favorable future for patients? *Pharmacogenomics*. april 2018;19(6):553–562.
87. Caudle KE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Relling MV, Klein TE. Evidence and resources to implement pharmacogenetic knowledge for precision medicine. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. december 2016;73(23):1977–1985.

88. APhA Foundation. Medication Therapy Management (MTM) [Internet]. APhA Foundation. 2013 [henvist 19. juni 2020]. [Revisionsdato: 13.08.2013] Tilgængelig hos: <https://www.aphafoundation.org/medication-therapy-management>
89. Danmarks Apotekerforening. Mere sikkerhed i lægemiddelanvendelsen, Medicingennemgangen [Internet]. [henvist 19. juni 2020]. Tilgængelig hos: https://www.apotekerforeningen.dk/-/media/apotekerforeningen/sundhedsydelser/fakta_medicingennemgang.pdf
90. Engberg KL. Apotekerkonferencen 2018, Faglighed og fremtidens sundhedsydelser. FARMACI. januar 2019;2019(1):28.
91. Gentles SJ, Lokker C, McKibbin KA. Health Information Technology to Facilitate Communication Involving Health Care Providers, Caregivers, and Pediatric Patients: A Scoping Review. J Med Internet Res. 18. juni 2010;12(2):e22.
92. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for lansoprazole and CYP2C19 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 17. april 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450180/guidelineAnnotation/PA166104987> [Revisionsdato: 11.02.2020]
93. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Annotation of CPIC Guideline for citalopram, escitalopram and CYP2C19 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 20. juni 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/combination/PA449015,PA124/guidelineAnnotation/PA166127638> [Revisionsdato: 21.04.2020]
94. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for citalopram and CYP2C19 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 21. april 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449015/guidelineAnnotation/PA166104977> [Revisionsdato: 10.02.2020]
95. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for esomeprazole and CYP2C19 [Internet]. PharmGKB. 2020 [henvist 18. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10075/guidelineAnnotation/PA166104931> [Revisionsdato: 11.02.2020]
96. Pro.medicin - Information til sundhedsfaglige. Lyrica® [Internet]. Pro.medicin - Information til sundhedsfaglige. 2020 [henvist 20. juni 2020]. Tilgængelig hos: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3474#a400> [Revisionsdato: 04.05.2020]

10. Bilag

10.1 Eksempel på et Personlig Medicin Profil™ farmaceutbrev

Kære kunde

Nu foreligger resultatet af din Personlig Medicin Profil, som du fik udført som spyt/blodprøve for at kortlægge variationer i den del af dit arvemateriale (DNA), der har betydning for effekten af medicin - for at sikre at du hurtigere finder den rette behandling i den rette dosis.

Analysen er foretaget på et godkendt og kvalitetskontrolleret laboratorium i København (Statens Serum Institut). Efter analysen er din biologiske prøve blevet destrueret efter de europæiske regler på området for biologisk materiale.

Informationen i PMP-rapporten kan være en god hjælp for dig og din læge og den kliniske farmaceut på apoteket, når I skal finde medicin der passer bedst til dig, med hensyn til de genvariationer netop du har.

Genvariationer som har med medicins omdannelse at gøre ses hos 90% af alle europæere. Følsomhed for medicin er forskellig fra person til person, og derfor er effekten af medicin og forekomsten af bivirkninger også forskellig fra person til person. Når, vi reagerer forskelligt på medicin, skyldes det blandt andet variationer i de dele af arvematerialet (de gener), som påvirker effekten af medicin.

PMP-rapporten indeholder kun oplysninger om de gener og genvariationer, hvor der i dag er solid international videnskabelig dokumentation for sammenhængen mellem genvariation og effekten af medicin.

Når, der fremover kommer ny viden, vil din PMP-rapport automatisk blive opdateret ud fra den oprindelige analyse af din spyt/blod prøve. Skulle der blive fundet helt nye gener - som vi ikke kender i dag og derfor ikke har haft med i analysen på laboratoriet - kan der blive tale om at skulle foretage en ny test. Du får besked herom, når du logger ind på <https://genetelligence.eu>

Ved at underskrive samtykke-erklæringen, har du givet den kliniske farmaceut på det apotek hvor du fik testen udleveret, tilladelse til at se resultaterne af din PMP-test. Ligeledes har du givet lov til at Genetelligence må analysere de gener som har med medicins virkning at gøre og fortolke de kliniske resultater på baggrund af din test.

Du kan også give din læge eller andre sundhedsfaglige tilladelse til at se dit resultat. Dette sker via underskrift på en ny samtykke-erklæring, som kan fås ved henvendelse til info@genetelligence.eu. Om kort tid kan du også bringe dit resultat med dig på din telefon direkte til lægen eller apoteket.

Resultatet af PMP rapporten er skrevet på engelsk og i medicinsk fagsprog. Denne er beregnet til din kliniske farmaceut og din læge.

Nederst i dokumentet er der en kort patient-venlig gennemgang af resultatet af din PMP test - læs den og tag evt. hele brevet med til din læge næste gang du skal have medicin. Du og din læge kan også finde flere detaljerede oplysninger om dine geners betydning for brug af medicin på <https://genetelligence.eu> - her skal du logge ind med din e-mail og dit personlige password.

HUSK: Du må aldrig ændre på eller holde op med at tage medicin uden aftale med din læge.

Dear Pharmacist

Your patient has elected to receive more information about their pharmacogenetic profile. The Personal Medicine Profile™ test has been provided by Genetelligence Denmark and a customized report has been generated outlining current and future considerations for management of medication therapy where applicable.

Background information on the Personal Medicine Profile test:

- The Personal Medicine Profile™ is a pharmacogenetic test that predicts response to 173 medications based on a specific persons genetic variations.
- Genetic testing for these medications is recommended by the US Food and Drug Administration (FDA)/Dutch PGx Working Group/Health Canada
- The Personal Medicine Profile™ follows drug dosage guidelines from the International Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC)/FDA drug monographs/Dutch PGx Working Group Guidelines. See <https://cpicpgx.org>
- For more information about The Personal Medicine Profile™, please see <https://www.genetelligence.eu> or contact us directly with questions at info@genetelligence.eu

Below are some relevant report findings and recommendations for your information and discussion with your patient.

We are providing a pharmacist review of the The Personal Medicine Profile™ results in the context of your patient's Personal Medicine Profile™ and the medical information provided by the patient. It is an overview and should always be used in consultation with the patient and family physician for full treatment perspective.

This letter is for reference purposes only and is intended to be used as a resource. This information does not create a pharmacist-patient relationship and should not be used as a substitute for professional diagnosis and treatment by a doctor.

Customer Genetic Profile

Biomarker	Genotype	Phenotype
CYP2B6	*1/*6	Intermediate metabolizer
IFNL3	TC	Intermediate responder
CYP2C19	*1B/*17	Rapid metabolizer
CYP1A2	*1A/*1A	Normal metabolizer
CYP2C9	*1/*1	Normal metabolizer
CYP3A4	*1/*1	Normal metabolizer
CYP3A5	*3A/*3A	Poor metabolizer

Genetelligence Denmark, Danish Technological University Science Park, Agern Allé 24, DK-2970 Hoersholm

Biomarker	Genotype	Phenotype
DPYD	*1/*9A	Normal metabolizer
SLCO1B1	*1/*1	Normal activity
TPMT	*1/*1	Normal metabolizer
UGT1A1	*1/*1	Normal metabolizer
VKORC1	GG	Normal vitamin K
CYP2D6	IND/IND (2N)	Indeterminate result
OPRM1	GA	Decreased sensitivity to opioids

GYINOV232018 [REDACTED] | 328 | 2.1.2 | 109/173 | CYP1A2:(*1F,*1L) | CYP2D6:[*1/*4=*4M/*10]

Treatment Areas

Medicine	 Use with increased caution - consider alternatives	 Use with caution - more frequent monitoring	 Use as directed - standard precaution
Analgesics	Methadone	Fentanyl Hydromorphone Ketamine Morphine Naloxone Naltrexone	Celecoxib Diclofenac Flurbiprofen Piroxicam
Antibacterial			Telithromycin
Antiemetics			Aprepitant Dronabinol Fosaprepitant
Antifungals		Voriconazole	Itraconazole
Antiviral		Boceprevir Daclatasvir Efavirenz Nevirapine Peginterferon Alpha-2b Simeprevir Telaprevir	Atazanavir Dolutegravir Elbasvir and grazoprevir Fosamprenavir Ledipasvir and sofosbuvir Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir Sofosbuvir Sofosbuvir and velpatasvir
Cardiovascular		Irbesartan	Alirocumab Amlodipine Atorvastatin Cilostazol Clopidogrel Dronedarone Evolocumab Fluvastatin Losartan Lovastatin Pitavastatin Prasugrel Pravastatin Rosuvastatin Sildenafil Simvastatin Tadalafil Ticagrelor Vardenafil

Genetelligence Denmark, Danish Technological University Science Park, Agern Allé 24, DK-2970 Hoersholm

Medicine	 Use with increased caution - consider alternatives	 Use with caution - more frequent monitoring	 Use as directed - standard precaution
Gastroenterology	Pantoprazole	Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole	Rabeprazole
Hematology			Acenocoumarol Apixaban Phenprocoumon Rivaroxaban Warfarin
Immune therapy			Cyclosporine Methotrexate Sirolimus Tacrolimus
Musculoskeletal		Carisoprodol	
Neurology		Brivaracetam Clobazam	Caffeine Fosphenytoin Lacosamide Midazolam Phenytoin Rasagiline Valproic acid / divalproex
Oncology			Belinostat Cabazitaxel Capecitabine Cisplatin Erlotinib Fluorouracil Irinotecan Mercaptopurine Nilotinib Pazopanib Tegafur Thioguanine
Other			Flibanserin

Medicine	 Use with increased caution - consider alternatives	 Use with caution - more frequent monitoring	 Use as directed - standard precaution
Psychiatry	Citalopram Escitalopram	Buprenorphine Bupropion Diazepam Sertraline	Alprazolam Chlorpromazine Clonazepam Eszopiclone Guanfacine Lurasidone Olanzapine Quetiapine Trazodone Zopiclone
Pulmonary			Indacaterol
Rheumatology			Azathioprine Lesinurad

 Unknown
Amitriptyline - Amphetamine - Aripiprazole - Atomoxetine - Brexpiprazole - Carvedilol - Cevimeline - Chlordiazepoxide and amitriptyline - Clomipramine - Clozapine - Codeine - Darifenacin - Desipramine - Deutetrabenazine - Dextromethorphan and quinidine - Dolasetron - Donepezil - Doxepin - Duloxetine - Eliglustat - Fesoterodine - Flecainide - Fluoxetine - Fluoxetine and olanzapine - Fluvoxamine - Galantamine - Gefitinib - Haloperidol - Hydrocodone - Iloperidone - Imipramine - Metoprolol - Mirtazapine - Modafinil - Nebivolol - Nefazodone - Nortriptyline - Ondansetron - Oxycodone - Palonosetron - Paroxetine - Perphenazine - Pimozide - Propafenone - Propranolol - Protriptyline - Quinidine - Ranolazine - Risperidone - Tamoxifen - Tamsulosin - Terbinafine - Tetrabenazine - Thioridazine - Thiothixene - Timolol - Tolterodine - Tramadol and acetaminophen - Trimipramine - Tropisetron - Valbenazine - Venlafaxine - Vortioxetine - Zuclopenthixol

Patient-reported medical conditions:

Hypertension, High blood pressure

Patient-reported medications:

Medication	Dosage
Losartan	12,5mg
Pantoprazol	40mg
Paracetamol	1g

Genetelligence Denmark, Danish Technological University Science Park, Agern Allé 24, DK-2970 Hoersholm

Medication	Dosage
Ibuprofen	400mg
Tramadol	50mg

Considerations for current therapy:

Losartan

Biomarker: CYP2C9 - normal metabolizer

Normal metabolism of Losartan is anticipated, as indicated by normal plasma concentration of the active metabolite, E-3174. Other genetic and clinical factors may influence Losartan metabolism and response.

Pantoprazol

Biomarker: CYP2C19 - Rapid metabolizer

Enhanced pantoprazole clearance may decrease clinical response. For *Helicobacter pylori* eradication, consider increasing drug dose. Consider change of medicine to other PPI

Tramadol

Biomarker: CYP2D6 - Indeterminate result

The genetic profile could not be determined with sufficient degree of certainty. Be alert to signs of side effects or potentially reduced efficacy. Reduced sensitivity to Opioids may lead to resistance to treatment and increases risk of addiction. Use label recommended age- or weight-specific dosing. If no response, consider alternative analgesics such as morphine or a non-opioid drug. Monitor tramadol use for response.

Ibuprofen is metabolised by the liver enzyme CYP2C9, the result of the PMP-test shows that the patient has normal activity of this enzyme and thus normal metabolism is anticipated.

Due to the international lack of significant pharmacogenomic information on gen-drug relation for **Paracetamol** (acetaminophen), these drugs are not included in the PMP-report.

Pharmacogenetic implications for this person within psychiatry:

Biomarker	Function	Summary
-----------	----------	---------

Biomarker	Function	Summary
CYP2C19	Rapid metabolizer	Possible increased metabolism of some SSRIs (citalopram, escitalopram and sertraline) and TCAs (amitriptyline, doxepin, imipramine) resulting in possible subtherapeutic exposure. This may result in decreased efficacy of these agents. Consider using alternate agents not metabolized by CYP2C19. If TCA therapy is indicated, verify CYP2D6 metabolism and consider TCA's not metabolized by CYP2C19, like nortriptyline and desipramine. Possible increased metabolism of several benzodiazepines including clobazam and diazepam which may decrease efficacy. Consider using alternate agents not metabolized by CYP2C19.
CYP3A4	Normal metabolizer	Normal metabolism of clonazepam, guanfacine, trazodone, eszopiclone, zopiclone is anticipated.
CYP2B6	Intermediate metabolizer	Possible decreased metabolism of bupropion to hydroxybupropion, an active metabolite. Suggest to monitor efficacy and tolerability of bupropion.
CYP1A2	Normal metabolizer	Normal response to rasagiline, olanzapine and chlorpromazine is anticipated.
CYP2C9	Normal metabolizer	Normal metabolism of phenytoin, valproic acid and divalproex is anticipated.
CYP3A5	Poor metabolizer	The majority of Caucasians do not express the CYP3A5 enzyme. As such, poor CYP3A5 metabolizers are expected to have a normal clearance of quetiapine, alprazolam and midazolam.
CYP2D6	Indeterminate genetic result	Unknown metabolism of CYP2D6-dependent tricyclic antidepressants, other antidepressants (fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine) and some antipsychotics (aripiprazole, clozapine, haloperidol, zuclopenthixol). Unknown metabolism of amphetamine and donepezil. Be alert to signs of side effects or reduced clinical response.

Pharmacogenetic implications for this person within cardiovascular:

Biomarker	Function	Summary
CYP2C9	Normal metabolizer	Normal metabolism of acenocoumarol and warfarin is anticipated. For starting warfarin and acenocoumarol dose guidance and VKORC1 status refer to full PGx report. Normal metabolism of irbesartan and losartan is also anticipated.
VKORC1	Normal Vitamin K	Normal Vitamin K levels. For starting warfarin and acenocoumarol dose guidance and CYP2C9 status refer to full PGx report.
CYP3A4	Normal metabolizer	Normal drug metabolism for apixaban and rivaroxaban is anticipated. Normal clearance of sildenafil, tadalafil, vardenafil, amlodipine and dronedarone is anticipated.
CYP3A5	Poor metabolizer	The majority Caucasians do not express the CYP3A5 enzyme. As such, poor CYP3A5 metabolizers are expected to have a normal response to cilostazol.
SLCO1B1	Normal activity	Normal response to statins anticipated.
CYP2C19	Rapid metabolizer	Possible increased activation of clopidogrel which may increase platelet inhibition and may lead to increased risk of bleeding complications. Usual doses of clopidogrel can be used however, consider closer monitoring of possible bleeding risks.

Genetelligence Denmark, Danish Technological University Science Park, Agern Allé 24, DK-2970 Hørsholm

Biomarker	Function	Summary
CYP2D6	Indeterminate genetic result	Unknown response to metoprolol, flecainide, propafenone, timolol - be alert to signs of side effects or reduced clinical response.

Pharmacogenetic implications for this person within analgesics:

Biomarker	Function	Summary
CYP2B6	Intermediate metabolizer	Intermediate metabolizers may exhibit higher levels of methadone in their blood than normal. If use of methadone is required in the future, consider starting at low doses of methadone and increasing doses slowly. Reduced ketamine clearance is anticipated, suggest to monitor for increased side effects.
CYP2C19	Rapid metabolizer	Increased drug metabolism of carisoprodol is anticipated, may lead to reduced response. Possible increased metabolism of some SSRIs (citalopram, escitalopram and sertraline) and TCAs (amitriptyline, doxepin, imipramine) resulting in possible subtherapeutic exposure. This may result in decreased efficacy of these agents. Consider using alternate agents not metabolized by CYP2C19. If TCA therapy is indicated, verify CYP2D6 metabolism and consider TCA's not metabolized by CYP2C19, like nortriptyline and desipramine. Possible increased metabolism of all PPIs resulting in subtherapeutic exposure and decreased efficacy. All currently commercialized PPIs are metabolized by CYP2C19. The use of dexlansoprazole with its dual release formulation resulting in two distinct serum concentration peaks may be preferable to other PPIs.
CYP2C9	Normal metabolizer	Normal metabolism of celecoxib, piroxicam and flurbiprofen is anticipated (NSAIDs). Normal clearance of dronabinol and nabilone (synthetic cannabinoids which mimic THC) is anticipated.
CYP3A4	Normal metabolizer	Normal buprenorphine clearance is anticipated. Normal drug clearance of aprepitant and fosaprepitant is anticipated. Co-administration of CYP3A4 inhibitors can increase risk of side effects of all above mentioned drugs and should be avoided if possible.
CYP2D6	Indeterminate genetic result	Unknown metabolism of CYP2D6-dependent SSRIs, SNRIs and TCAs. Be alert to signs of side effects or reduced clinical response. Unknown metabolism of codeine, hydrocodone and oxycodone, suggest alternate analgesics such as morphine, hydromorphone or non-opioid drugs.
OPRM1	Decreased sensitivity to opioids	May experience decreased efficacy of opioids for pain management and require an increased dose of opioids.

Pharmacogenetic implications for future therapy (miscellaneous):

Biomarker	Function	Summary
-----------	----------	---------

Biomarker	Function	Summary
CYP2B6	Intermediate metabolizer	Possible decreased metabolism of bupropion to hydroxybupropion, an active metabolite. Suggest to monitor efficacy and tolerability of bupropion. Intermediate metabolizers may exhibit higher levels of methadone in their blood than normal. If use of methadone is required in the future, consider starting at low doses of methadone and increasing doses slowly. Reduced ketamine clearance is anticipated, suggest to monitor for increased side effects. If antiretroviral therapy is required in the future, avoid use of efavirenz which is metabolized by CYP2B6 as patient may be at increased risk of side effects.
IFNL3	Intermediate responder	Possible reduced response to Hepatitis C regimens including boceprevir and peginterferon. Consider therapy with sofosbuvir if clinically indicated, as therapy is less dependent on genotype.
CYP2C19	Rapid metabolizer	Possible increased metabolism of some SSRIs (citalopram, escitalopram and sertraline) and TCAs (amitriptyline, doxepin, imipramine) resulting in possible subtherapeutic exposure. This may result in decreased efficacy of these agents. Consider using alternate agents not metabolized by CYP2C19. If TCA therapy is indicated, verify CYP2D6 metabolism and consider TCA's not metabolized by CYP2C19, like nortriptyline and desipramine. Possible increased metabolism of several benzodiazepines including clobazam and diazepam which may decrease efficacy. Consider using alternate agents not metabolized by CYP2C19. Possible increased metabolism of all PPIs may result in subtherapeutic exposure and decreased efficacy. All currently commercialized PPIs are metabolized by CYP2C19. The use of dexlansoprazole with its dual release formulation resulting in two distinct serum concentration peaks may be preferable to other PPIs. Possible increased activation of clopidogrel which may increase platelet inhibition and may lead to increased risk of bleeding complications. Usual doses of clopidogrel can be used however, consider closer monitoring of possible bleeding risks. Possible increased metabolism of voriconazole. Consider alternative agent that is not dependent on CYP2C19 metabolism if antifungal therapy is required. Increased drug metabolism of carisoprodol is anticipated, may lead to reduced response.
CYP1A2	Normal metabolizer	Normal response to rasagiline, olanzapine and chlorpromazine is anticipated.
CYP2C9	Normal metabolizer	Normal metabolism of celecoxib, piroxicam and flurbiprofen is anticipated (NSAIDs). Normal metabolism of acenocoumarol and warfarin is anticipated. For starting warfarin and acenocoumarol dose guidance and VKORC1 status refer to full PGx report. Normal clearance of dronabinol and nabilone (synthetic cannabinoids which mimic THC) is anticipated. Normal metabolism of phenytoin, valproic acid and divalproex is anticipated. Normal metabolism of irbesartan and losartan is also anticipated.
VKORC1	Normal Vitamin K	Normal Vitamin K levels. For starting warfarin and acenocoumarol dose guidance and CYP2C9 status refer to full PGx report.

Biomarker	Function	Summary
CYP3A4	Normal metabolizer	Normal drug metabolism for apixaban and rivaroxaban is anticipated. Avoid the concurrent use of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibitors or inducers. If inhibitors are coadministered, consider lowering the dose. Normal clearance of sildenafil, tadalafil, vardenafil and amlodipine is anticipated. Normal clearance of itraconazole and telithromycin is anticipated. Normal dronedarone clearance is anticipated. Normal metabolism of clonazepam, guanfacine, trazodone, eszopiclone, zopiclone is anticipated. Normal clearance of cabazitaxel is anticipated. Normal clearance of fosamprenavir is anticipated. Normal buprenorphine clearance is anticipated. Normal drug clearance of aprepitant and fosaprepitant is anticipated. Co-administration of CYP3A4 inhibitors can increase risk of side effects of all above mentioned drugs and should be avoided if possible.
CYP3A5	Poor metabolizer	The majority Caucasians do not express the CYP3A5 enzyme. As such, poor CYP3A5 metabolizers are expected to have a normal response to quetiapine, cilostazol, alprazolam, midazolam, cyclosporine, sirolimus and tacrolimus.
DPYD	Normal metabolizer	Normal metabolism of tegafur, fluorouracil and other 5-FU compounds is anticipated, suggest standard dosing and regular precautions.
SLCO1B1	Normal activity	Normal response to statins anticipated.
TPMT	Normal metabolizer	Normal metabolism of azathioprine, thioguanine, 6-mercaptopurine, and cisplatin is anticipated; standard dosing and monitoring protocol is recommended.
UGT1A1	Normal metabolizer	Normal UGT1A1 activity. Normal response to certain chemotherapeutic agents including belinostat, erlotinib, irinotecan, nilotinib and pazopanib is anticipated. Normal response to certain antiretrovirals including atazanavir and dolutegravir is anticipated.
CYP2D6	Indeterminate genetic result	The function of the CYP2D6 enzyme is uncertain. Multiple drugs are metabolized by CYP2D6. Codeine, oxycodone, tramadol are activated by CYP2D6 to morphine while other drugs are eliminated by CYP2D6. Examples of drugs or classes of drugs that are metabolised mainly by CYP2D6 include: tricyclic antidepressants, other antidepressants (fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine), some antipsychotics (aripiprazole, clozapine, haloperidol, zuclopenthixol), some betablockers (metoprolol, carvedilol) and some antiarrhythmics (flecainide, propafenone). Be alert to signs of side effects or reduced clinical response.

Resultatet af PMP testen

Losartan, som du tager mod forhøjet blodtryk: Resultatet af PMP testen viser, at du omdanner losartan på normal vis. Du skal dog altid være opmærksom på evt. bivirkninger og/eller manglende effekt.

Pantoprazol, som du tager mod for meget syre i maven: Resultatet af PMP testen viser, at du omdanner pantoprazol hurtigt. Dette kan føre til, at medicinen udskilles hurtigere og der derfor kan være nedsat effekt af pantoprazol. Du skal derfor være opmærksom på evt. bivirkninger og/eller manglende effekt. Skift til et andet produkt mod for meget mavesyre vil være at foretrække.

Tramadol, som du tager mod smerter: PMP testen kunne desværre ikke bestemmes/analyseres. PMP testen
Genetelligence Denmark, Danish Technological University Science Park, Agern Allé 24, DK-2970 Hoersholm

viser dog, at du har nedsat følsomhed overfor tramadol og morfin- og morfinlignende medicin (opioider). Du skal derfor være opmærksom på evt. bivirkninger og/eller manglende effekt.

Der er endnu ikke oplysninger om genernes betydning for effekten af **Paracetamol** og **Ibuprofen**. Dette skyldes at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for sammenhængen mellem genvariationer og medicinens virkning. Hvis dokumentationen kommer i fremtiden, vil den automatisk blive lagt ind i din rapport. Derfor er det en god ide at slå op i din personlige medicin profil, hver gang du skal have ordineret nyt medicin.

Det anbefales, at du sammen med din læge bruger resultaterne af PMP-testen, hvis du i fremtiden skal have ny medicin. *Vær bl.a opmærksom på nogle typer af smertestillende lægemidler og syrenedsættende lægemidler, typer af medicin mod depression, og typer af medicin, som bruges imod virus og infektioner fra virus.* Lægen stiller stadig diagnosen og vælger stadig din medicinske behandling - men kan nu også tage udgangspunkt i evt. genvariationer, så risikoen for bivirkninger eller manglende virkning reduceres.

Hvis din læge ønsker at ordinere et lægemiddel som i dag ikke findes i din rapport, kan han/hun i mange tilfælde slå produktet op på danske www.DLI.dk og se, hvilke enzymer der er ansvarlige for omdannelsen af den behandling der planlægges.

Din læge kan også få direkte adgang til din test, men loven kræver samtykke til, at lægens e-mail må knyttes til rapporten samt dit samtykke til, at lægen må se dit resultat. Du kan sende dette til os på info@genetelligence.eu.

Alternativt kan du få hjælp og vejledning på apoteket, hvor du har købt din test. De har fra starten adgang til din analyse.

Med venlig hilsen - Genetelligence, Personlig Medicin Profil

Generated: TA

QA: LFI

10.2 Eksempel på en side fra en Personlig Medicin Profil™ Rapport

Sample ID: [REDACTED]
Report Date: Nov 12, 2019 08:10 AM



Pantoprazole

FDA Monograph

General Information

Pantoprazole is a proton pump inhibitor. It is used to treat conditions with excessive stomach acid (e.g. erosive esophagitis, Zollinger-Ellison syndrome). It functions by reducing the amount of acid in the stomach. Effective at eradicating the stomach bacteria, *Helicobacter pylori*, which is important for reducing the risk of ulcer recurrence. B

Indications for Genetic Testing

Individuals who are ultrafast metabolizers (CYP2C19) require a substantially higher dose of Pantoprazole for the effective treatment of bacterial infection with *Helicobacter pylori*. The FDA recommends, but does not require, genetic testing prior to initiating treatment with Pantoprazole.

CAUTION: Do not change any medications or dosage prior to consulting your physician or pharmacist. Please note, this report is NOT a prescription.

Recommendations

Enhanced pantoprazole clearance may decrease clinical response. For *Helicobacter pylori* eradication, consider increasing drug dose.

Functional Consequences

Biomarker	Value	Interpretation
CYP2C19	*1B/*17	Rapid metabolizer

Additional Information

Symptomatic response does not preclude the presence of gastric malignancy. Atrophic gastritis has been noted with long-term pantoprazole therapy. Triple therapy for *H. pylori*: there are risks due to the antibiotics; see separate prescribing information for individual antibiotics.

Disclaimer

Additional genetic testing by sequencing might uncover other functional variations you might carry.

Reference: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020988s044lbl.pdf; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412232>,

GYNO/232018
2812.1.2/Personal Medicine Profile Test v2109173173



10.3 Scoping review protokol

Protokollen blev udarbejdet på baggrund af PRISMA-ScR (39) og Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual (41).

Specialestuderende:

Mette Bernth Holmberg, qlh549@alumni.ku.dk

Fadik Eraslan, vdn244@alumni.ku.dk

Københavns Universitet, Pharmaschool

Vejleder:

Lektor, PhD (pharm.) Lotte Stig Nørgaard, Københavns Universitet, Social and Clinical Pharmacy

Reviewspørgsmål:

Hvilke implementationsstrategier har forskere og sundhedsprofessionelle i USA, Canada og Holland anvendt til at facilitere implementeringen af PGx-tests på apoteker og i almen praksis?

Introduktion:

Fokusset er ikke på en bestemt population eller målgruppe, der kigges overordnet på litteratur fra USA, Canada og Holland, som er langt fremme i anvendelsen af de farmakogenetiske tests. Scoping reviewet er ikke begrænset til en bestemt type studie, men primære forskningsartikler foretrækkes frem for sekundær litteratur. Søgningen er begrænset til litteratur skrevet på engelsk og dansk.

Inklusionskriterier:

I samarbejde med en informationsspecialist udarbejdes en liste med nøgleord, som anvendes til at finde engelske synonymer, samt udforme inklusionskriterier og søgestrategi. De identificerede nøgleord og engelske synonymer, kan ses i Tabel 17, nedenfor.

Tabel 17 angiver de identificerede nøgleord, de engelske begreber og synonymer som bliver anvendt under søgningerne af publiceret litteratur og referencer af grå litteratur.

Nøgleord	Engelske begreber og synonymer af nøgleord
Apotek	Community pharmacy, pharmacies, retail pharmacies, Community pharmacy service
Almen praksis	General practice, General medical practice, General medicine
Farmakogenetisk test	Pharmacogenetic test, Pharmacogenomic test, genetic test, genomic medicine, Pharmacogenetic Panel Testing, pharmacogenomic screening, pharmacogenetic screening, pharmacogenomic analysis, pharmacogenetic study, pharmacogenomic study, pharmacogenetic analysis, pharmacogenomics, pharmacogenetics
Personlig medicin	Precision medicine, personalized medicine, individualized medicine, individualized therapy, individualized treatment
Implementering	Implementation, implementation science, integration, interventions

Søgeordet "implementering" bliver ikke anvendt i databasesøgning, da det blev erfaret at antallet af søgeresultater markant blev reduceret.

Tabel 18 angiver inklusionskriterierne for databasesøgning og søgning af referencer fra grå litteratur

Inklusionskriterier	Databasesøgning	Referencer fra grå litteratur
Type af litteratur	Primære forskningsartikler med peer-review foretrækkes frem for sekundær litteratur	Hjemmesider fra USA, Canada og Holland
Begrænsninger	Udgivelsesår: ingen begrænsning Sprog: engelsk og dansk MeSH (PubMed), Emtree (EMBASE) • Alle områder • Alle databaser Scopus • Doc Title, Abstract, Keyword • Alle databaser	Udgivelsesår: ingen begrænsning Sprog: engelsk og dansk Lande: USA, Canada og Holland Adgang til nuværende udgave af dokument
Karakteristik af deltagere	Lande: USA, Canada og Holland Ingen specifik gruppe af deltagere, f.eks. patientgruppe.	Lande: USA, Canada og Holland Ingen specifik gruppe af deltagere, f.eks. patientgruppe.
Koncept	Implementering af PGx-tests Personlig medicin	Implementering af PGx-tests Personlig medicin
Kontekst	På apoteker og/eller almen praksis	På apoteker og/eller almen praksis
Søgeord/søgestrategi	De engelske begreber som står i Tabel 17. Anvendelse af boolske operatorer:	Avanceret Google-søgning 1) Pharmacogenetic* OR Pharmacogenomic* OR Pharmacogenetic test* OR

	Fritekst ord og f.eks. MeSH-termer kombineres med OR og de overordnede begreber kombineres med AND Eksempel: ("Individualized medicine*" OR "Precision Medicine"[Mesh]) AND ("Community pharmacy*" OR "Pharmacy*" OR "Community Pharmacy Services"[Mesh] OR "Pharmacies"[Mesh])	Pharmacogenomic test* AND implementation AND Pharmacy* 2) Pharmacogenomic* OR Precision medicine OR Individualized medicine AND Retail pharmacy* OR Pharmacy* OR Community pharmacy* AND implementation Søgning på specifikke hjemmesider 1) Pharmacogenetic 2) Pharmacogenomic 3) Genetic test
--	--	--

Søgestrategi:

Databasesøgning

Databasesøgningen foregår i de følgende databaser: PubMed, Embase og Scopus.

Strategien bag søgningen i databaserne foregår i tre trin:

Trin: Første screening af citationer foregår ved at gennemlæse titel, abstract og vurdere relevansen i overensstemmelse med reviewspørgsmålet. Studier inkluderes til næste screening, hvis inklusionskriterierne indgår i disse.

Trin: Anden screening foregår ved at læse hele artiklen, og hvis denne er indenfor de rammer, som forekommer i inklusionskriterierne, bliver artiklen inkluderet i scoping reviewet. Opfylder artiklerne ikke kvalifikationskriterierne, bliver disse udelukket af scoping reviewet.

Trin: Referencelisten i de inkluderede studier screenes for yderligere relevante studier.

Komplet søgestrategi - database:

Eksempel af en komplet søgestrategi fra PubMed:

```
(((((("Community pharmacy*" OR "Pharmacy*" OR "Retail pharmacy*" OR "Community pharmacy service*" OR "General medicine*" OR "General medical practice*" OR "General Practice*") OR ("General Practice"[Mesh] OR "Pharmacies"[Mesh] OR "Community Pharmacy Services"[Mesh]))) AND (((("Pharmacogenetics"[Mesh]) OR ("Pharmacogenomic Testing"[Mesh]) OR ("Genetic Testing"[Mesh]))) OR (((("Pharmacogenetic test*" OR "Pharmacogenomic test*" OR "Genetic test*" OR "Genomic medicine" OR "Pharmacogenomic screening*" OR "Pharmacogenetic screening*" OR "Pharmacogenomic analysis*" OR "Pharmacogenetic study*" OR "Pharmacogenomic study*" OR "Pharmacogenetic analysis*" OR
```

"Pharmacogenomics" OR "Pharmacogenetics")))) AND (((("Personalized medicine*" OR "Precision medicine*" OR "Individualized medicine*")) OR "Precision Medicine"[Mesh]))

Referencer fra grå litteratur

Referencer fra grå litteratur er blevet fundet ved manuel søgning af en række af udvalgte hjemmesider, herunder amerikanske, canadiske og hollandske, da de antages at være relevante ifm. reviewspørgsmålet.

Der er udarbejdet to søgestrategier, som kan ses i Tabel 18, og disse anvendes til at søge i alle de udvalgte hjemmesider. Søgeresultaterne screenes ud fra inklusionskriterierne, og kun de første 20 søgeresultater bliver screenet.

Liste over udvalgte hjemmesider:

- Avanceret søgning i Google (https://www.google.com/advanced_search),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<https://www.cadth.ca/>),
- Government of Canada, Health Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>),
- Canadian pharmacists Association (<https://www.pharmacists.ca/>),
- U.S. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/>),
- Agency for Health Research and Quality (<https://www.ahrq.gov/cpi/about/index.html>),
- U.S. Department of Health and Human Services (<https://www.hhs.gov/>),
- American Pharmacists Association (<https://www.pharmacist.com/>),
- Gezondheidsraad (<https://www.gezondheidsraad.nl/>),
- Zorginstituut Nederland (<https://www.zorginstituutnederland.nl/>) og
- Royal Dutch Pharmacists Association (<https://www.knmp.nl/>).

Komplet søgestrategi - referencer fra grå litteratur

Eksempel på en søgestrategi fra en avanceret Google-søgning:

1) Pharmacogenetic* OR Pharmacogenomic* OR Pharmacogenetic test* OR Pharmacogenomic test* AND implementation AND Pharmacy*

2) Pharmacogenomic* OR Precision medicine OR Individualized medicine AND Retail pharmacy* OR Pharmacy* OR Community pharmacy* AND implementation

Udvælgelse af litteratur

Litteratur fra databaser

Efter søgningen i databaserne bliver alle citationer eksporteret til referencehåndteringssoftwaren Mendeley, hvor alle dubletter fjernes. Screening af litteratur fra databaser foregår i tre trin, som er beskrevet ovenfor. Første screening udføres i fællesskab mellem de to forfattere. Er der uenighed om hvorledes en citation skal inkluderes eller ekskluderes, gemmes denne og revurderes til sidst. I anden screening fordeles de fulde artikler mellem forfatterne, og læses igennem på baggrund af inklusionskriterierne. Hver forfatter skriver en meget kort begrundelse for hvorfor/hvorfor ikke artiklen medtages i scoping reviewet. Forfatterne går sammen og ud fra begrundelserne bestemmes der hvilke studier der inkluderes i scoping reviewet.

Kan litteratur ikke skaffes gennem vores adgang gennem Københavns Universitet, bliver disse studier udelukket. Der gøres ikke forsøg på at kontakte forfattere eller tidsskrift for at opnå adgang.

Referencer fra grå litteratur

Det var på forhånd besluttet, at kun de første 20 søgeresultater skulle screenes under de manuelle søgninger af referencer fra grå litteratur. Søgningerne foregik individuelt og vurdering af kvalifikationer var baseret på inklusionskriterierne. Referencer fra grå litteratur, der blev identificeret som relevant, blev importeret i Mendeley. In plenum blev det besluttet, hvilke af disse referencer der skulle inkluderes i scoping reviewet.

Karakterisering og ekstraktion af data

En oversigt over de karakteristika, der blev anvendt under den kvalitative indholdsanalyse til at ekstrahere data fra den publicerede litteratur og referencer fra grå litteratur, kan ses i Tabel 19.

Tabel 19 viser en oversigt over de karakteristika, der blev anvendt under den kvalitative indholdsanalyse til at ekstraheres data.

Publiceret litteratur	Referencer fra grå litteratur
Forfatter(e)	Organisation
Årstal	Årstal
Oprindelse	Oprindelse

Population	Intervention
Metodologi	Relevante informationer
Implementeringsstrategi	
Relevante resultater relateret til interventionen	

Kritisk vurdering

I dette tilfælde vurderes det, at det er nødvendigt at foretage en kritisk vurdering af de inkluderede studiers kvalitet. I særdeleshed for at danne et overblik over omfanget og kvaliteten af forskningen inden for anvendelsen af PGx-test på apoteker og almen praksis i USA, Canada og Holland, samt hvor der er brug for yderligere forskning.

Kvaliteten af de inkluderede studier vurderes på baggrund af de følgende kriterier:

Metodologi, Population, Kildetype

Den kritiske vurdering af de inkluderede studier bliver sammenholdt med evidenshierarkiet, således at de individuelle studier bliver karakteriseret ud fra et evidensniveau. Evidensniveau I tildeles studier af højeste kvalitet, og niveau VII tildeles studier af laveste kvalitet. Beskrivelsen af de forskellige evidensniveauer [\(5,47\)](#):

- evidensniveau I tildeles studier af højeste kvalitet, herunder systematiske reviews og metaanalyser,
- evidensniveau II tildeles studier indeholdende RCT,
- evidensniveau III tildeles til kohortestudier,
- evidensniveau IV tildeles case-kontrolstudier,
- evidensniveau V tildeles tværsnitsstudier,
- evidensniveau VI tildeles case-serier og
- evidensniveau VII tildeles studier af laveste kvalitet, herunder ekspertvurderinger og klinikernes egne erfaringer i praksis.

Den kritiske vurdering af kvaliteten, inkluderer ikke referencer fra den grå litteratur, da disse ikke indeholder en metodologi, hvilket er en del af grundlaget for vurderingen.

Syntetisering ud fra Consolidated Framework for Implementation Research

Kategoriseringen af de identificerede faciliterende faktorer foregår på baggrund af de fem domæner i CFIR; interventionens karakteristika, ydre ramme, indre ramme, karakteristika af

involverede individer som kan påvirke implementeringen og implementeringsprocessen.

Hver af de fem domæner har potentialet til at påvirke implementeringen af en intervention.

Tabel 20 illustrerer de fem domæner i Consolidated Framework for Implementation Research, og de konstruktioner (n = 14), guidede den kvalitative indholdsanalyse.

Konstruktioner	Consolidated Framework for Implementation Research - domæner				
	Interventionskarakteristika	Ydre ramme	Indre ramme	Karakteristika af individer	Processen
	B) styrke og kvalitet af evidens C) relativ fordel D) tilpasningsevne	A) patientens behov og ressourcer D) eksterne politikker og incitamenter	A) strukturelle karakteristika B) netværk og kommunikation D) implementationsklima E) parathed til implementering	A) viden og anskuelser om interventionen B) tro på egen formåen E) andre personlige egenskaber	A) Planlægning B) Engagerende

Ikke alle konstruktioner kunne besvares ud fra den kvalitative indholdsanalyse af alle de individuelle litteraturer. Konstruktioner blev ikke tilpasset til litteraturen, og der blev ikke tilføjet yderligere konstruktioner. Passede en konstruktion ikke ind i en specifik artikel eller reference, forblev besvarelsen af denne blank (N/A).

Præsentation af resultater

Der udarbejdes en tabel, der viser et overblik over de identificerede faciliterende faktorer for den inkluderede litteratur. Herefter kommer der en narrativ beskrivelse af de hyppigst forekommende faciliterende faktorer indenfor hver af de fem domæner i CFIR

10.3.1 Komplet søgestrategi i databaser

Dato for søgning	Database	Søgeord/søgestrategi	Begrænsninger	Antal søgeresultater
25.03.2020	PubMed	((((("Community pharmacy*" OR "Pharmacy*" OR "Retail pharmacy*" OR "Community pharmacy service*" OR "General medicine*" OR "General medical practice*" OR "General Practice*") OR ("General Practice"[Mesh] OR "Pharmacies"[Mesh] OR "Community Pharmacy Services"[Mesh])))) AND (((("Pharmacogenetics"[Mesh]) OR ("Pharmacogenomic Testing"[Mesh]) OR ("Genetic Testing"[Mesh])) OR (((("Pharmacogenetic test*" OR "Pharmacogenomic test*" OR "Genetic test*" OR "Genomic medicine" OR "Pharmacogenomic screening*" OR "Pharmacogenetic screening*" OR "Pharmacogenomic analysis*" OR "Pharmacogenetic study*" OR "Pharmacogenomic study*" OR "Pharmacogenetic analysis*" OR "Pharmacogenomics" OR "Pharmacogenetics")))) AND (((("Personalized medicine*" OR "Precision medicine*" OR "Individualized medicine*")) OR "Precision Medicine"[Mesh]))	Alle områder (All Fields)	665
25.03.2020	EMBASE	((exp pharmacogenetics/ OR exp genetic screening/ OR exp pharmacogenetic testing/ OR exp pharmacogenomics/) OR (("Pharmacogenetic test*" or "Pharmacogenomic test*" or "Genetic test*" or "Genomic medicine*" or "Pharmacogenomic panel testing" or "Pharmacogenomic screening*" or "Pharmacogenetic screening*" or "Pharmacogenomic analysis*" or "Pharmacogenetic analysis*" or "Pharmacogenomic study*" or "Pharmacogenetic study*" or "Pharmacogenomics" or "Pharmacogenetics").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word])) AND ((exp personalized medicine/) OR ("Individualized medicine*" or "Precision medicine*" or "Personalized medicine*" or "Individualized therapy*" or "individualized treatment*").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word])) AND ((exp "pharmacy (shop)"/ OR exp general practice/) OR (("Community pharmacy*" or "Pharmacy*" or "Pharmacies*" or "Retail pharmacy*" or "General practice*" or "Community pharmacy service*" or "General medical practice*" or "General medicine*").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]))	Alle områder (All Fields)	149
25.03.2020	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("Pharmacogenetic test*" OR "Pharmacogenetic testing*" OR "Pharmacogenetic panel testing*" OR "Pharmacogenetic screening*" OR "Pharmacogenetic study*" OR "Pharmacogenetic analysis*" OR "Pharmacogenetic*" OR "Pharmacogenomic	Doc Titel, Abstract, Keyword	126

		test*" OR "Pharmacogenomic testing*" OR "Pharmacogenomic screening*" OR "Pharmacogenomic study*" OR "Pharmacogenomic analysis*" OR "Pharmacogenomic*") AND TITLE-ABS-KEY ("Community pharmacy*" OR "Pharmacy*" OR "Retail pharmacy*" OR "Community pharmacy service*" OR "General practice*" OR "General medical practice*" OR "General medicine*") AND TITLE-ABS-KEY ("Precision medicine*" OR "Individualized medicine*" OR "Personalized medicine*" OR "Individualized treatment*" OR "individualized therapy*"))		
--	--	--	--	--

10.3.2 Komplet søgestrategi af grå litteratur

Avanceret Google-søgning			
Dato 1) 16.04.2020	Søgemaskine https://www.google.com/advanced_search	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic* OR Pharmacogenomic* OR Pharmacogenetic test* OR Pharmacogenomic test* AND implementation AND Pharmacy*	Antal inkluderet 1) 2
2) 15.04.2020	Begrænsninger: Sprog: engelsk Område: Canada De første 20 søgeresultater screenes	2) Pharmacogenomic* OR Precision medicine OR Individualized medicine AND Retail pharmacy* OR Pharmacy* OR Community pharmacy* AND implementation	2) 1
Dato 1) 03.05.2020	Søgemaskine https://www.google.com/advanced_search	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic* OR Pharmacogenomic* OR Pharmacogenetic test* OR Pharmacogenomic test* AND implementation AND Pharmacy*	Antal inkluderet 1) 3
2) 29.04.2020	Begrænsninger: Sprog: engelsk Område: USA De første 20 søgeresultater screenes	2) Pharmacogenomic* OR Precision medicine OR Individualized medicine AND Retail pharmacy* OR Pharmacy* OR Community pharmacy* AND implementation	2) 0
Dato 1) 03.05.2020	Søgemaskine https://www.google.com/advanced_search	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic* OR Pharmacogenomic* OR Pharmacogenetic test* OR Pharmacogenomic test* AND implementation AND Pharmacy*	Antal inkluderet 1) 0
2) 29.04.2020	Begrænsninger: Sprog: engelsk Område: Holland De første 20 søgeresultater screenes	2) Pharmacogenomic* OR Precision medicine OR Individualized medicine AND Retail pharmacy* OR Pharmacy* OR Community pharmacy* AND implementation	2) 0
Søgning på specifikke hjemmesider			
Dato 30.04.2020	Hjemmeside https://www.cadth.ca/	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic	Antal inkluderet 1) 0
	Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	2) Pharmacogenomic	2) 0

Dato 05.05.2020	Hjemmeside https://www.canada.ca/en/health-canada.html Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic 2) Pharmacogenomic	Antal inkluderet 1) 0 2) 0
Dato 05.05.2020	Hjemmeside https://www.pharmacists.ca/ Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic 2) Pharmacogenomic	Antal inkluderet 1) 0 2) 2
Dato 05.05.2020	Hjemmeside https://www.fda.gov/ Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic 2) Pharmacogenomic	Antal inkluderet 1) 0 2) 0
Dato 05.05.2020	Hjemmeside https://www.ahrq.gov/cpi/about/index.html Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic 2) Pharmacogenomic	Antal inkluderet 1) 0 2) 0
Dato 29.04.2020	Hjemmeside https://www.hhs.gov/ Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic 2) Pharmacogenomic	Antal inkluderet 1) 0 2) 0
Dato 29.04.2020	Hjemmeside https://www.pharmacist.com/ Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic 2) Pharmacogenomic 3) Genetic test	Antal inkluderet 1) 0 2) 0 3) 0
Dato 30.04.2020	Hjemmeside https://www.gezondheidsraad.nl/ Begrænsninger Meget bred søgning	Søgestrategi/søgte ord 1) Genetic test	Antal inkluderet 1) 0

	De første 20 søgeresultater screenes		
Dato 29.04.2020	Hjemmeside https://www.zorginstituutnederland.nl/ Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Genetic test	Antal in-kluderet 1) 0
Dato 29.04.2020	Hjemmeside https://www.knmp.nl/ Begrænsninger Meget bred søgning De første 20 søgeresultater screenes	Søgestrategi/søgte ord 1) Pharmacogenetic implementation pharmacy	Antal in-kluderet 1) 0

10.3.3 Oversigt over karakteriseringen af inkluderede studier på baggrund af Consolidated Framework for Implementation Research

Tabel 20 viser en oversigt over den samlede kvalitative indholdsanalyse af de inkluderede (n = 20) literaturer i scoping reviewet, på baggrund af Consolidated Framework for Implementation Research.

CFIR-domæner og konstruktioner	Haga, S. B. et al. (2016) (52) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Farmaceuternes vurdering af PGx-værktøjet: - samlet er de fire ressourcer ikke anvendelig, men individuelt er ressourcerne faciliterende for en bedre farmaceut-patient kommunikation omkring PGx tests. C) Farmaceuterne: det er umuligt at anvende hele PGx-værktøjet i et travlt apoteksmiljø, men i stedet ville de anvende nogle af ressourcerne. D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Patienterne forstår ikke PGx- testens resultater og deres betydning. Denne uddannelsesressource har til formål at støtte farmaceut-patient kommunikation og uddannelse af patienter til bedre forståelse. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) N/A B) N/A D) Farmaceuterne er modtagelige over for implementeringen af et uddannelses PGx-værktøj, som skal medvirke til optimering af servicen på apoteker. Det nuværende PGx-værktøj er ikke helt kompatibelt med farmaceuternes nuværende arbejdsgange på apoteket E) Manglende ressourcer: tid på apoteker, farmaceuters manglende erfaring, uddannelse i PGx og manglende uddannelsesressourcer der kan assistere farmaceuter i at udføre PGx-tests som en service på apoteker.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Farmaceuter med en kortere erfaring finder PGx-værktøjet mere anvendeligt end farmaceuter med længere erfaring. Delte meninger: nogle af farmaceuterne kan se anvendelse for enkelte af ressourcerne i praksis mens andre tildeler meget lidt værdi til interventionen. B) Splittede meninger om deres egen evne til at levere en PGx-test service på apoteker pga. manglende træning og erfaring med PGx-testning. E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Det næste trin i udviklingen af PGx-værktøjet er en revision i overensstemmelse med farmaceuternes feedback. Derefter skal brugen af værktøjet vurderes i praksis på et apotek. B) Inddrager farmaceuter til at evaluere PGx-værktøjet, da det i sidste ende er dem der skal gøre brug af værktøjet i praksis.
CFIR-domæner og konstruktioner	Bank, P. C. D. et al (2019) (53) Oprindelse: Holland
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Patienternes holdning til PGx-testning initieret på apoteker synes at være positiv. I praksis: 255 ud af 462 kontaktede patienter vil ikke deltage i studiet. C) Kun i 18 % af tilfældene anvender de sundhedsprofessionelle PGx-tests ud af de 1864 mulige patienter. Inklusionsprocessen var alt for kompleks og tidskrævende sammenlignet med rutinemæssige arbejdsgange. D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Der forekommer en del barrierer for patienterne: Inklusionskriterierne og tilmeldingsprocessen er for kompleks. 642 ud af 1114 patienter bliver aldrig kontaktet. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) Veludviklet digital infrastruktur: DPWG guidelines er integreret landsdækkende i CDS gennem "G-standaarden". Pop-up advarsler er tilgængelige på apoteker ved udlevering af medicin.

	B) laboratoriet sender resultaterne til rette vedkommende og anmoder at resultaterne bliver registreret elektronisk D) Implementationsklima: 1) stor kapacitet til at implementere pga. den veludviklede digitale infrastruktur i det hollandske sundhedssystem, 2) Inklusionskriterierne er meget specifikke (mulig selection bias på provider level), 3) Stor tidsinvestering fra farmaceuter pga. processen bag screening af patienter og 4) manglende finansiel kompensering af farmaceuter E) Det kræver at de sundheds- professionelle bliver finansielt kompenseret og der bliver sat tid af til PGx-tests. IT-systemer og CDS er klar til implementeringen.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Både patienter og farmaceuter har en positiv holdning til PGx-tests på apoteker. Farmaceuter opnår erfaring med PGx-tests undervejs i studiet. B) De deltagende farmaceuter beskrives som ambitiøse. Farmaceuterne screener patienterne og skal anvende deres faglighed til at vurdere om de er kvalificerede. E) Arbejdsmæssigt har farmaceuterne begrænset kapacitet til screening af patienter, da dette ligger oveni deres sædvanlige arbejdsopgaver og de bliver ikke finansielt kompenseret for deres store tidsinvestering.
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Farmaceuternes og patienternes behov er i mindre grad taget med i overvejselsen under planlægningen. Det er en meget begrænset patientpopulation der undersøges pga. inklusionskriterierne (selection bias). Inklusionsprocessen besværliggør farmaceuternes arbejde, fordi den er så kompleks og tager meget lang tid. Projektet blev planlagt så det afspejlede naturlige rammer på apoteket, og gav farmaceuter og læger mulighed for at få erfaring med individualisering af farmakoterapi deres egen praksis. B) N/A
CFIR-domæner og konstruktioner	Cicali, E. J. et al. (2019) (54) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Tre ud af fire af voksen-studierne: Lægerne ser ventetiden på resultaterne, som et problem. De ved ikke hvornår, de skal bruge resultaterne. Resultater i lav adherence. I studierne med børn er både læger og patienter villige til at vente, og adherence er meget høj. C) I et af studierne bliver de farmakogenetiske resultater både værdsat af patienter og læger, og de bliver vurderet som anvendelige. D) Forskellige uddannelsesstrategier bliver afprøvet for at forbedre lægernes manglende viden omkring PGx.
Ydre ramme (A & D)	A) Brede inklusionskriterier tillod læger at tilmelde de patienter, som de ville have testet. Prøveindsamlingen hos børnene er en barriere. Den invasive blodprøvetagning resulterer i en lavere inklusion af børn, sammenlignet spytprøven hvor alle siger ja til deltagelse. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) UF Health PMP har indgået et samarbejde med medicinske institutioner i Florida. B) Løbende feedback via e-mail om udfordringer. Løsninger findes i fællesskab. Studierne er alle styret af en forskningskoordinator. D) Syv læger deltager i en post-studie telekonference som indeholder feedback og problemløsning. Lægerne får (CME) credits for deltagelse i uddannelse, men der er stadig lille deltagelse. Yderligere mulighed for egen genotypebestemmelse. E) Lægerne vil gerne have hjælp til identifikation af passende patienter via et elektronisk beslutningsværktøj. En del ressourcer bliver anvendt til uddannelse af læger. Optimalt at patienter har adgang til uddannelsesmateriale før og efter testen.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Det er udfordrende for nogle af lægerne at identificere de patienter, der har brug for en PGx-test. Det er forventet at lægerne har manglende viden om PGx, hvilket bliver imødekommet gennem flere uddannelsesstrategier. Det er essentielt at patienter modtager uddannelse for at kunne håndtere deres forventninger til resultaterne fra PGx-testen. B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen	A) Det er en sammenligning af måledata som fremgår af tre af implementeringer. Feedback fra stakeholders omhandlende udfordringer, erfaringer og succeser anvendes til at udarbejde en liste i konsensus. De seks

(A & B)	pragmatiske studier randomiserer deltagerne i to arme, hvor den ene er kontrolgruppen og den anden gruppe bliver genotype-bestemt. Det er planlagt på forhånd at lægerne skal modtage uddannelse for at imødekomme den forventede manglende viden omkring farmakogenetik. B) Studierne har hver en forskningskoordinator som sørger for at implementeringen bliver udført som planlagt og leverer feedback.
CFIR-domæner og konstruktioner	Dunnenberger, H. D. et al. (2016) (55) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Ideen til klinikken opstod pga. efterspørgsel fra patienter og sundhedspersonale. Fælles interesse for PGx-testning. C) Fokus før implementering: implementering støtteværktøjer til kliniske beslutninger (CDS tools), hvilket tager meget lang tid. Patienter og personale vil have adgang til hurtig hjælp, hvormed den nye intervention anses som fordelagtig sammenlignet med tidligere interventioner. D) Forskellige uddannelsesstrategier bliver afprøvet for at forbedre lægernes manglende viden omkring PGx.
Ydre ramme (A & D)	A) Stor prioritering af patienternes behov: 1) den nye PGx-klinik er oprettet for at imødegå behov fra bl.a. patienter, 2) fri adgang til PGx-klinikken for alle patienter, 3) valg af et tredjeparts laboratorium, som ofte hjælper med at overkomme problemer med forsikringselskaber og 4) de to besøg på klinikken har til formål at give patienten den nødvendige information omkring testen og de farmakogenomiske resultater. Henvissningsprocessen bliver lavet om da den var en barriere for patienternes brug af PGx-klinikken. D) I begyndelsen blev der reklameret for klinikken via nyhedsbreve til patienter, intranet blogs posteringer og mund-til-mund → en meget blid åbning
Indre ramme (A, B, D & E)	A) Northshore University HealthSystem farmakogenomiske klinik drives af et team af en medicinsk genetiker, en farmaceut, en sygeplejerske og genetiske rådgivere. Klinikken er stadig under udvikling og udvidelse. D) Det sundhedsfaglige personale efterspørger ændringer, da hurtig hjælp til genetiske tests er nødvendigt. Rammerne for den farmakogenomiske klinik eksisterer allerede. Det var et spørgsmål om at finde de hovedsagelige elementer, som programmet skal udgøre. E) Der bliver udviklet en guide med otte spørgsmål, som skal optimere indsamlingen af information om medicin og familiehistorik. Uddannelse af sundhedsfagligt personale er en essentiel del af det farmakogenomiske program. Ressourcerne er sparsomme til dette.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Både patienter og sundhedspersonale har stor tillid til klinikken og lægger stor værdi i denne. For at bl.a. lægers kliniske anvendelse af klinikken skal forbedres med hyppigere patienthenvisninger, er der behov for fokuseret uddannelse. Der er et behov for PGx-uddannelsesressourcer. B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Udviklingen af klinikken blev udført i adskillige trin: 1) Litteraturreview - andre institutioners implementeringsstrategier, 2) Identifikation af de nødvendige elementer, 3) beslutte hvilke patienter der skal testes, 4) vælge mellem reaktiv vs. forebyggende PGx, 5) bestemme fokus af testningen og 6) beslutte om testningen skulle foregå in-house eller på et tredjeparts laboratorium. Undervejs i processen måtte henvissningsprocessen ændres, da den var en barriere for patienterne. B) Involvering af et team, der skal være de første til at drive PGx-klinikken.
CFIR-domæner og konstruktioner	O'Connor, S. K. et al. (2012) (56,57) Oprindelse: USA

Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Højtuddannede patienter og de er generelt meget åbne over for farmaceut-leverede interventioner til deres medicinske behandling. C) N/A D) Den etablerede proces bag interventionen er en der kan integreres ind i apotekspraksis og kan tilpasses til andre områder af praksis eller andre apoteker
Ydre ramme (A & D)	A) Alle patienter som henter Clopidogrel på apoteket bliver screenet for kvalifikation. Patienterne får mulighed for at stille spørgsmål til CPP'en. Servicen som udføres af to CPP'er på apoteket bliver faktureret til patientens forsikringsselskab. Patienter som ikke er forsikret eller hvor forsikringen ikke dækker, bliver ikke givet en regning. Prøveindsamlingen er meget belejlig for patienten. D) Forsikringsselskaber anerkender ikke farmaceuter som behandlingsyder (health care provider). Ifølge regulativer i North Carolina kan farmaceuter fungere som en forlængelse af en sundhedsudbyder, CPP. En autoriseret læge skal føre tilsyn med CPP'en, for at denne kan bestille PGx-tests og modtage resultaterne. For at sprede den lokale synlighed af servicen, udarbejder apoteket en pressemeddelelse
Indre ramme (A, B, D & E)	A) Kerr Drug, Inc., er en regional apotekskæde. Introduktionen af klinisk farmaceutiske services blev introduceret på apoteket i Chapel Hill i 2000, og apoteket tilbyder en lang række af kliniske services. Meget modent til at udvide med en PGx-test service. B) Kommunikationen mellem CPP og læge foregår via fax eller telefon, da It-systemerne er ikke kompatible. Der er etableret klare linjer for kommunikation og dokumentation. CPP'en sikrer at lægen tager stilling til re-kommandationerne og at resultaterne bliver integreret i EPJ'en hos lægen. D) Apoteket beskrives som at have det rette implementeringsklima til denne intervention, og servicen passer ind i de nuværende arbejdsrutiner på apoteket. E) Apoteket er udstyret med plads til testning og rådgivning af patienter i adskillige private rum. De to CPP'er modtager træning i PGx. CPP'erne har adgang til litteratur og ekspertise under fortolkningen af PGx-testen gennem partnerskabet med Eshelman School of Pharmacy. Institutionen medvirkede desuden til at udvikle en protokol for PGx-testningen.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Farmaceuterne på apoteket er fortrolige med mange forskellige innovative kliniske services, så PGx-test servicen er en naturlig udvidelse. Apoteket er en del af en lokal apotekskæde som er kendt for at tilbyde innovative kliniske services, og patienterne forventer disse. B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) En pilottestning af et pilot PGx program på apotek. En protokol er udarbejdet og fundamentet for studiet er at etablere aftaler med forskningssamarbejdspartnere, herunder et laboratorium, et universitet, en regional apotekskæde og et faktureringselskab. B) Engagement af et team, der skal være de første brugere af interventionen: studiet inddrager et apotek med stor erfaring i kliniske services, hvor to CPP'er står for den PGx-servicen, under tilsyn af en autoriseret læge. Alle samarbejdspartnere spiller vigtig rolle. Hver samarbejdspartner bidrager med vigtige ressourcer, ekspertise og erfaringer.
CFIR-domæner og konstruktioner	van der Wouden, C. H. et al. (2019) (7) Oprindelse: Holland
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Pilotstudiet bliver initieret gennem farmaceuterne. Manglende kendskab hos lægerne til IP3-pilotstudiet før de modtog rapporten med patientens PGx-testresultater. Stor opbakning fra læger i form af registrering af PGx-resultaterne i EPJ'erne. Mangel på evidens der demonstrerer den kliniske anvendelighed af panel PGx-tests. C) 97% af patienterne anvender resultaterne fra deres panel PGx-test ved mindst en ny ordination inden for den 2,5-årig opfølgningsperiode. D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Facilitatorer: 1) PGx-test panel muliggør genbrug af resultater i fremtiden, 2) undgå forsinkelser i lægemiddelbehandling,

	3) det er billigere på sigt for patienten og resultaterne af PGx-testpanelet er tilgængeligt både hos apotek og læge. D) I Holland er DPWG guidelines inkorporeret ind i et nationalt CDS system (CDSS), som kaldes "G-standaard", hvilket muliggør at farmaceuter og praktiserende læger har adgang til relevante kliniske rekommandationer ved point-of-care.
Indre ramme (A, B, D & E)	A) Patienter registreres hos en praktiserende læge og et apotek, hvor der begge steder oprettes hver deres respektive EPJ. B) Ved en DGI kontakter farmaceuten lægen før interventioner guidet af DPWG guidelines kan anvendes. Prøverne bliver sendt til PGx Laboratory i Leiden University Medical Center og rapporten sendes retur til den praktiserende læge og apoteket via mail og/eller fax. D) Lægerne er mindre modtagelige over for interventionen end farmaceuterne. Farmaceuterne er de førende kandidater til at håndtere anmodningen og registrering af resultater af PGx-tests, samt anvendelsen af PGx-guidelines. E) Den digitale infrastruktur er en facilitator for implementeringen af panel PGx-test i den primære sundhedssektor i Holland.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) N/A B) N/A E) Under opfølgningsperioden besøgte IP3-forskerne de deltagende apoteker flere gange, hvilket utilsigtet kan have påvirket farmaceuternes motivation til at registrere PGx-resultater. Både farmaceuter og praktiserende læger har kompetencerne til at registrere PGx-testresultaterne som kontraindikationer i deres respektive EPJ'er.
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Et sideløbende studie til IP3 pilotstudiet. Patienterne er delt ind i tre grupper til sammenligning og analyse-ring. Registrering af PGx-resultater er en dobbelt-kontrol som minimerer risikoen for at en DGI overses eller mangler. Undersøger hvorledes der er opbygget lokal kapacitet, dvs. om patienterne anvender PGx-testresultaterne, samt om læger og farmaceuter har registreret resultaterne i deres respektive EPJ'er. Forskerne fra IP3 studiet besøger de deltagende apoteker flere gange. B) Farmaceuter på apoteker nær Leiden, Holland, bliver inviteret til at deltage i projektet. De praktiserende læger er uden for pilotstudiets rammer, da disse ikke deltager i screeningen af patienterne.
CFIR-domæner og konstruktioner	Paperstergiou, J. et al. (2017) (48) Oprindelse: Canada
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Lægerne har tiltro til PGx-testens resultater. Interventionerne til patientens lægemiddelbehandling bliver i højere grad blev accepteret, hvis de er baseret på PGx-testen. C) De praktiserende læger lader til at velkomne rekommandationer og mange virker begejstrede for at kunne diskutere resultaterne med farmaceuterne. Ingen af de praktiserende læger afviser uforbeholdent PGx rekommandationerne. D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Farmaceuten screener patienterne ud fra: 1) tilbagemeldinger fra patienter om manglende virkning, 2) bivirkninger eller 3) anvendelse af PGx-testen som guide til initiering af lægemiddelbehandling. Farmaceuterne gennemgår PGx-testresultaterne med patienterne: 1) LMRP identificeres, 2) interventioner sendes til patientens læge og 3) patienten modtager en kopi af resultaterne. D) Health Canada har udviklet en ramme til frivillig indberetning af PGx data med henblik på udvikling af lægemidler. American Society of Health-System Pharmacists har offentliggjort en holdningserklæring omhandlende farmaceutens rolle i klinisk PGx. Farmaceuten opfordres til at gå i spidsen.
Indre ramme (A, B, D & E)	A) De to travle byapoteker ledes under brandet Shoppers Drug Mart, og er lokaliseret i Toronto, Ontario. B) Kommunikationen mellem patient og farmaceut er meget vigtig. Brugen af PGx-tesen forbedrer identifikationen af LMRP. D) Ingen ændringer i apotekets arbejde blev foretaget for at kunne give plads til studieprotokollen.

	Apoteksfarmaceuterne har den tiltro og kapacitet der skal til for succesfuld at implementere PGx- screening services i praksis. Farmaceuterne er i stand til at identificere patienter, som vil få gavn af testen, samt at anvende testresultaterne til optimering af lægemiddelbehandling. E) Begge byapoteker er parate til implementeringen, da de har tilstrækkeligt med personale til både at kunne håndtere udlevering af medicin og kliniske services. Geneyouin stiller PGx-testene til rådighed for apotekerne omkostningsfrit
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Farmaceuterne fra de to byapoteker, der deltager i studiet, modtager en omfattende træning i PGx. Farmaceuterne skal facilitere frivillig tilmelding af patienter, blandt dem som de anser ville få gavn af screeningen. B) N/A E) Gennem træningen modtager farmaceuterne den nødvendige træning til at opnå kompetencerne til at triagere patienter og vurdere PGx rekommandationer. Desuden opnår farmaceuterne erfaring omkring implementering af PGx på apoteker
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Pilottestning af implementeringen af en personlig medicin service på apoteker. Studiet opbygger lokal kapacitet ved at farmaceuter og læger får praktiske erfaringer med PGx-testen. B) Tilgængeligheden af kommercielle PGx-tests gennem Pillcheck, Biogeniq og Genexys, samt farmaceuternes ekspertise gør denne profession ideelt egnet som champions for udbredelsen af denne nye teknologi.
CFIR-domæner og konstruktioner	Mills, R. et al. (2013) (59) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Genetiske rådgivere vurderer at den høje efterspørgsel af PGx kan medføre til mangel på praktiserende genetiske rådgivere. Dette kan resultere i, at ikke alle patienter kan få en konsultation hos en genetisk rådgiver efter at have foretaget en PGx-test. C) N/A D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Rådgivning af patienter før PGx-testningen er med til at bemyndige patienterne gennem uddannelse til autonomt at tage beslutninger. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) N/A B) Samarbejdet mellem genetiske rådgivere og farmaceuter kræver en infrastruktur for at fremme effektiv levering af PGx-test. D) Både genetiske rådgivere og farmaceuter er modtagelige over for interventionen samt det indbyrdes samarbejde. E) Brugen af farmaceut-genetisk rådgiver-modellen er begrænset indtil der forekommer større evidens for PGx-test brug i praksis: - det kræver meget tid i forberedelse og der er mangel på genetiske rådgivere.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Patienter ønsker at PGx-testen skal håndteres og udføres af en pålidelig udbyder. Dette gælder ikke farmaceuter, da patienternes ikke har tillid til at farmaceuterne har de nødvendige kompetencer. Patienterne ønsker information om PGx-testen, og at resultaterne formidles på en forståelig måde. B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) N/A B) Engagering af et team af farmaceuter og genetiske rådgivere. Opbygning af lokal kapacitet, ved træning på tværs af professioner, for at give farmaceuter og genetiske rådgivere kompetencer inden for begge professioner.
CFIR-domæner og konstruktioner	Weitzel, K. W. et al. (2016) (60) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika	B) N/A

(B, C & D)	C) Farmaceutstuderende mener, at inddragelsen af PGx i farmaceutuddannelsen vil give muligheden for en bedre forståelse inden for PGx og anvendelsen af PGx-tests. Heraf vurderer de, at de vil kunne have evnen til at kunne uddanne patienter i PGx og kunne anvende det i klinisk praksis. D) Inddragelsen af PGx i farmaceutuddannelsen kan tilpasses for at imødekomme lokale behov.
Ydre ramme (A & D)	A) Udvikling af farmaceutuddannelsen, således at farmaceuterne opnår de kompetencer der skal til for at anvende PGx-tests i praksis. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) CAPE - Center for videreudvikling af farmaceutuddannelsen (The Center for the Advancement of Pharmacy Education) B) Kommunikationen mellem underviser og studerende anses som meget vigtig, da integration af PGx i online kurser, vil resultere i et lavere undervisningsudbytte. D) Både farmaceutstuderende og undervisere har vist modtageligt for inkludering af PGx som en del af uddannelsen. E) Manglende undervisningsekspertise inden for PGx i farmaceutuddannelsen er en hindring
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) De farmaceutstuderende er positive over for inkludering af PGx i deres uddannelse. B) De føler sig bedre udrustet at anvende PGx-tests i praksis, hvis det er en del af deres uddannelse. E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) N/A B) Der er dannet et undervisningssamarbejde mellem undervisere
CFIR-domæner og konstruktioner	Schwartz, E. J. et al. (2017) (61) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Et kort informationsmøde med patienter: 1) reducerer bekymringer og 2) øger deres tillid til PGx-testen. C) Implementeringen af MTM Plus service i klinisk praksis vil støtte samarbejdet mellem farmaceuter og læger og identificere yderligere LMRP baseret på PGx-resultater. D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Informationsmøde afholdes for patienter omhandlende PGx, samt fordele og risici forbundet med PGx-testning. Dette har øget modtageligheden for at deltage i forskningen. Barrierer: 1) patienterne skal være Medicare-modtager, 2) være ordineret syv eller flere lægemidler og 3) deres læge skal specielt henvise den til forskningsfarmaceuten. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) To klinikker i den primære sundhedssektor med hver tre læger, en sygeplejerske, to lægeassistenter, en oversygeplejerske og tre medicinske assistenter. Desuden er der tilknyttet en forskningsfarmaceut til de to klinikker i forbindelse med dette studie. B) Forskningsfarmaceuten kommunikerer PGx-resultaterne til patienterne og identificerer LMRP, samt rekommandationer til løsninger af disse. Rekommandationer gennemgås af to farmaceuter med ekspertise i MTM, PGx og geriatrisk farmakoterapi inden de deles med lægen. D) N/A E) Klinikkerne er parate til implementeringen, bl.a. pga. tilgængelige ressourcer som erfarent personale.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Forskningsfarmaceuten er under uddannelse under studiet, så to farmaceuter med ekspertise i MTM, PGx og geriatrisk farmakoterapi gennemgår konsultationerne med patienterne.
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Pilottestning af et farmaceut-drevet MTM service på to klinikker i den primære sundhedssektor. Opbygning af lokal kapacitet, hvor forskningsfarmaceuten fik erfaring i fortolkning af PGx-resultater, anvendelse af CDSS og overlevering af rekommandationer til læger.

	B) Engagering af et multidisciplinært team på to klinikker i den almene praksis med to lokalisationer i New Jersey.
CFIR-domæner og konstruktioner	van der Wouden, C. et al. (2017) (12) Oprindelse: Lande i EU, herunder Holland
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) N/A C) Det forventes, at implementeringen af PGx i klinisk praksis vil reducere forekomsten af LMRP og bivirkninger fra 2,8-4% op til 30 % D) Patienternes PGx-resultater vil være tilgængelig mellem sundhedssektorer og sundhedspersonale via Safety-code kort, som indeholder deres personlige QR strejkode og DPWG guidelines.
Ydre ramme (A & D)	A) Uddannelse for patienter for at informere omkring PGx og få afklaret mulige bekymringer og spørgsmål ved implementering af PGx i klinisk praksis. Udformning af en Safety-code kort for hver enkelte patient som har foretaget en PGx test, for at gøre det tilgængeligt for både farmaceuter og læger. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) U-PGx Consortium er et etableret netværk af europæiske eksperter, der vil fremme den kliniske implementation af PGx i patientbehandling. B) Udvikling af en e-learning platform for farmaceuter, læger og andre sundhedsprofessionelle for at udveksle viden og råd omkring PGx tværs gennem deltagende lande. D) Læger og farmaceuter er modtagelige over for implementeringen af PGx i klinisk praksis. E) Manglende retningslinjer for en række lægemidler i DPWG formindsker fordelene af PGx for patienter i behandling med de lægemidler.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Farmaceuter og læger er ikke fortrolige med PGx-tests og den praktiske anvendelse af disse. Udvikling af e-learning platformen på tværs af deltagende lande, muliggør udbredelsen af viden omkring PGx blandt læger og farmaceuter. B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) PREPARE-studiet har til formål at undersøge indvirkningen af implementation af PGx-guidet ordination. Studiet består af to blokke på hver 18 måneder. I de første 18 måneder implementeres enten PGx-guidet ordination eller standardbehandling. I den næste blok på 18 måneder vil landene bytte om og implementere den modsatte strategi. B) Engagering af et team som består af kliniske institutioner i syv europæiske lande.
CFIR-domæner og konstruktioner	O'Donnell, P. H. et al. (2012) (62) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) De 12 læger der er inkluderet i studiet er "tidlige adopter" af PGx-tests. Hypotesen er, at både patienter og læger er meget ivrige efter at kunne anvende genetiske informationer til at træffe beslutninger under ordination af lægemidler. C) Den vigtigste fordel ved et PGx-test panel er, at de kan genbruges hele levetiden. Den webbaserede GPS portal leverer hurtig, patient-specifik og klinisk anvendelige data om PGx. Et PGx-testpanel reducerer marginalomkostningerne som forekommer ved andre typer genotypebestemmelser. D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Resultaterne af PGx-testpanelet er tilgængeligt ved point-of-care hos lægen. Et PGx-testpanel er valgt i stedet for sekvensering af hele genomet, da dette kan føre til uønsket forudsigelse af fremtidige sygdomme, der anvendes til diskrimination. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) N/A B) N/A

	D) Det monitoreres hvorledes lægerne gør brug af GPS under patientkonsultationer, for at opnå viden omkring PGx. E) N/A
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Læger har en manglende viden omkring PGx-test, hvilket resulterer i en meget lav anvendelse af testene i praksis.
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Pilottestning af det nye medicinske modelsystem (GPS) i klinisk praksis. Et randomiseret studie er næste skridt for at kunne demonstrere hvordan ordination af lægemidler baseret på genotyper, vil have indvirkning på de kliniske resultater.
CFIR-domæner og konstruktioner	Crown, N. et al. (2020) (63) Oprindelse: Canada
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Ifølge resultaterne fra spørgeskemaerne mener farmaceuterne at deres viden og kompetencer bliver markant forbedret efter træningsprogrammet. C) Farmaceuternes interesse for CPD-programmet overskred forventningerne. PGx CPD-programmet forøger de 21 farmaceuters viden, kompetencer, parathed og evne til at implementere PGx services i deres praksis. D) N/A
Ydre ramme (A & D)	A) Farmaceuterne trænes i at give en bedre feedback til patienter Patienter der bliver inkluderet i studiet: 1) ny ordination eller skift til nyt antidepressiva eller antipsykotika, 2) mange virkning eller 3) mange bivirkninger til antidepressiva eller antipsykotika. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) Farmaceuter fra Ontario, der praktiserede i den primære sundhedssektor, var kvalificerede til at deltage i PRIME. B) N/A D) Farmaceuter er modtagelige over for implementeringen af farmakogenetisk test i praksis. E) CPD træningsprogrammet skal give farmaceuterne de nødvendige kompetencer til at levere PGx-test servicen i praksis.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Farmaceuterne giver udtryk for, at de har problemer med at identificere de passende patienter til PGx-testning. B) Nogle af farmaceuterne har ikke troen på egne evner til at fortolke PGx-testen og mangler viden omkring guidelines. E) Nogle farmaceuter har manglende tillid til deres egen kompetence til at screene patienter til PGx-test.
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Opbygning af lokal kapacitet ved kompetenceudvikling hos farmaceuter i form af praktisk anvendelse af PGx-test. De to faser: 1) udvikling, levering og evaluering af PGx CPD programmet og 2) undersøge farmaceuternes erfaring med implementering af et farmaceut-ledet PGx-test service i den primære sundhedssektor. B) Engagering af farmaceuter til at deltage i CPD programmet.
CFIR-domæner og konstruktioner	Bain, K. T. et al. (2018) (64) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) De fleste læger udtrykker positive holdninger til PGx, dog mener de, at der er brug for mere evidens på anvendeligheden af PGx i praksis. C) N/A D) Sundhedssystemet beskrives som delvist integreret og det understøttes af CDSS. Både praktiserende læger og farmaceuter har adgang til det centraliserede apotekssystem. Resultater fra PGx-testen og konsultationer kan registreres og inkorporeres på en IT-plattform, hvor de kan anvendes i klinisk praksis og ved point-of-care.

	Det var et problem at udveksle sundhedsinformationer, da systemerne var inkompatible. Dokumentering af PGx-resultater og konsultationer i de medicinske EPJ'er hos PACE var en udfordring. Farmaceuterne hjælper PACE-lægerne med at tage medicinske beslutninger på baggrund af PGx-tests ved at undervise dem i genernes rolle i lægemiddelmetabolisme og lægemiddelrespons. Yderligere undervises PACE-lægerne i at kunne identificere patienter som potentielt har handlingsnødvendige lægemiddel-genpar.
Ydre ramme (A & D)	A) Patienter bliver ikke flyttet frem og tilbage mellem egen læge og farmaceuten, da det hele bliver sendt til lægen og derfor foregår kommunikationen udelukkende med lægen. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) PACE er et Medicare/Medicaid program som tilbyder forskellige services til ældre borgere, der har brug for pleje, men ikke er bosiddende på et plejehjem. Størstedelen af PACE-organisationer samarbejder med et apotek, der udleverer medicinen. B) Rapporter med PGx-resultater og fortolkninger udført af farmaceuter bliver sendt via en sikret e-mail til lægen. Heraf forekommer der ikke kontakt mellem farmaceuter og patienter, da det hele foregår mellem lægen og patienten. D) Både farmaceuter og læger er modtagelige over for integreringen af PGx i praksis. E) De fleste apoteker har ikke adgang til EPJ'er i deres kliniske praksis.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Få læger viser positiv interesse for integrering af PGx i praksis, mens størstedelen mener, at der mangler evidens bag anvendeligheden af PGx i praksis. B) Farmaceuter giver udtryk for manglende viden og kompetencer inden for fortolkning af PGx testresultater. E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Pilottestning af implementeringen af et farmaceut-ledet PGx service for PACE. Opbygning af lokal kapacitet hos farmaceuter i form af erfaring indenfor ledelse af PGx-test servicen, fortolkning af PGx-testens resultater, samt viderebringe rekommandationerne til lægen. B) Engagering af farmaceuter og læger tilknyttet PACE.
CFIR-domæner og konstruktioner	GenXys (2018) (70) Oprindelse: Canada
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Patienterne føler sig trygge ved deres lægemiddelbehandling efter at have foretaget en PGx-test C) Lægerne opnår en bedre indsigt i doseringen af patienternes lægemidler efter en PGx-test. Tilgængeligheden af patientens genetiske profil og medicinpriser ved point-of-care forbedrer læge-patient dialogen. D) Alment praktiserende læger og farmaceuter vurderer TreatGx som værende nemt at implementere i deres arbejdsprocesser. Det er et værdifuldt værktøj til at modvirke uhensigtsmæssig ordination.
Ydre ramme (A & D)	A) Skræddersyning af den individuelle patients lægemiddelbehandling er med til at adressere patienternes bekymringer og det kan medvirke til en bedre adherence. Bedre dialog med læger om medicinomkostninger, samt virkningen og sikkerheden af lægemidler. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) TreatGx skal implementeres i praksis hos farmaceuter og læger. B) N/A D) Farmaceuter og praktiserende læger er modtagelige over for implementeringen, da TreatGx er tilpasset til deres arbejdsgange og muliggør at patienten er i centrum. E) N/A
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Patienterne har en positiv holdning til brugen af PGx-tests som lægernes supplerende informationskilde i deres lægemiddelbehandling. Læger og farmaceuter tillægger TreatGx en masse værdi, da de havde erfaring med, at det var brugbart til at forhindre uhensigtsmæssige ordinationer. B) N/A E) Beslutningsværktøjer vil gøre det muligt for læger at inkorporere PGx-test resultater med andre faktorer, såsom nyrefunktion, ved point-of-care.
Implementerings-	A) N/A

processen (A & B)	B) Læger og farmaceuter er målgruppen for anvendelsen af TreatGx
CFIR-domæner og konstruktioner	Pillcheck 2020 (68) Oprindelse: Canada
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) En patient i behandling for depression og angst, giver udtryk for at lægemiddelordination guidet af en PGx-test, markant har forbedret resultatet af behandlingen. C) En Pillcheck kunde ville ønske at dette havde været en mulighed ved den første ordination. D) Pillcheck er tilpasset miljøet på apoteker. Det eneste der er nødvendigt for anvendelsen, er en adgang til den online Pillcheck platform.
Ydre ramme (A & D)	A) Pillcheck medvirker til at patienter hurtigere kommer i behandling med det rigtige lægemiddel og dosering. Mindre risiko for bivirkninger. Prisen for en Pillcheck test er \$499 (3340,21 DKK), men der er muligheder for at få dækket udgifterne. Alle kan få gavn af Pillcheck på et tidspunkt igennem deres liv. D) N/A
Indre ramme (A, B, D & E)	A) Pillcheck er en PGx service som har til formål at støtte lægers beslutninger om patienters lægemiddelbehandling. Pillcheck skal implementeres i den primære sundhedssystem og anvendes af læger og farmaceuter. B) Kommunikationen mellem farmaceut og læge foregår over den online Pillcheck platform, hvor PGx-rapporten og fortolkningen vil være tilgængelig. Det er en forbindelse mellem patient, farmaceut og læge, hvor delingen af information er afhængig af patientens samtykke. D) N/A E) N/A
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Gennem et udsagn fra en bruger af Pillcheck, kan det ses at der er en positiv holdning til denne service og at resultaterne er brugbare. B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Pillcheck er udarbejdet i samarbejde med eksperter, herunder farmaceuter, og det er med det travle apotek i tankerne. B) Engagering af læger og farmaceuter til at anvende Pillcheck servicen.
CFIR-domæner og konstruktioner	TELUS Health® (2018) (66) Oprindelse: Canada
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) N/A C) N/A D) Telus Health® vil udvikle en sikker grænseflade, der gør det muligt for lægerne og farmaceuterne at få adgang til PGx-resultaterne via deres respektive elektroniske systemer. Dette vil indgå som en del af deres nuværende arbejdsgang.
Ydre ramme (A & D)	A) Målet er at alle skal have råd til en PGx-test. Patienten vil opleve en uproblematisk overgang fra læge til apotek, da PGx-testresultaterne vil være tilgængelige ved point-of-care. D) Pilotprojektet er delvist finansieret af de offentlige myndigheder i Canada.
Indre ramme (A, B, D & E)	A) N/A B) N/A D) Grænsefladen bliver udviklet således at farmaceuter og læger med lethed kan få adgang til patientens PGx-testresultater via deres it-systemer, og det vil fungere som en naturlig del af deres eksisterende arbejdsrutiner. Rapporten vil være nem at fortolke og via farvekoder vil det indikeres når det er nødvendigt at foretage en ændring i patientens medicinering. E) N/A
Karakteristika af individer	A) N/A B) N/A

(A, B & E)	E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Telus Health® indgår som en samarbejdspartner i et stort, multi-sektorielt pilotprojekt. Pilotprojektet er en del af det nyligt etablerede Digital Technology Supercluster, der har til formål at maksimere anvendelsen af teknologi inden for bl.a. præcision inden for sundhed. Resultaterne af pilotstudiet vil guide beslutninger om finansiering fra offentlige og private betalere. B) Pilotstudiet vil engagere farmaceuter og læger
CFIR-domæner og konstruktioner	PharmacyToday (2016) (65) Oprindelse: USA
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) Læger har positive holdninger til PGx-testning og efterspørger derfor kliniske fagfolk til deres team, som skal bidrage til fortolkningen af PGx-test resultater. Lægerne henviser sine patienter til apoteket for at få lavet PGx-testen. C) N/A D) Det farmaceut-ledet PGx- og MTM-program på Rx Clinic Pharmacy (Charlotte North Carolina) er tilpasset miljøet og patientens PGx-test resultater vil være tilgængelig ved point-of-care.
Ydre ramme (A & D)	A) Der afholdes en konsultation på apoteket, hvor patienten får præsenteret PGx-resultaterne og de tilhørende rekommandationer for den nuværende lægemiddelbehandling. PGx-rapporten vil være tilgængelig for patienten over en online portal. MTM udføres kun på de patienter, der betaler for det D) Der arbejdes på at opnå tilbagebetaling/tilskud til selve PGx-testen, hvilket kræver den rette infrastruktur.
Indre ramme (A, B, D & E)	A) Det farmaceut-ledede PGx-test og MTM-program er implementeret på Rx Clinic Pharmacy i North Carolina. B) Farmaceuterne har etableret aftaler om samarbejde med de lokale læger, som ofte henviser deres patienter til apoteket for at få lavet en PGx-test. Lægerne ved, at farmaceuterne koordinerer rekommandationerne med dem, herunder en vejledning til fortolkning og anvendelsen af resultaterne. Farmaceuterne giver patienterne feedback om PGx-testresultaterne på apoteket. D) Lægerne er modtagelige over for implementeringen af det farmaceut-ledet PGx og MTM-program på apoteket, samt samarbejdet med de to farmaceuter. E) Der er mangel på godtgørelse for selve PGx-testen og den tid farmaceuten bruger.
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) Det er en fordel, at det er farmaceuter, der står for gennemgangen af PGx-testresultater med patienterne, udtaler en farmaceut. Resultaterne kan være meget komplicerede, og farmaceuter er i stand til at forklare detaljerne samt at svare på patientens spørgsmål. Desuden kan farmaceuter rangere fundene, så der reageres på de vigtigste først. B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Det farmaceut-ledet PGx- og MTM-program er udviklet af to farmaceuter på Rx Clinic Pharmacy i North Carolina og er blevet implementeret succesfuldt i praksis. B) Implementeringen af PGx og MTM i praksis, vil engagere både farmaceuter, læger og MD Labs.
CFIR-domæner og konstruktioner	Canadian Pharmacists Association (2020) (69) Oprindelse: Canada
Interventionens karakteristika (B, C & D)	B) N/A C) N/A D) Det er et online kursus, som canadiske farmaceuter kan tilmelde sig til.
Ydre ramme (A & D)	A) Farmaceuterne bliver trænet i forskellige strategier til uddannelse af patienter, så de forstår betydningen af PGx-testens resultater. D) Uddannelsesprogrammet er udviklet i samarbejde med Pharmacy Association of Nova Scotia (PANS), som er den "go to" organisation der fremmer apotekspraksisen i Nova Scotia (provins i det østlige Canada).

Indre ramme (A, B, D & E)	A) Canadian Pharmacists Association udbyder dette online kursus til farmaceuter i Canada for at udvikle deres kompetencer inden for viden og praktisk anvendelse af PGx. B) N/A D) Farmaceuterne der deltager i online kurset bliver akkrediteret af Canadian Pharmacists Association med 6 CEU'er (continuing education units). E) N/A
Karakteristika af individer (A, B & E)	A) N/A B) N/A E) N/A
Implementeringsprocessen (A & B)	A) Uddannelse af farmaceuter indenfor PGx skaber nye kompetencer og lokal kapacitet, der kan fremme implementeringen af PGx-test på canadiske apoteker. B) Dette træningsprogram er kun udbudt til farmaceuter, da det er to farmaceutforeninger, der står bag tilbuddet.

10.4 Case analyse

Alle de cases som ikke indgår i resultatafsnit, fremgår af de kommende bilag.

10.4.1 Oversigt over de inkluderede cases

Tabel 21 viser en oversigt over alle de tilgængelige cases, herunder om der har været adgang til et farmaceutbrev, om personen tager medicin, samt om denne har registreret nogle medicinske tilstande. De cases der er markeret med rødt, repræsenterer dem der er ekskluderet fra analysen.

Case	Oprindelse	Adgang til farmaceutbrev	Tager personen medicin	Medicinsk tilstand angivet
A	GeneTelligence	Ja	Ja	Ja
B	GeneTelligence	Ja	Ja	Ja
C	GeneTelligence	Ja	Ja	Ja
D	GeneTelligence	Ja	Ja	Ja*
E	GeneTelligence	Ja	Ja	Nej
F	GeneTelligence	Ja	Ja	Nej
G	Vanløse Løve Apotek	Ja	Nej	Nej
H	Vanløse Løve Apotek	Ja	Nej	Nej
I	Vanløse Løve Apotek	Ja	Ja	Nej
J	Vanløse Løve Apotek	Ja	Ja	Nej
K	Vanløse Løve Apotek	Ja	Ja	Nej
L	Vanløse Løve Apotek	Ja	Ja	Nej
M	Vanløse Løve Apotek	Ja	Ja	Nej
N	GeneTelligence	Nej	Nej	Nej
O	GeneTelligence	Nej	Ja*	Ja
P	GeneTelligence	Nej	Ja	Ja*
Q	GeneTelligence	Nej	Ja*	Ja*
R	GeneTelligence	Ja	Ja	Ja*
S**	ABILITY-2 på Aleris-Hamlet, Ringsted	Nej	Ja*	Ja
T**	ABILITY-2 på Aleris-Hamlet, Ringsted	Nej	Ja*	Ja
U**	ABILITY-2 på Aleris-Hamlet, Ringsted	Nej	Ja*	Ja
V	ABILITY-2 på Aleris-Hamlet, Ringsted	Nej	Ja	Ja
W**	ABILITY-2 på Aleris-Hamlet, Ringsted	Nej	Ja	Ja

+Mangelfulde oplysninger

++ Der er kun taget udgangspunkt i patienternes smertebehandling

10.4.2 Den samlede genetiske profil for de inkluderede cases

Case B

Tabel 22 viser en oversigt over B's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper.

Biomarkør	Genotype	Fænotype
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner
CYP2C19	*1/*1B	Normal omdanner
CYP2C9	*1/*3	Middel omdanner
CYP2D6	*2A/*41 (2N)	Normal omdanner
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner
CYP3A5	*1A/*3A	Middel omdanner
DPYD	*1/*6	Normal omdanner
IFNL3	TC	Middel responder
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider
SLCO1B1	*1/*1B	Normal aktivitet
UGT1A1	*60/*60	Normal omdanner
VKORC1	GA	Nedsat omdannelse af vitamin K
TPMT	*1/*1	Normal omdanner

Case D

Tabel 23 viser en oversigt over D's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper.

Biomarkør	Genotype	Fænotype
-----------	----------	----------

CYP1A2	*1A/*1A	Normal omdanner
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner
CYP2C19	*1B/*17	Hurtig omdanner
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner
CYP2D6	IND/IND (2N) *1/*4 = *4M/*10	Ubestemmeligt genetisk resultat Den mest sandsynlige fænotype er middel omdanner
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner
DPYD	*1/*9A	Normal omdanner
IFNL3	TC	Middel responder
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioidder
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet
UGT1A1	*1/*1	Normal omdanner
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K
TPMT	*1/*1	Normal omdanner

Case E

Tabel 24 viser en oversigt over E's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper.

Biomarkør	Genotype	Fænotype
-----------	----------	----------

CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner
CYP2C19	*1B/*1B	Normal omdanner
CYP2C9	*2/*8	Langsom eller middel omdanner
CYP2D6	*2A/*5 (1N)	Middel omdanner
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner
CYP3A5	*1/*3A	Middel omdanner
DPYD	IND/IND [*1/IND;*5/IND;*6/IND;*9A/IND]	Ubestemmelig genetisk resultat
IFNL3	TC	Middel responder
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider
SLCO1B1	*1/*1B	Normal aktivitet
UGT1A1	*60/*60	Normal omdanner
VKORC1	GA	Nedsat omdannelse af vitamin K
TPMT	*1/*1	Normal omdanner

Case O

Tabel 25 viser en oversigt over O's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper.

Biomarkør	Genotype	Fænotype
-----------	----------	----------

CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner
CYP2C19	*1B/*1B	Normal omdanner
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner
CYP2D6	IND/IND (2N) *1/*4 = *4M/*10	Ubestemmeligt genetisk resultat Den mest sandsynlige fænotype er middel omdanner
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner
DPYD	*1/*5	Normal omdanner
IFNL3	TC	Middel responder
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioidder
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K
TPMT	*1/*1	Normal omdanner

Case R

Tabel 26 viser en oversigt over R's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper.

Biomarkør	Genotype	Fænotype
-----------	----------	----------

CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner
CYP2C19	*17/*17	Ultrahurtig omdanner
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner
CYP2D6	*1/*4 (2N)	Normal omdanner
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner
DPYD	*1/*6	Normal omdanner
IFNL3	TC	Middel responder
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet
UGT1A1	*1/*1	Normal omdanner
VKORC1	AA	Lav omdannelse af vitamin K
TPMT	*1/*1	Normal omdanner

Case S

Tabel 28 viser en oversigt over S's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper.

Biomarkør	Genotype	Fænotype
-----------	----------	----------

CYP1A2	*1A/*1A	Normal omdanner
CYP2B6	IND/*IND	Ubestemmeligt genetisk resultat
CYP2C19	*1B/*1B	Normal omdanner
CYP2C9	*1/*2	Middel eller normal omdanner
CYP2D6	*1/*2A (3N)	Ultrahurtig omdanner
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner
DPYD	*1/*2A	Middel omdanner
IFNL3	TT	Langsom responder
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider
SLCO1B1	*1/*15 eller *1B/*5	Middel aktivitet
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner
VKORC1	AA	Lav omdannelse af vitamin K
TPMT	*1/*1	Normal omdanner

Case V

Tabel 29 viser en oversigt over V's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper.

Biomarkør	Genotype	Fænotype
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner

CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner
CYP2C19	*17/*17	Ultrahurtig omdanner
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner
CYP2D6	*1/*9 (2N)	Normal omdanner
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner
DPYD	*1*9A	Normal omdanner
IFNL3	CC	Normal responder
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K
TPMT	*1/*1	Normal omdanner

10.4.3 Cases der ikke fremgår af resultatafsnittet

Case A

A havde høfeber, søvnløshed og ADHD. Den nuværende lægemiddelbehandling var de følgende fem lægemidler:

- Desloratadin - 5 mg - 1 x dagligt
- Methylphenidat - 10 mg - 2-6 x dagligt
- Promethazin - 25 mg - 2 x dagligt
- Ibuprofen - 600 mg - pn
- Paracetamol - 500 mg - pn

På baggrund af A's medicinske lidelser og lægemiddelbehandling, blev der identificeret to LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation.

Den genetiske profil er vist i Tabel 30, hvor genotypen og fænotypen er angivet for de 14 biomarkører. Der blev identificeret seks handlingsnødvendige fænotyper. På baggrund af den genetiske profil forekom der ingen DGI'er mellem den nuværende lægemiddelbehandling og de handlingsnødvendige fænotyper. Dermed forekom der ingen rekommandationer til den nuværende lægemiddelbehandling.

Tabel 30 viser en oversigt over A's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1A/*1A	Normal omdanner	
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner	
CYP2C19	*17/*17	Ultrahurtig omdanner	
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	Ibuprofen
CYP2D6	*1/*41 eller *2M/*91 (2N)	Normal omdanner	
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*1/*1	Normal omdanner	
IFNL3	TT	Langsom responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*15 eller *1B/*5	Middel aktivitet	
UGT1A1	*1/*1	Normal omdanner	
VKORC1	GA	Nedsat omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

+ Desloratadin, methylphenidat, promethazin og paracetamol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom to LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Der blev ikke identificeret LMRP ud fra resultaterne af PMP™-testen. Den genetiske profil ville i dette tilfælde have en større forebyggende effekt ved fremtidig ordination af nye lægemidler.

Case C

C havde vasomotorisk og allergisk rhinitis, urininkontinens, følgevirkninger efter bækkenbrud, neuropatiske smerter, ADHD, depression og osteoporose. Den nuværende lægemiddelbehandling for C var følgende 9 lægemidler:

- Methylphenidat - 36 mg
- Desloratadin - 5 mg
- Mirabegron - 50 mg
- Sertralin - 75 mg

- Melatonin - 6 mg
- Zoledronsyre infusion - 5 mg/100 mL
- Estradiol (Vagifem) - 10 µg Natriumnedocromil
- (Tilavist øjendråber) - 20 mg/mL
- Oxycodon - 5 mg

På baggrund af C's medicinske lidelser og lægemiddelbehandling, blev der identificeret tre LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation

Ud fra den genetiske profil blev tre handlingsnødvendige fænotyper identificeret, hvilket er illustreret i Tabel 31. Yderligere er de 14 biomarkører illustreret, hvortil genotyper og fænotyper er angivet. Der forekommer ingen DGI'er ud fra den nuværende lægemiddelbehandling og hertil ingen rekommandationer til ændringer.

Tabel 31 viser en oversigt over C's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2C19	*1/*1B	Normal omdanner	Sertralin
CYP2C9	*1/*3	Middel omdanner	
CYP2D6	*2A/*2A (2N)	Normal omdanner	Oxycodon
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*1/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	CC	Normal responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner	
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

⁺ Desloratadin, methylphenidat, mirabegron, melatonin, zoledronsyre, estradiol og natriumnedocromil indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom tre LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Der blev ikke identificeret LMRP direkte knyttet til resultaterne af PMP™-testen på baggrund af C's nuværende lægemiddelbehandling. Den genetiske profil vil i dette tilfælde have en større forebyggende effekt ved fremtidig ordination af nye lægemidler.

Case F

Det var ukendt, hvorledes F havde behandlingskrævende lidelser. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende syv lægemidler:

- Lercanidipin - 10 mg
- Trandolapril - 0,5 mg
- Rizatriptan - 500 mg
- Carbomer øjengel
- Ibuprofen - 200 mg
- Lansoprazol - 15 mg
- Paracetamol 500 mg

Ud fra F's medicinske lidelser og nuværende lægemiddelbehandling blev syv LMRP identificeret i form af medicinering uden begrundet indikation.

På baggrund af PGx-testen blev syv handlingsnødvendige fænotyper identificeret, hvilket kan ses i Tabel 32. Yderligere ses den genetiske profil for de 14 biomarkører med tilhørende oversættelse af genotype til fænotype. Baseret på den genetiske profil forekom der én DGI mellem lansoprazol og CYP2C19, hvor fænotypen var middel omdanner. Ifølge DPWG forekom der ingen beviser for, at den øgede plasmakoncentration vil øge forekomsten af bivirkninger, når den terapeutiske virkning øges. DPWG konkluderer, at denne DGI ikke var handlingsnødvendig. Evidensniveauet var baseret på publicerede, kontrollerede studier af god kvalitet. (92)

Tabel 32 viser en oversigt over F's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1F/*1K	Ukendt omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	

CYP2C19	*1B/*2A	Middel omdanner	Lansoprazol
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2D6	*1/*4 (2N)	Normal omdanner	
CYP3A4	*1/*22	Middel omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*5/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*1B	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*1	Normal omdanner	
VKORC1	GA	Nedsat omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

+ Lercanidipin, trandolapril, rizatriptan, carbomer øjengel, ibuprofen og paracetamol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der i denne case forekom syv LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Der blev ikke identificeret LMRP ud fra resultaterne af PMP™-testen på baggrund af F's nuværende lægemiddelbehandling. Baseret på rekommandationen fra DPWG, var DGI'en mellem lansoprazol og CYP2C19 ikke handlingsnødvendig.

Case I

Det var ukendt, hvorledes I havde behandlingskrævende lidelser. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende syv lægemidler:

- Budesonid (Giona Easyhaler) - 400 µg/dosis
- Terbutalin (Bricanyl Turbuhaler) - 0,5 mg/dosis
- Fluticasonfuroat (Avamys næsespray) - 27,5 µg/dosis
- Montelukast - 10 mg
- Desloratadin - 5 mg
- Desogestrel - 75 µg
- Losartan - 100 mg

Ud fra F's medicinske lidelser og nuværende lægemiddelbehandling blev syv LMRP identificeret i form af medicinering uden begrundet indikation.

Den genetiske profil for I er vist i Tabel 33, hvor genotypen og fænotypen er angivet for de 14 biomarkører. Tabel 33 viser, at blev identificeret fire handlingsnødvendige fænotyper. På baggrund af I's nuværende lægemiddelbehandling blev der identificeret én DGI mellem losartan og CYP2C9, hvor fænotypen va middel omdanner. Ifølge CPIC og DPWG guidelinen forekom der ingen rekommandationer til doseringen af losartan.

Tabel 33 viser en oversigt over I's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2C19	*1/*1B	Normal omdanner	
CYP2C9	*1/*3	Middel omdanner	Losartan
CYP2D6	*1/*10 (2N)	Normal omdanner	
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*1/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	TT	Langsom responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner	
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

+ Budesonid, terbutalin, fluticasonfuroat, montelukast, desloratadin og desogestrel indgår ikke i PMP™-rapport

Det kan konkluderes, at der blev identificeret syv LMRP identificeret i form af medicinering uden begrundet indikation. Der blev ikke identificeret LMRP ud fra resultaterne af PMP™ - testen på baggrund af I's nuværende lægemiddelbehandling. Ifølge CPIC eller DPWG forekom der ingen rekommandationer på DGI'en mellem losartan og CYP2C9.

Case J

Det var ukendt, hvorledes J havde handlingsnødvendige lidelser. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende fem lægemidler:

- Gabapentin - 300 mg - 1 x 2 dagligt
- Citalopram - 20 mg - 1 x dagligt
- Bendroflumethiazid + kaliumchlorid (Centyl med kaliumklorid) - 2,5 + 573 mg - 1 x 2 dagligt
- Candesartancilexetil (Atacand) - 16 mg - 1 x dagligt
- Paracetamol - 500 mg - 2 x 3 dagligt

Ud fra J's lægemiddelbehandling og manglende medicinske tilstande, blev der identificeret fem LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation

Ud fra PMP™-testen blev seks handlingsnødvendige fænotyper identificeret, hvilket kan ses i Tabel 34. Tabellen viser den genetiske profil med de 14 biomarkører og dertilhørende genotyper. Ud fra den genetiske profil blev én DGI mellem citalopram og CYP2C19 identificeret, hvor fænotypen var middel omdanner. Ifølge CPIC var rekommandationen at opstarte behandlingen med den anbefalede daglige dosis. Evidensniveauet for denne rekommandation var klassificeret som stærkt, hvilket indikerer i at der var klare beviser for den rigtige handling ved denne genvariation. (93)

Ifølge DPWG var rekommandationen at doseringen ikke måtte overskride 30 mg for voksne op til 65 år og 15 mg for voksne på 65 år og ældre. Evidensen bag rekommandationen var baseret på publicerede, kontrollerede studier af god kvalitet. (94)

Tabel 34 viser en oversigt over J's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler[†].

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner	
CYP2C19	*2A/*17	Middel omdanner	Citalopram

CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2D6	*1/*41 eller *2M/*91 (2N)	Normal omdanner	
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*1/*3A	Middel omdanner	
DPYD	*1/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	CC	Normal responder	
OPRM1	GG	Nedsat følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*1B	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner	
VKORC1	GA	Reduceret omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

+ Gabapentin, bendroflumethiazid+kaliumchlorid, candesartancilexetil og paracetamol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det kan konkluderes, at der blev identificeret fem LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Derudover ble én DGI mellem citalopram og CYP2C9 identificeret. Baseret på rekommandationen fra CPIC, blev det anbefalet at opstarte behandlingen med den anbefalede dosering af citalopram. Rekommandationen ifølge DPWG var at opstarte behandlingen uden at overskride 30 mg for voksne op til 65 år og 15 mg for voksne på 65 år og ældre. Da J's alder og indikation var ukendt for citalopram, kunne der ikke konkluderes om den var handlingsnødvendig

Case K

Det var ukendt, hvorledes K havde behandlingskrævende lidelser. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende seks lægemidler:

- Fluoxetin - 20 mg
- Tibolon (livial) - 2,5 mg
- Levothyroxin - 25 µg
- Modafinil - 100 mg
- Oxazepam (oxapax) - 15 mg
- Methylphenidat (motiron) - 10 mg

Ud fra K's lægemiddelbehandling og manglende medicinske lidelser, blev der identificeret seks LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation

På baggrund af den genetiske profil blev seks handlingsnødvendige fænotyper identificeret, hvilket er illustreret i Tabel 35. Heraf er de 14 biomarkører med tilhørende oversættelse fra genotype til fænotype angivet. På baggrund af den genetiske profil forekom der ingen DGI'er mellem den nuværende lægemiddelbehandling for K og de handlingsnødvendige fænotyper. Dermed forekom der ikke rekommandationer til den nuværende lægemiddelbehandling. Der forekom tværtimod en advarsel angående en mulig lægemiddelinteraktion mellem Fluoxetin og Modafinil.

Tabel 35 viser en oversigt over K's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*6	Middel omdanner	
CYP2C19	*1B/*1B	Normal omdanner	
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2D6	*2A/*4 (2N)	Normal omdanner	Fluoxetin Modafinil
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*1/*4	Normal omdanner	
IFNL3	TT	Langsom responder	
OPRM1	GA	Nedsat følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*1	Normal omdanner	
VKORC1	GA	Reduceret omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

⁺ Tibolon, levothyroxin, oxazepam og methylphenidat indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der blev identificeret seks LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Der blev ikke identificeret LMRP direkte knyttet til resultaterne af PMP™-

testen på baggrund af K's nuværende lægemiddelbehandling. Den genetiske profil vil i dette tilfælde have en større forebyggende effekt ved fremtidig ordination af nye lægemidler.

Case L

Det var ukendt, hvorledes L havde behandlingskrævende lidelser. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende 11 lægemidler:

- Tamoxifen - 20 mg - 1 x dagligt
- Duloxetine - 60 mg - 1 x dagligt
- Dronabinol - 25 mg/mL - 3 dråber x 3 dagligt
- Metformin - 2 g - 1 x dagligt
- Empagliflozin - 25 mg - 1 x dagligt
- Liraglutid inj. - 1,8 mg - 1 x dagligt
- Bendroflumethiazid - 2,5 mg - 1 x dagligt
- Amlodipin - 10 mg - 1 x dagligt
- Latanoprost øjendråber
- Metoprololsuccinat - 100 mg - 1 x dagligt
- Trandolapril - 2 mg

Ud fra L's lægemiddelbehandling blev der identificeret 11 LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation.

På baggrund af den genetiske profil blev fem handlingsnødvendige fænotyper identificeret, hvilket kan ses i Tabel 36. Tabellen viser yderligere den genetiske profil af de 14 biomarkører og dertilhørende genotyper. Der blev ingen DGI'er identificeret baseret på L's nuværende lægemiddelbehandling og den genetiske profil. Derfor forekom der ikke rekommandationer til ændringer i den nuværende lægemiddelbehandling.

Tabel 36 viser en oversigt over L's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	

CYP2C19	*1B/*2A	Middel omdanner	
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	Dronabinol
CYP2D6	*1/*1 (2N)	Normal omdanner	Tamoxifen Duloxetin Metoprololsuccinat
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	Amlodipin
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*1/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner	
VKORC1	GA	Reduceret omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

+ Metformin, empagliflozin, liraglutid, bendroflumethiazid, trandolapril og latanoprost indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der forekom 11 LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Der forekom dog ingen DGI baseret på den genetiske profil og den nuværende lægemiddelbehandling. Den genetiske profil vil i dette tilfælde have en større forebyggende effekt ved fremtidig ordination af nye lægemidler.

Case M

Det var ukendt, hvorledes M havde behandlingskrævende lidelser. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende 14 lægemidler:

- Quetiapin - 25 mg - 1 x pn
- Quetiapin (Seroquel) - 50 mg - 1 x 2 dagligt
- Losartan (Ancozan) - 50 mg - 1 x 2 dagligt
- Naltrexon - 4,5 mg - 1 x dagligt
- Pregabalin - 75 mg - 1 x dagligt
- Pregabalin - 150 mg - 1 x 2 dagligt
- Fluticasonfuroat (Avamys) - 27,5 µg - 2 pust x 2 dagligt
- Atorvastatin - 40 mg - 1 x dagligt

- Tadalafil (Cialis) - 20 mg - 1 x dagligt
- Empagliflozin (Jardiance) - 25 mg - 1 x dagligt
- Metformin - 500 mg - 1 x 2 dagligt
- Mesalazin (Asasantin) - 200 + 25 mg - 1 x 2 dagligt
- Formoterol + budesonid (Symbicort) - 9 + 300 µg/dosis - 1 sug 2 x dagligt
- Terbutalin - 0,5 mg/dosis - 1 sug x 1 dagligt + pn ved anfald

Ud fra M's lægemiddelbehandling blev der identificeret 14 LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation.

Baseret på M's PMP™-test resultater blev fire handlingsnødvendige fænotyper identificeret, som er vist i Tabel 37. Tabellen viser yderligere en oversigt over oversættelsen af genotype til fænotype for alle 14 biomarkører. På baggrund af M's nuværende lægemiddelbehandling og genetiske profil forekom der to DGI'er henholdsvis mellem tadalafil og CYP3A4 og mellem quetiapin og CYP3A5. Den genetiske variation for CYP3A4 blev oversat til middel omdanner, men der forekom ingen guidelines på denne interaktion mellem tadalafil.

Yderligere forekom der én DGI mellem quetiapin og CYP3A5, som havde fænotypen langsom omdanner. Ifølge CPIC og DPWG guidelinen forekom der ingen rekommandationer til doseringen af quetiapin.

Tabel 37 viser en oversigt over M's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	

CYP2C19	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	Losartan
CYP2D6	*1/*1 (2N)	Normal omdanner	
CYP3A4	*1/*22	Middel omdanner	Tadalafil
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	Quetiapin
DPYD	*1/*5	Normal omdanner	
IFNL3	CC	Normal responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioidder	
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet	Atorvastatin
UGT1A1	*60/*60	Normal omdanner	
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K	
TPMT	IND/IND	Ubestemmeligt genetisk resultat	

+ Fluticasonfuroat, empagliflozin, formoterol+budesonid, terbutalin, metformin og mesalazin indgår ikke i PMP™-rapporten. Pregabalin elimineres næsten uændret i kroppen. (96)

Det blev konkluderet, at 14 LMRP blev identificeret i form af medicinering uden begrundet indikation. I denne case forekom der ingen LMRP direkte knyttet til PMP™-testen og den nuværende lægemiddelbehandling. Ifølge CPIC eller DPWG forekom der ingen rekommandationer til DGI'en mellem tadalafil og CYP3A4 og mellem quetiapin og CYP3A5.

Case P

Det var ukendt, hvorledes P havde behandlingskrævende lidelser. De nuværende lægemiddelbehandling bestod af tre lægemidler:

- Baklofen - 10 mg - 3 x dagligt
- Duloxetin - 60 mg - 1 x dagligt
- Esomeprazol - 40 mg - 1 x daglig

På baggrund af P's lægemiddelbehandling blev tre LMRP identificeret i form af medicinering uden begrundet indikation.

Ud fra den genetiske profil for P blev fem handlingsnødvendige fænotyper identificeret, som er angivet i Tabel 38. Tabellen viser en oversigt over genotype og fænotype, som er illustreret for alle 14 biomarkører. Baseret på P's genetiske profil forekom der én DGI mellem esomeprazol og CYP2C19, hvor fænotypen var middel omdanner. DPWG konkluderede at denne

DGI ikke var handlingsnødvendig. Ifølge DPWG guidelinen var der ikke beviser for at den genetiske variation havde en effekt på den terapeutiske virkning eller risiko for bivirkninger, hvilket var baseret på publicerede, kontrollerede studier af god kvalitet. (95)

Tabel 38 viser en oversigt over P's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1A/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2C19	*1B/*2A	Middel omdanner	Esomeprazol
CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2D6	*1/*1 (2N)	Normal omdanner	Duloxetine
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*1/*3A	Middel omdanner	
DPYD	*1/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	
SLCO1B1	*1/*1B	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*1	Normal omdanner	
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*3C	Middel omdanner	

⁺ Baklofen, lamotrigin, sumatriptan og promethazin indgår ikke i PMP™-rapporten. Pregabalin elimineres næsten uændret i kroppen. (96)

Det blev konkluderet, at der forekom tre LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Der forekom ingen LMRP på baggrund af P's nuværende lægemiddelbehandling og den genetiske profil. Ifølge DPWG blev DGI'en mellem esomeprazol og CYP2C19 ikke identificeret handlingsnødvendig.

Case Q

Q havde neuropatiske smerter. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende syv lægemidler:

- Pregabalin - 75 mg - 3 x dagligt
- Panodil - 665 mg - 2 x 1 til natten
- Naltrexon - 4,5 mg - 1 x morgen
- Levothyroxin - 100 µg - 1 x dagligt
- Furosemid - 40 mg - 1 x dagligt
- Kaliumklorid - 750 mg - 1 x dagligt
- Magnesiumoxid - 500 mg - 2 x dagligt

Der blev i alt identificeret seks LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation.

Ud fra Q's PMP™-test resultater blev fem handlingsnødvendige fænotyper identificeret, som er vist i Tabel 39. Tabellen viser yderligere en oversigt over oversættelsen af genotype til fænotype for alle 14 biomarkører. Baseret på Q's nuværende lægemiddelbehandling og genetiske profil forekom der ingen DGI'er, og dermed ingen rekommandationer til nødvendige ændringer i dosering i den nuværende lægemiddelbehandling.

Tabel 39 viser en oversigt over Q's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddelnavn
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2C19	*1/*1	Normal omdanner	

CYP2C9	*1/*2	Middel eller normal omdanner	
CYP2D6	*1/*1 (2N)	Normal omdanner	
CYP3A4	*1/*22	Middel omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*9A/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	CC	Normal responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioidder	
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet	
UGT1A1	*60/*60	Langsom omdanner	
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

+ Paracetamol, levothyroxin, furosemid, kaliumklorid, magnesiumoxid, gabapentin og lamotrigin indgår ikke i PMP™-rapporten. Pregabalin elimineres næsten uændret i kroppen (96).

Det blev konkluderet, at der blev identificeret seks LMRP i form af medicinering uden begrundet indikation. Der forekom ikke LMRP problemer baseret på den genetiske profil og den nuværende lægemiddelbehandling for Q. Den genetiske profil vil i dette tilfælde have en større forebyggende effekt ved fremtidig ordination af nye lægemidler.

Case T

T var en mand på 49 år, som havde smerter fra bevægeapparatet. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende fem lægemidler:

- Ibuprofen - 600 mg - 3 x dagligt
- Amitriptylin - 20 mg - 1 x dagligt
- Morfin
- Oxycodon depot
- Metadon

T er plaget af en lang række bivirkninger, som forekommer i varierende grad:

- forstoppelse
- mundtørhed
- sløvhed
- øget svedtendens

- onde drømme
- søvnforstyrrelser
- træthed
- glemsomhed
- nedtrykthed
- vægtøgning på omkring 10-15 kg
- spændte muskler
- vandladningsbesvær

Heraf forekom der fem LMRP, i form af ubehandlede indikationer af bl.a. forstoppelse, mundtørhed, øget svedtendens, søvnforstyrrelser og vandladningsbesvær.

PMP™-testen kunne yderligere anvendes til identificering af LMRP på baggrund af T's genetiske profil. Resultaterne af PMP™-testen indikerede, at der forekom fem handlingsnødvendige fænotyper, hvilket er illustreret i Tabel 40. Heraf er de 14 biomarkører med tilhørende oversættelse fra genotype til fænotype angivet. Ud fra den genetiske profil blev to DGI'er identificeret henholdsvis mellem amitriptylin og CYP2C19 og mellem oxycodon og OPRM1. Effekten af Amitriptylin blev forbundet med genetiske variationer i CYP2D6 og CYP2C19, hvoraf T havde fænotypen normal omdanner og middel omdanner, respektivt. Ifølge CPIC guidelinen var rekommandationen at opstarte behandlingen amitriptylin med anbefalet startdosis. Evidensniveauet for denne rekommandation var klassificeret som stærkt, hvilket indikerer i, at der var klare beviser for den rigtige handling ved denne genvariation. (81)

Yderligere forekommer der én DGI mellem oxycodon og OPRM1, men der forekommer ingen guidelines til denne interaktion.

Tabel 40 viser en oversigt over T's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddel
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	Metadon
CYP2C19	*1B/*2A	Middel omdanner	Amitriptylin

CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	Ibuprofen
CYP2D6	*1/*2A eller *2M/*35A (2N)	Normal omdanner	Amitriptylin Oxycodon
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*9A/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	CC	Normal responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	Morfin Metadon Oxycodon
SLCO1B1	*1B/*1B	Normal aktivitet	
UGT1A1	*1/*60	Normal omdanner	
VKORC1	GA	Nedsat omdannelse af vitamin K	
TPMT	IND/IND	Ubestemmeligt genetisk resultat	

Det blev konkluderet, at der forekom fem LMRP i form af ubehandlede indikationer, som var forårsaget af T's bivirkninger af smertebehandlingen. I dette tilfælde kunne de fire LMRP ikke direkte knyttes til brugen af PMP™-testen. Baseret på rekommandationen fra CPIC, var anbefalingen at opstarte behandlingen med den anbefalede dosering af amitriptylin.

Case U

U var en kvinde på 38 år, der havde af smerter fra bevægeapparatet. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af følgende fem lægemidler:

- Paracetamol - 1 g - pn
- Morfin - 10 mg - pn
- Dronabinol - 4,4 mg - 5 dråber x 3 dagligt
- Naproxen (Bonyl) - pn
- Pramipexol (Sifrol)

Yderligere er U plaget af en lang række bivirkninger, som forekommer i varierende grad:

- mundtørhed
- sløvhed
- søvnforstyrrelser
- træthed

- glemsomhed
- koncentrationsbesvær
- vægtøgning
- spændte muskler
- vandladningsbesvær

På baggrund af U's lægemiddelbehandling blev én LMRP identificeret i form af medicinering uden begrundet indikation.

I denne forbindelse blev det vurderet, at der forekom fire LMRP, i form af én medicinering uden begrundet indikation og tre ubehandlede indikationer af bl.a. mundtørhed, søvnforstyrrelser og vandladningsbesvær.

PMP™-testen kunne være med til at identificere yderligere LMRP på baggrund af U's genetiske profil. PMP™-testens resultater indikerede, at der forekom fem handlingsnødvendige fænotyper, hvilket kan ses i Tabel 41. Tabellen viser yderligere den genetiske profil af de 14 biomarkører og dertilhørende genotyper. Der blev ingen DGI'er identificeret baseret på U's nuværende lægemiddelbehandling og den genetiske profil. Derfor forekom der ikke rekommandationer på ændringer til den nuværende lægemiddelbehandling.

Tabel 41 viser en oversigt over U's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddel
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Normal omdanner	
CYP2C19	*1B/*2A	Middel omdanner	

CYP2C9	*1/*1	Normal omdanner	Dronabinol
CYP2D6	*2A/*2A (2N)	Normal omdanner	
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*5/*6	Normal omdanner	
IFNL3	TC	Middel responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	Morfin
SLCO1B1	*1/*1	Normal aktivitet	
UGT1A1	*60/*60	Normal omdanner	
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K	
TPMT	IND/IND	Ubestemmeligt genetisk resultat	

+ Paracetamol, naproxen og pramipexol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der forekommer fire LMRP, i form af én medicinering uden begrundet indikation og tre ubehandlede indikationer af bl.a. mundtørhed, søvnforstyrrelser og vandladningsbesvær. I dette tilfælde blev de fire LMRP ikke direkte knyttet til brugen af PMP™-testen. Der blev ingen handlingsnødvendige DGI'er identificeret, hvoraf der ikke forekom rekommandationer til ændringer. PMP™-test resultaterne kan fremadrettet anvendes som en del af ordinationen af nye lægemidler eller ved manglende virkning af den nuværende behandling.

Case W

W var en kvinde på 38 år, som havde viscerale smerter, fibromyalgi og depression. Den nuværende lægemiddelbehandling bestod af fire lægemidler:

- Paracetamol - 1 g - 4 x dagligt
- Duloxetine - 120 mg - 1 x dagligt
- Kodein - 40 mg - 2 x dagligt
- Oxycodon depot - 5 mg - 2 x dagligt

Yderligere oplever W følgende bivirkninger, som forekommer i varierende grad;

- mundtørhed
- kvalme/opkast
- øget svedtendens

- onde drømme
- søvnforstyrrelser
- træthed
- glemsomhed
- koncentrationsbesvær
- nedtrykthed
- vægtøgning

Heraf blev fire LMRP identificeret i form af ubehandlet indikationer af bl.a. mundtørhed, kvalme/opkast, øget svedtendens og søvnforstyrrelser.

PMP™-testens resultater viste, der blev identificeret fem handlingsnødvendige fænotyper, som er angivet i Tabel 42. Yderligere viser tabellen en oversigt oversættelsen af genotype til fænotype ud for alle 14 biomarkører. Der blev ingen handlingsnødvendige DGI'er identificeret, og på baggrund af dette forekom der ingen rekommandationer til ændringer af den nuværende lægemiddelbehandling for W.

Tabel 42 viser en oversigt over W's genetiske profil af de 14 biomarkører med genotyper og fænotyper samt lægemidler⁺.

Biomarkør	Genotype	Fænotype	Lægemiddel
CYP1A2	*1F/*1F	Ultrahurtig omdanner	
CYP2B6	*1/*1	Middel omdanner	
CYP2C19	*1/*1B	Normal omdanner	

CYP2C9	*1/*3	Middel omdanner	
CYP2D6	*1/*2A eller *2M/*35A (2N)	Normal omdanner	Duloxetin Oxycodon Kodein
CYP3A4	*1/*1	Normal omdanner	
CYP3A5	*3A/*3A	Langsom omdanner	
DPYD	*5/*9A	Normal omdanner	
IFNL3	CC	Normal responder	
OPRM1	AA	Normal følsomhed for opioider	Oxycodon Kodein
SLCO1B1	*1/*15 eller *1B/*5	Middel aktivitet	
UGT1A1	*1/*1	Normal omdanner	
VKORC1	GG	Normal omdannelse af vitamin K	
TPMT	*1/*1	Normal omdanner	

+ Paracetamol indgår ikke i PMP™-rapporten

Det blev konkluderet, at der forekom fire LMRP i form af ubehandlede indikationer af bl.a. mundtørhed, kvalme/opkast, øget svedtendens og søvnforstyrrelser. I dette tilfælde kunne de fire LMRP ikke direkte knyttes til brugen af PMP™-testen. Der forekom ingen nødvendige ændringer til den nuværende lægemiddelbehandling. Den genetiske profil kan fremtidigt anvendes som et redskab ved ordination af nye lægemidler.

10.4.4 Oversigt over de kvantitative data fra casestudiet

Case	Lægemidler	Handlingsnødvendige fænotyper	Lægemiddel-geninteraktioner	Handlingsnødvendige rekommandationer	Lægemiddelrelaterede problemer
A	5	6			2

B	4	6	1		2
C	9	3			3
D	5	6	3		4
E	3	9	1		3
F	7	7	1		7
I	7	4	1		7
J	5	6	1	1	5
K	6	6			6
L	11	5			11
M	14	4	2		14
O	4	6	1		
P	3	5	1		3
Q	7	5			6
R	15	6	2	1	10
S	3	8	2		2
T	5	5	2		5
U	5	5			4
V	4	4	2	1	4
W	4	5			4
I alt	126	111	20	3	102
Gns	6,3	5,55	1	0,15	5,1

10.5 Øvrige bilag

10.5.1 Informationsbrev til læger

Invitation til deltagelse i farmaceutisk kandidatspeciale om implementering af Personal Medicine Profile (PMP™)-tests på de danske apoteker og i almen praksis

Kære ...

Vi henvender os til specielt til dig, da vi håber du vil hjælpe med at udvælge to af dine patienter, der vil få kortlagt deres genetiske profil for lægemiddelomdannelse.

Vi er to farmaceutstuderende fra Københavns Universitet, som er i gang med vores kandidatspeciale, der omhandler såkaldt personlig medicin og PMP™-tests. Vi vil gerne undersøge den nuværende brug af PMP™-tests på apotekerne og i almen praksis i Danmark, og hvordan man kan fremme implementeringen af testene i Danmark. PMP™-test er en genotypeanalyse der anvendes som et beslutningsværktøj til optimering af ordinationen af lægemidler, da testen giver information om de genetiske variationer, som har betydning for lægemidlers omdannelse i kroppen. PMP™-testen er udvalgt, da DNA-prøven udtages i form af mundskrab og testen analyserer genotyper af 47 gener med variationer.

PMP™-tests kan medvirke til en forbedret lægemiddelordination, hvor fremgangsmåden ikke længere er '*one size fits all*' på baggrund af standardbehandlinger, kliniske guidelines og patienterfaringer/"trial and error"-tilgang.

Samfundsøkonomisk er PMP™-tests en gevinst, hvis patienterne får den rette behandling i første forsøg, samtidigt med at der ikke bruges samfundsressourcer på dyr medicin, som ingen eller begrænset virkning har for patienten.

I det Canadiske studie ICANPIC har de undersøgt forekomsten af lægemiddelrelaterede problemer (LRP) som blev identificeret ved anvendelse af farmakogenetisk genotypeanalyse. ICANPIC-studiet inkluderede patienter som var i behandling med et eller flere af følgende lægemiddelklasser; Clopidogrel, statin, antidepressiva, opioid, Warfarin eller PPI. I gennemsnit blev der fundet 1,3 LRP per patient ud fra de genetiske tests. De lægemiddelgrupper hvor

der forekom det højeste antal interventioner ud fra de genetiske test var antidepressiva (25,0%), statiner (19,1%) og Clopidogrel (17,6%).

På baggrund af dette vil projektet fokusere på patienter, der er under opstart eller i igangværende behandling med et eller flere af følgende lægemiddelgrupper; Clopidogrel, statin, antidepressiva, opioid eller Warfarin, samt patienter der ikke har eller har haft effekt af deres behandling eller oplever mange bivirkninger.

Vi inviterer til deltagelse i projektet i samarbejde med vores vejledere, lektor, PhD (pharm.) Lotte Stig Nørgaard fra Københavns Universitet og cand.pharm. Lars Ølgaard, Souschef fra Vanløse Løve Apotek & Grøndalsapoteket.

I dette samarbejde får du et unikt indblik i en ny teknologi og et nyt værktøj, som hjælp til og sikkerhed for ordination af relevant lægemiddel til den bestemte diagnose i første omgang. Et værktøj som de første patienter allerede nu benytter og som du kan forvente at blive præsenteret for i større omfang som tilgængeligheden vokser.

Projektet har fået tildelt tre PMP™-tests af firmaet GeneTelligence og en PMP™-test af Lotte Stig Nørgaard. I samarbejde med patienten vil Lars Ølgaard gennemgå resultaterne af testene og via beslutningsværktøjet, som medfølger i resultaterne, vil han komme med forslag til ændringer i patientens medicinering, hvis dette skønnes klinisk relevant. I denne sammenhæng vil vi afsluttende gerne afholde en kort evalueringssamtale sammen med dig. Den estimerede tid for deltagelse i dette samarbejde er samlet set en time.

Alle patienter vil i, under og efter specialet være anonyme.

Lad os endelig vide, hvis du har behov for mere information til et beslutningsgrundlag

Vi håber, at du har lyst til at deltage og hjælpe med vores screening.

Med venlig hilsen

Fadik Eraslan, specialestuderende, e-mail: vdn244@alumni.ku.dk, tlf.: 22 74 87 70

Mette Bernth Holmberg, specialestuderende, e-mail: qlh549@alumni.ku.dk, tlf.: 28 68 03 41

10.5.2 Informationsbrev til patienter

Invitation til deltagelse i kandidatspeciale omhandlende personlig medicin og genetisk analyse i samarbejde med Læge Jonas Geneser og Vanløse Løve Apotek

Kære patient

Vi er to farmaceutstuderende fra Københavns Universitet, som er i gang med at udføre vores kandidatspeciale om personlig medicin og genetiske tests (Personlig Medicin Profil™-tests). Vi vil gerne undersøge hvordan anvendelse af testen i almen praksis og på apoteker kan være med til at optimere lægemiddelbehandling, herunder mindske uønskede bivirkninger.

Vi reagerer alle forskelligt på medicin. Dette kan skyldes faktorer som alder, vægt, organfunktion og variationer i dit arvemateriale (DNA). Sagt på en anden måde, så er det ikke den samme medicin der virker på dig som på din nabo.

I samarbejde med din læge, Jonas Geneser, er du blevet udvalgt til at modtage en Personlig Medicin Profil™-tests med henblik på at undersøge dine genetiske variationer i de enzymer i kroppen, som står for at omdanne medicin. Formålet med Personlig Medicin Profil™-testen er at give *“den rigtige medicin til den rigtige mund”*. Testen kan hjælpe dig og din læge/dit apotek med at minimere perioder med *“prøv og vent”*, hvor du skal prøve dig frem med ny medicin og se om denne har en effekt. Testen kan desuden være med til at reducere eller undgå bivirkninger. Testen undersøger ikke for disponering for udvikling af sygdomme.

Dit DNA forbliver det samme hele livet, så resultaterne af den genetiske test kan anvendes nu for at undersøge om du får den optimale medicinske behandling baseret på dine gener. Yderligere kan resultaterne anvendes i fremtiden, hvor din læge kan anvende disse som et udgangspunkt for at finde den rigtige medicin.

Personlig Medicin Profil™-testen er leveret af den danske virksomhed GeneTelligence.

“Vores mission er at hjælpe læger med at udskrive den rigtige medicin til den rigtige patient i den rigtige dosis ud fra resultatet af personens DNA-test og derved optimere patienternes livskvalitet.”

Hvis du har lyst til at deltage i vores kandidatspeciale og få lavet en genetisk test, gratis, kommer det til at foregå som følgende:

- Formidling af kontakt sker gennem din læge, Jonas Geneser.
- Vi tager kontakt til dig og aftaler tid og sted, hvor du modtager den genetiske test
- Du skal udfylde en samtykkeerklæring fra os, som bekræftelse på deltagelse i vores kandidatspeciale
- Kassen med testen indeholder ligeledes en samtykkeerklæring fra GeneTelligence. Yderligere indeholder kassen en brugsanvisning for udførelse af mund-skrab-proceduren (testen skal kun bruge spyt fra din kind, ikke blod)
- Din test sendes til GeneTelligence sammen med samtykkeerklæringen (vi sørger for at sende testen afsted)
- Resultaterne af den genetiske test er færdige indenfor 1-3 uger, og du får direkte besked via e-mail. Gennemgang af resultaterne foregår i samarbejde med Vanløse Løve Apotek, som også får adgang til resultaterne af din test. Theis er specialuddannet i testen, og vil gennemgå resultaterne sammen med dig. Hvis du siger god for dette, vil vi ligeledes være med til gennemgangen af resultaterne.
- Du skal tage testresultaterne med til din læge, som skal vurdere om der er behov for ændringer i din medicin, f.eks. en højere eller lavere dosis eller måske en helt anden type medicin, som passer bedre til dine genvariationer.
- Efterfølgende vil vi gerne holde en kort samtale med dig omkring dine oplevelser, holdninger til testen og hvilket udbytte du har haft af den genetiske test.

Dine resultater af testen vil fremgå af vores kandidatspeciale i anonymiseret form, og du vil ikke kunne blive identificeret på baggrund af resultaterne. Vi er underlagt tavshedspligt og vil behandle dine data fortroligt.

Vi håber du vil deltage i vores kandidatspeciale.

Med venlig hilsen

Fadik Eraslan, specialestuderende, e-mail: vdn244@alumni.ku.dk, tlf.: 22 74 87 70

Mette Bernth Holmberg, specialestuderende, e-mail: qlh549@alumni.ku.dk, tlf.: 28 68 03 41

10.5.3 Samtykkeerklæring

Kære deltager

Vi er to farmaceutstuderende fra Københavns Universitet, som er i gang med at udføre vores kandidatspeciale om personlig medicin og farmakogenetiske tests (Personlig Medicin Profil™-tests). Vi vil gerne undersøge om anvendelse af farmakogenetiske tests i almen praksis og på apoteker kan være med til at optimere lægemiddelbehandling og hvilke holdninger der er hertil.

Du er inviteret til deltagelse i dette kandidatspeciale, og din deltagelse er frivillig. Deltagelse i specialet indebærer at få foretaget en Personlig Medicin Profil™-tests, samt et afsluttende interview. Din deltagelse er anonym, og du vil ikke kunne blive identificeret på baggrund af resultater fra testen eller citater fra interviewet. Du har til enhver tid mulighed for at ændre holdning omkring din deltagelse.

Ved at underskrive giver du samtykke til, at:

- Du er indforstået med, at din deltagelse er frivillig, og du altid kan ændre holdning og afbryde deltagelsen.
- De studerende benytter data til at udarbejde specialet på baggrund af oplysningerne der bliver indsamlet fra testen og interviewet.
- De studerende må dele resultater fra testen og transskription af interview med specialevejleder, lektor, PhD (pharm.) Lotte Stig Nørgaard fra Københavns Universitet.

Samtykket er givet under forudsætning af, at dine resultater af testen og interviewet vil fremgå af vores kandidatspeciale i anonymiseret form, og du vil ikke kunne blive identificeret på baggrund af resultaterne. Dine oplysninger vil blive opbevaret forsvarligt, og du kan til enhver tid pålægge de studerende at slette oplysningerne. Vi er underlagt tavshedspligt og vil behandle dine data fortroligt.

Underskrift:

Dato:

Deltagers navn (blokbogstaver):

(Fadik Eraslan)

(Mette Bernth Holmberg)

10.5.4 Interviewguide til semistrukturerede interviews med patienter

Først og fremmest tak fordi du har lyst til at sætte tid af til interviewet. Interviewet kommer til at handle om din oplevelser og holdninger til farmakogenetiske tests (Personlig Medicin Profil™-testen).

Inden interviewet starter, vil vi høre om det er i orden, at vi optager interviewet. Du vil ikke kunne blive identificeret på baggrund af optagelsen, og den vil blive slettet ved afslutningen af vores speciale.

Vi vil stille en række spørgsmål under interviewet, hvor der også vil være plads til at du kan bryde ind og få uddybet spørgsmål. Vi estimerer, at det højst tage 30 minutter, og det vil blive behandlet anonymt i vores speciale. MEGET fin intro her

Formålet med specialet er at undersøge hvordan anvendelse af PMP™-testen (eller farmakogenetiske tests) i almen praksis og på apoteker kan være med til at optimere lægemiddelbehandling og hertil holdninger til testen. Det her er noget helt nyt i Danmark – og derfor er vi ekstra nysgerrige på hvordan patienter oplever testen.

Hvad kommer du til at tænke på når du hører om personlig medicin?

- Hvad er din forståelse af personlig medicin?
- Har du hørt om det før?

Har du hørt om farmakogenetisk test før? Hvorfra i fald?

- Hvad er din holdning til farmakogenetisk test?
- Har du tidligere overvejet at få lavet en farmakogenetisk test? Hvorfor eller hvorfor ikke?

Hvordan var din medicinske behandling inden du fik foretaget PMP™-testen?

- Oplevede du bivirkninger eller manglende virkning af din medicin?
- Synes du, du fik for meget medicin? For lidt?
- Påvirkede medicinen nogle ting i din hverdag, som generede dig

Hvad var dine forventninger til den farmakogenetiske test?

- Har du fået indfriet dine forventninger?
- Hvis nej, hvad levede ikke op til dine forventninger?

Hvilke fordele kan du se ved PMP™-testen? (ulemper?) Vil du anbefale andre du kender at få taget testen og hvis ja, hvem?

Hvordan gik det ved gennemgangen af resultaterne af testen sammen med farmaceuten?

- Lyttede farmaceuten til dig? Var der noget, der blev sagt, som overraskede dig? Hvis ja, hvad?
- Var der noget af den givne anbefaling, du var uenig i?
- Tog gennemgangen for lang tid?

- Var niveauet for samtalen ok eller var det for svært?
- Kan det være smart at have en pårørende med til gennemgangen?
- Hvad er din holdning til resultaterne?
- Var der nogle ændringer til din lægemiddelbehandling (hvis ja, hvilke?)

Hvilke ændringer blev der lavet i din medicinske behandling?

- Hvordan vil du bruge testen i fremtiden?

Hvem synes du, der har et behov for at få lavet en farmakogenetisk test?

Hvordan synes du vi/GeneTelligence kan informere omkring testen?

Er der noget du har lyst til at tilføje eller ikke fik sagt undervejs?

Tusind tak for din deltagelse!

10.5.5 Interviewguide til semistrukturerede interview med lægen

Specialet omhandler en undersøgelse af den nuværende brug af farmakogenetiske tests (Personal Medicine Profile™-tests) på apoteker og i almen praksis i Danmark, og hvordan man kan fremme implementeringen af testen. PMP™-testen er en genotypeanalyse, som efter hensigten bør anvendes som et beslutningsværktøj til optimering af ordinationen af lægemidler, da testen giver information om de genetiske variationer, som har betydning for lægemidlers metabolisme i kroppen.

Hvad kommer du til at tænke på når du hører om personlig medicin?

Hvordan tror du personlig medicin kan få en betydning for ordinationen af lægemidler i fremtiden?

- Hvordan tror du farmakogenetiske tests kan bidrage til mere personlig medicin?

Hvad er din holdning til farmakogenetiske test?

Hvad har du hørt om farmakogenetisk tests?

Hvad er din holdning til, hvis en personlig medicin profil (fra genetiske tests) bliver inddraget som et beslutningsværktøj i ordination af lægemidler?

- Fordele/ulemper, hvilke?

Hvad tror du det kræver for at farmakogenetiske tests bliver implementeret i almen praksis?

- Videreuddannelse af læger?
- Honorering?

- Offentligt tilskud til testen?
- Etableret samarbejde med apotek/farmaceuter? Farmaceut tilgængelig ude i almen praksis?

Hvordan tror du, at farmakogenetiske test vil kunne lette dit arbejde, hvis overhoved?

- Og hvordan tror du samarbejdet med apoteket vil fungere/lette dit arbejde?

Hvordan kunne følgende være med til at lette arbejdet med de farmakogenetiske tests:

- Opslagsværker med lægemiddel-gen interaktioner?
- Tabeller over informationer om gen-gen og gen-lægemiddelinteraktioner?
- Guidelines udformet af de lægefaglige selskaber
- Indarbejdet i elektronisk form i ordinationsmodul?
- Andre muligheder? (se forslag ovenfor med farmaceut tilgængelig)

Hvad har du brug for, for at kunne anvende informationerne fra rapporten af farmakogenetiske tests til din lægemiddelordination?

Hvad er din holdning til ændringsforslagene til medicinering af dine patienter som har fået foretaget den farmakogenetiske test?

- Hvad er din holdning til evidensen af testen?

Hvad tænker du om, hvis der bliver udviklet en kortvarig efteruddannelse for praktiserende læger? For anvendelsen af farmakogenetiske test?

- Kompetenceopbygning under selve lægeuddannelsen?

Hvordan tror du tilgængeligheden af PGx-tests vil kunne fungere teknisk set?

- Platform med rapporter og farmaceutbreve, som er tilgængeligt på samme tid for læger og farmaceuter
- Notifikationer der ville rapportere om en genvariation, når der ordineres nye lægemidler
- Fordele/ulemper, hvilke?

Hvilken patientgruppe tror du, vil drage størst udbytte af at få foretaget en farmakogenetisk test? – og hvorfor?

Noget yderligere du vil supplere med, som vi ikke har spurgt ind til?

Tusind tak for din hjælp!