



RUTINEBRUG AF CYP-TEST VED
ANTIPSYKOTISK BEHANDLING

– en medicinsk teknologivurdering

2012

Rutinebrug af CYP-test ved antipsykotisk behandling – en medicinsk teknologivurdering

© Sundhedsstyrelsen

URL: <http://www.sst.dk/mtv>

Emneord: Teknologi, patient, organisation, økonomi, sundhedstjenesteforskning, medicinsk teknologivurdering, MTV, Cytokrom P450, CYP2D6, CYP2C19, skizofreni, antipsykotika, gentest, individualiseret lægemiddelbehandling, psykiatri, dosisindividualisering, gentest, genotyping

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 25. oktober 2012

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, november 2012.

Kategori: Faglig rådgivning

Design af rapportskabelon: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Opsætning af rapport: Rosendahls-Schultz Grafisk A/S

Layout af forside: Wright Graphics

Elektronisk ISSN:1601-586X

Denne rapport citeres således:

Jürgens G, Herbild L, Jacobsen C, Andersen SE, Rasmussen HB, Werge T, Nordentoft M, Jensen H

Rutinebrug af CYP-test ved antipsykotisk behandling – en medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen

Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2012;12(4)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

Serieredaktion: Diana Reerman & Line Holt

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv

Rapporten kan downloades fra www.sst.dk under udgivelser

Indhold

Hvad er Medicinsk Teknologivurdering?	5
Sammenfatning	6
Summary	14
Projektgruppe	22
Ordlister	24
1 Introduktion	25
1.1 Baggrund	25
1.2 Formål, MTV-spørgsmål og målgruppe	27
1.3 Afgrænsning	28
1.4 Metode	28
2 Om teknologien	30
3 Teknologi	32
3.1 Metode	32
3.2 Resultater	36
3.2.1 MTV-spørgsmål 1 om bivirkninger eller behandlingssvigt	36
3.2.2 MTV-spørgsmål 2 om påvirkning af valg og dosering af antipsykotisk medicin	38
3.2.3 MTV-spørgsmål 3 om længere behandlingstid, færre bivirkninger og bedre behandlingseffekt	39
3.3 Diskussion af resultater	41
3.4 Kapitelsammenfatning	44
4 Organisation	46
4.1 Metode	46
4.2 Resultater	49
4.2.1 MTV-spørgsmål 1: Er CYP-testen klinisk meningsfuld for lægerne?	49
4.2.2 MTV-spørgsmål 2: CYP-testen i arbejdsgange (flows)ne	50
4.2.3 MTV-spørgsmål 3: CYP-testen i hverdagens kliniske aktiviteter (situationer)	52
4.2.4 MTV-spørgsmål 4: CYP-testen i hverdagens relationer, samspil og videndeling	55
4.3 Diskussion af resultater	57
4.4 Kapitelsammenfatning	58
5 Patient	60
5.1 Metode	60
5.2 Resultater	62
5.2.1 MTV-spørgsmål 1: Etik i rutinemæssig brug af genotypisk testning	62
5.2.2 MTV-spørgsmål 2: Hvad vil få patienter til at opleve CYP-testen som en fordel?	65
5.2.3 MTV-spørgsmål 3: CYP-testen i den fælles medicinske beslutningstagning	69
5.2.4 Diskussion	71
5.3 Kapitelsammenfatning	71
6 Økonomi	73
6.1 Introduktion	73
6.2 Metode	73
6.2.1 Omkostninger i sundhedsvæsenet	74
6.2.2 Omkostningerne ved CYP-testen	75
6.2.3 Analysestrategi for omkostningerne	77
6.3 Resultater	78
6.3.1 De samlede omkostninger og omkostningerne i psykiatrien	78
6.3.2 CYP-testens indflydelse på omkostningerne i den primære sektor, den somatiske hospitalssektor og lægemidler	80

6.3.3	Vil rutinemæssig anvendelse af CYP-testen føre til en mere omkostningseffektiv udnyttelse af ressourcerne sammenlignet med en praksis uden brug af CYP-testen?	82
6.4	Diskussion af resultater og opsummering	83
6.5	Kapitelsammenfatning	84
7	Samlet vurdering	86
8	Referencer	88
	Bilag 1 Søgestrategi for Teknologi	98
	Bilag 2 Metodebeskrivelse af metaanalyse	99
	Bilag 3 Metodebeskrivelse af det randomiserede kontrollerede studie (RCT-studiet)	100
	Bilag 4 Skemaer over fundne studier til Teknologi	104
	Bilag 5 PM'ere versus EM'ere metaanalysetabel	111
	Bilag 6 IM'ere versus EM'ere metaanalysetabel	112
	Bilag 7 Manual til kontaktperson	113
	Bilag 8 Søgebeskrivelse: socioetiske konsekvenser af genotypisk testning	122
	Bilag 9 Spørgsmål til læger om CYP-projektet	127
	Bilag 10 Søgestrategi for den Sundhedsøkonomiske analyse	138
	Bilag 11 Følsomhedsanalyse af omkostningen ved CYP-testen	139
	Bilag 12 Resultaterne fra den blindede analyse	140
	Bilag 13 Variable i den økonomiske model	142
	Bilag 14 Modelspecifikation i den økonomiske analyse	143
	Bilag 15 Studiepopulation i den økonomiske analyse	144
	Bilag 16 INSTRUKS vedrørende Genetisk analyse af Cytokrom P450 i klinisk psykiatri	145
	Bilag 17 APPENDIKS til instruks vedrørende Genetisk analyse af Cytokrom P450	154

Hvad er Medicinsk Teknologivurdering?

MTV er et redskab, der bidrager til beslutningstagning på sundhedsområdet.

En MTV samler og vurderer den viden, der foreligger om en given medicinsk teknologi. En medicinsk teknologi skal opfattes bredt som procedurer og metoder til forebyggelse, diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering inklusive apparater og lægemidler det kan fx være en ny metode til at behandle patienter. Der fokuseres på de sundhedsfaglige, patientmæssige, organisatoriske og økonomiske aspekter. Foreligger der ikke tilstrækkeligt antal studier til belysning af et eller flere af aspekterne, kan egne undersøgelser foretages.

MTV'en munder ud i en rapport, der kan bidrage til bedre planlægning, kvalitetsudvikling og prioritering på sundhedsområdet. MTV's målgruppe er beslutningstagere på det sundhedspolitiske felt. Den henvender sig derfor primært til forvaltninger og politikere og øvrige beslutningstagere på det sundhedsfaglige område. Her bidrager MTV med input til beslutninger inden for drift og forvaltning samt politisk styring i forhold til hvilke ydelser, der skal tilbydes på sundhedsområdet og hvordan de kan organiseres.

Medicinsk teknologivurdering defineres således:

- MTV er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi.
- MTV er en forskningsbaseret, anvendelsesorienteret vurdering af relevant foreliggende viden om problemstillinger ved anvendelse af teknologi i relation til sundhed og sygdom.

Projektet er finansieret af MTV-puljen, som blev nedlagt i 2007. Puljens formål var at udbrede kendskabet til og brugen af MTV lokalt. MTV-puljeprojekter udarbejdes af en ekstern tværfaglig projektgruppe. Projektgruppen gennemgår systematisk den eksisterende litteratur, bidrager med dataindsamling, udarbejder rapportens kapitler og formulerer rapportens konklusioner. Sundhedsstyrelsen foretager redigering af den samlede rapport. MTV-rapporter gennemgår desuden eksternt peer-review.

Hent yderligere oplysninger om MTV på www.sst.dk/mtv under MTV-værktøjskasse:

”Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering”

Medicinsk Teknologivurdering – Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan?”

Sammenfatning

Introduktion

En stor del af de psykofarmaka, der i dag anvendes i psykiatrien, nedbrydes ved enzymerne Cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) og Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19). Begge enzymer udviser genetisk polymorfisme, hvilket betyder, at der forekommer variationer i de gener, der koder for enzymerne. Variationer medfører en ændring i enzymernes evne til at omsætte lægemidler. 5-10 % af den kaukasiske befolkning har en CYP2D6-genotype, der medfører en betydelig nedsat enzymaktivitet (poor metabolizers (PM)), mens 30-40 % har en let nedsat enzymaktivitet (intermedier metabolizers (IM)) sammenlignet med normalbefolkningen (extensive metabolizers (EM)). Omkring 1 % har en betydelig øget omsætningssevne (ultra rapid metabolizers (UM)). For CYP 2C19 udgør andelen af PM'ere 2-3 %, mens hyppigheden af forekomsten af UM'ere er ukendt.

Genotypen for såvel CYP2D6 som CYP2C19 kan identificeres ved hjælp af en enkel blodprøve, CYP-testen, og anvendes til at forudsige det enkelte menneskes evne til at udskille lægemidler, der omsættes af enzymerne CYP2D6 og CYP2C19.

Det er veldokumenteret, at PM'ere opnår betydeligt højere lægemiddelkoncentrationer ved en given medikamentel behandling, mens koncentrationerne hos UM'ere er tilsvarende lave. Status som PM'er anses generelt for at være associeret med en øget risiko for lægemiddelbivirkninger, mens UM'ere risikerer behandlingssvigt på grund af relativ underdosering. Ud fra et teoretisk rationale vil en individualisering af den medicinske behandling efter CYP-testresultatet forbedre disse forhold, hvilket ikke er dokumenteret videnskabeligt. Samtidig fremstår genotypningens etiske, organisatoriske og sociale aspekter stort set ukendte på trods af, at disse aspekter formodes at være væsentlige for genotypningens anvendelse i klinisk praksis.

CYP-testen finder i dag en bred anvendelse i psykiatrien. I 2006 udgav H:S Sundhedsfaglige Råd for Psykiatri anbefalinger om at implementere genotypningen i behandlingsrutinen, og flere behandlingscentre har etableret de fornødne laboratoriemæssige faciliteter.

I den foreliggende MTV har vi valgt at fokusere på den medikamentelle antipsykotiske behandling, selvom principperne i den genetisk bestemte lægemiddelomsætning også gælder for andre terapiområder inden for og uden for psykiatrien. Årsagerne er fortrinsvis af praktisk karakter. Således udgør patienter med diagnoser inden for det skizofrene spektrum – som jo er den primære målgruppe for antipsykotika – en stor del af den psykiatriske patientpopulation. Talrige antipsykotika omsættes af CYP2D6, som rent kvantitativt langt oftere er berørt af en genetisk betinget ændring i dens omsætningshastighed end CYP2C19. Med andre ord, findes der flere PM'ere for CYP2D6 end CYP2C19. Endelig er den medikamentelle behandling med antipsykotika kompliceret af hyppig forekomst af bivirkninger og behandlingssvigt, hvilket kan føre til en dårlig efterlevelse af behandlingen med øget risiko for sygdomsrecidiv og genindlæggelse.

Formål

Vi ønsker at besvare spørgsmålet, hvorvidt CYP-testen bør anvendes som en rutinemåling i psykiatrien med fokus på den medikamentelle antipsykotiske behandling set i lyset af dens effekt (teknologi), organisatoriske aspekter, patientens perspektiv samt omkostningseffektivitet (økonomi).

Målgruppe

Den primære målgruppe for rapporten er ledende overlæger på psykiatriske afdelinger, som skal tage beslutning om at indføre CYP-testen som rutinemåling. Andre beslutningstagere på afdelings-, hospitals- og regionsniveau vil også kunne anvende rapporten.

Afgrænsning

Den foreliggende MTV evaluerer udelukkende den rutinemæssige brug af genotypisering for CYP2D6 og CYP2C19 (CYP-testen) i forbindelse med antipsykotisk behandling i psykiatrien. CYP-testens brug ved en specifik indikation eller test af gener, der koder for andre CYP-enzymmer, som også kan være involveret i omsætning af psykiatriske lægemidler (herunder antipsykotika), omtales ikke. Skønt mange patienter med psykiatriske lidelser også får lægemidler for somatiske lidelser så som sukkersyge, astma eller forhøjet blodtryk, ligger anvendelsen af CYP-testen i forbindelse med medicinsk behandling mod somatiske lidelser ikke inden for rammerne af denne rapport.

Den foreliggende MTV evaluerer udelukkende den rutinemæssige brug af genotypisering for CYP2D6 og CYP2C19 (CYP-testen) i psykiatrien. Test af gener, der koder for andre CYP-enzymmer, som også kan være involveret i omsætning af i psykiatriske lægemidler (herunder antipsykotika), omtales ikke. Skønt mange patienter med psykiatriske lidelser også får lægemidler for somatiske lidelser så som sukkersyge, astma eller forhøjet blodtryk, ligger anvendelsen af CYP-testen i forbindelse med medicinsk behandling mod somatiske lidelser ikke inden for rammerne af denne rapport.

Når der tales om rutinemæssig anvendelse, menes anvendelse uden specifikke indikationer, som fx mistanke om nedsat medicinomsætning ved forekomst af bivirkninger eller høje lægemiddelkoncentrationer på trods af lave medicindoser.

Metode

Hovedstudiet i dette projekt er et RCT af den kliniske effekt af rutinemæssig gennemførelse af CYP-testen. For at udnytte de eksisterende data, der foreligger på Psykiatrisk Center Sct. Hans, er der delvis sideløbende gennemført to retrospektive kohortestudier baseret på journaldata. Formålet er at analysere, om den enkelte patients evne til at udskille lægemidler, hvis omsætning afhænger af enzymene CYP2D6 og CYP2C19, afspejles i lægens ordination af såvel antipsykotika som bivirkningsmedicin (antikolinerg medicin).

Et tredje retrospektivt kohortestudie kombinerer en kvantitativ og en kvalitativ tilgang i form af deskriptive data fra journaler og etnografiske observationer, for at belyse, om CYP-testen er genstand for dokumenteret refleksion ved valg af behandlingen. I tilknytning hertil er der gennemført et etnografisk feltstudie af CYP-testens etiske, patientrelaterede og organisatoriske konsekvenser samt et økonomisk studie af udgiftskonsekvenserne ved brug af CYP-testen.

Forløbet er ledsaget af en systematisk litteraturgennemgang til brug i MTV'ens kapitler om Teknologi, Organisation, Patient og Økonomi.

Teknologi

CYP-testen er en gentest. Ved hjælp af en enkelt blodprøve analyseres de gener, der koder for de lægemiddelomsættende enzymer CYP2D6 og CYP2C19. Dette giver oplysninger om patientens genotype. Genotypen anvendes til at forudsige patientens evne til at udskille lægemidler, der omsættes af disse enzymer. Hensigten er at vælge præparater og doser tilpasset patientens genetiske profil og herigennem nedsætte risikoen for bivirkninger eller behandlingssvigt.

En effektiv anvendelse af de informationer, CYP-testen giver, har dog en række forudsætninger. For det første skal genotypen være associeret med et relevant klinisk udfald så som øget risiko for bivirkninger eller behandlingssvigt. Dernæst skal CYP-testens svar oversættes til et behandlingsvalg (en medicinsk beslutningstagning), som i sidste ende skal føre til et bedre behandlingsforløb. Teknologidelen forsøger at afdække disse aspekter ved at besvare de følgende MTV-spørgsmål:

- Er CYP2D6 og/eller CYP2C19 genotypen associeret med en øget risiko for bivirkninger eller behandlingssvigt i forbindelse med medikamentel antipsykotisk behandling?
- Påvirker CYP-testen i sit nuværende stade valg og dosering af antipsykotisk medicin hos patienter med diagnose inden for det skizofrene spektrum?
- Medfører systematisk anvendelse af CYP-testen, at patienterne forbliver længere i behandling med antipsykotisk medicin, har færre bivirkninger eller bedre behandlingseffekt?

Der er i dag videnskabeligt belæg for, at status som CYP2D6-langsom (PM) og intermedier (IM) omsætter, er associeret med en øget forekomst af antipsykotika inducerede bivirkninger. Der findes imidlertid intet videnskabeligt belæg for, at dette også er tilfældet for CYP2C19. Ud fra et teoretisk rationale forventes det at være tilfældet. Selvom sammenhængen mellem CYP-genotype og lægemiddelbivirkninger er en væsentlig forudsætning for en meningsfuldt ibrugtagning af CYP-testen i klinikken, er det ikke ensbetydende med, at CYP-testen fremadrettet kan anvendes som et beslutningsredskab til at forbedre det kliniske udfald ved behandling med antipsykotika. Dette spørgsmål har vi ikke fundet svar på i den eksisterende litteratur, hvilket også gælder hvorvidt CYP-testen egentligt indgår i den medicinske beslutningstagning. Derfor har forskergruppen bag teknologidelen selv gennemført fire studier – tre retrospektive, deskriptive studier og et RCT. På basis af disse studier er vi nået frem til, at CYP-testen i sit nuværende stade kun anvendes i begrænset omfang til valg og dosering af antipsykotisk medicin og kun sjældent indgår i dokumenterede overvejelser omkring patientens lægemiddelbehandling. Vi er desuden nået frem til, at rutinemæssig anvendelse af CYP-testen som beslutningsredskab til styring af den medikamentelle antipsykotiske behandling ikke medfører en bedre behandlingssvigt, færre bivirkninger, bedre behandlingseffekt eller bedre compliance.

Organisation

Gennemgang af den eksisterende litteratur samt et casestudie på en udvalgt afdeling, belyser en række organisatoriske barrierer for en meningsfuld rutinemæssig udnyttelse af CYP-testen i daglig klinisk praksis.

MTV'en besvarer spørgsmålet: Hvorledes bidrager organisering til en meningsfuld rutinemæssig udnyttelse af CYP-testen i daglig klinisk praksis? Med fokus på at testen benyttes, når den er klinisk meningsfuld, har følgende underspørgsmål guidet analysen:

- Oplever læger selv, at testen er klinisk meningsfuld?
- Indgår CYP-testen meningsfuldt i arbejdsgange? (flows)
- Indgår CYP-testen meningsfuldt i hverdagens kliniske aktiviteter? (situationer)
- Indgår CYP-testen meningsfuldt i hverdagens relationer, samspil og viden deling?

Den overordnede konklusion er, at organisatoriske barrierer medfører, at CYP-testen har tendens til at blive fraværende i daglig klinisk praksis – også i tilfælde, hvor den principielt indgår i den rutinemæssige behandling.

Lægerne er usikre på, om testen er klinisk meningsfuld: Eksisterende forskning og empiriske resultater fra nærværende undersøgelse viser, at hovedparten af lægerne ikke har en klar holdning til, om CYP-testen er klinisk meningsfuld. Nogle læger tøver, mens andre ser fordele i nogle tilfælde samtidig med, at de har erfaringer med situationer, hvor testen ikke har bidraget meningsfuldt til det kliniske arbejde.

En plads i arbejdsgangene: På linje med hvad der er fundet i et new zealandsk studie, finder vi i dette studie, at prøvesvar kommer for sent ind i den medicinske beslutningstagningsproces. En af årsagerne er tiden fra blodprøvebestilling til, at prøvesvaret ligger klar. En lige så væsentlig grund synes at være, at prøvesvaret let forsvinder ud af lægernes bevidsthed qua de arbejdsgange og journaliseringssystemer, som forefindes. Meningsfuld brug af CYP-testen kræver med andre ord et indgående arbejde med at sikre arbejdsgange og journaliseringssystemer, som gør testen synlig på de relevante tidspunkter for de relevante behandlere.

CYP-testen i hverdagens kliniske aktiviteter: I hverdagens kliniske aktiviteter indgår CYP-testen blot som ét redskab blandt mange i den medicinske beslutningstagningsproces. Den er et redskab, som benyttes på samme måde og i de samme situationer som de øvrige og opfattes og benyttes i praksis som en blodprøve i lighed med serum koncentrationmålinger. Placeret således ender CYP-testen ofte med at fremstå som mindre relevant end andre redskaber. Den kan kun give en advarsel for et fåtal af patienter (i modsætning til mange andre redskaber, som giver relevante resultater for alle). Ofte er den desuden ikke aktuel i situationen, hvor svaret foreligger (fx fordi patienten på det tidspunkt ikke er i CYP2D6-afhængig medicinsk behandling). Læger deltagende i nærværende studie udtrykker tvivl om CYP-testens fremtidige relevans.

CYP-testen i hverdagens relationer, samspil og videndeling: Den internationale litteratur påpeger, at lægernes vidensniveau er for lavt, hvilket modsiges af vores studier. Den nødvendige viden for at kunne bruge testen i dagligdagen er relativt begrænset, men må tilegnes individuelt af lægerne. Det skaber uensartethed i måden at benytte testen og tolke prøvesvarene, hvilket er en barriere for gensidig videndeling med det formål at gøre testen relevant, meningsfuld og nærværende for lægerne.

Forskning i implementering har fremhævet, at det er centralt for ny teknologi at være genstandsfelt for fagfællers aktive diskussioner. Steder, hvor dette studie har foregået, er CYP-testen sjældent genstand for diskussion og vidensudveksling. Lægerne vurderer ikke, at den har relevans i tværfaglige fora. Tværfagligt personale og patienter samles i højere grad om rehabilitering og skabelsen af det gode liv og i mindre grad om detaljer i medicinjusteringen. Alt i alt indgår CYP-testen kun sjældent meningsfuldt i hverdagens relationer, samspil og videndeling. Undtagelsen synes at være polyfarmakologiske konferencer, som er tilrettelagte fora, hvor læger samledes om medicinjustering.

Samlet påviser dette studie, at en effektiv brug af CYP-testen kræver et omfattende arbejde med de organisatoriske forhold omkring CYP-testen med henblik på at sikre en aktiv videndeling i relevante fora og kollektiv bevidsthed om dens brug og relevans. Arbejdsgange og journaliseringssystemer skal tilpasses for at sikre, at prøvesvarene er synlige og let tilgængelige for rette person på rette tidspunkt. Endelig må forståelsen af CYP-testen som en blodprøve på linje med andre blodprøver adresseres, hvis man skal sikre optimal brug af den.

Patient

De patienter, der er i fokus i denne MTV er i psykiatrisk behandling for sygdomme med kronisk karakter. Deres behandling er ofte kendetegnet ved mangeårige relationer til (skiftende) læger og et samarbejde med lægen om løbende justering af deres medicinske behandling. Derfor er patienter interviewet om deres erfaringer med den medicinske beslutningstagningsproces og CYP-testen, og vi har spejlet den i lægernes erfaringer og praksis på en udvalgt afdeling. MTV'en besvarer spørgsmålene:

- Hvilke etiske forhold i den rutinemæssige brug af genotypisk testning skal tages i betragtning?
- Hvilke forhold har betydning for, om patienterne vil opleve genotypning som en fordel?
- Hvilken rolle spiller genotypning for patientens deltagelse i den medicinske beslutningstagningsproces?

CYP-testen behandles i dag som etisk uproblematisk – en blodprøve som ikke kræver særligt samtykke

CYP-testens potentiale ligger i at give viden, som patienten kan bruge resten af livet. Det kræver, at patienten er grundigt informeret om egen CYP-status og konsekvenserne heraf, hvilket sjældent sker i praksis for de interviewede patienter i denne undersøgelse.

For lægerne er det afgørende ved CYP-testen ikke dens livslange potentielle relevans, men dens potentiale, når det er svært at finde den rigtige medicinering. Lægerne opfatter CYP-testen som en blodprøve på linje med andre, tænker ikke over, at det er en gentest og informerer derfor ikke patienterne herom med mindre patienterne specifikt spørger. Det hensigtsmæssige heri bør overvejes. Litteraturen på området indikerer, at testen næppe vil have større konsekvenser for patienterne på den korte bane. Nyere forskning påpeger dog, at testen kan indeholde sekundære informationer. På den baggrund bliver grundig information og fortrolig opbevaring af data væsentlig.

Alt i alt påpeger dette studie således et etisk behov for at:

- Understøtte lægers brug af informeret samtykke og information om blodprøver generelt og cyp-testen specifikt
- Understøtte lægerne i at fokusere på testens konsekvens for patienten (i.e. en livslang viden) fremfor blot viden til brug for lægen her og nu (i.e. viden til understøttelse af medicinsk beslutning i den aktuelle situation)
- Understøtte at den relevante viden om testen gives til patienterne på en måde, som patienterne forstår. Ved god information til patienten om CYP-testen og effektiv videreformidling til fremtidige behandlere, kan man sikre, at CYP-testen kan komme til at indgå relevant i de mange beslutninger om medicinændringer, som psykiatriske patienter kommer til at møde i løbet af deres liv.

Måden CYP-testen indgår i den fælles beslutningstagning omkring medicin er afgørende for, hvor meget patienten vil opleve, at den gavner dem

De adspurgte læger og patienter i denne undersøgelse er bemærkelsesværdigt enige om værdien i en fælles medicinsk beslutningstagning.

Læger og patienter pointerer vigtigheden i at lade patientens erfaringer med virkning og bivirkning være det afgørende i enhver beslutning om medicinering – uanset CYP-test resultatet.

For patienterne er det afgørende at:

- Lægen lytter
- De har været to parter om at vurdere, om medicinen virker
- De har selv været med til at bestemme
- De kan knytte et håb om bedring til behandlingen
- De ikke har for mange bivirkninger

Disse forhold skal være tilgodeset for at patienterne vil opleve CYP-testen som en fordel

Samtlige adspurgte patienter har grimme oplevelser med overmedicinering eller medicinering, som har ført til mange bivirkninger. Fra et patientperspektiv må teknologi som kan dæmpe overmedicinering/fejlmedicinering hilses velkommen forudsat, at den virker efter hensigten og benyttes i tråd med ovennævnte forhold.

Økonomi

Det primære formål med den sundhedsøkonomiske analyse har været at sammenligne omkostningerne ved den nuværende behandlingspraksis med en rutinemæssig brug af CYP-testen. Således har denne MTV besvaret spørgsmålet: Vil rutinemæssig anvendelse af CYP-testen føre til en mere omkostningseffektiv udnyttelse af ressourcerne sammenlignet med nuværende kliniske praksis uden brug af CYP-test?

Resultaterne fra det kliniske randomiserede studie peger på beskedne effekter af interventionen. Den økonomiske analyse er derfor gennemført som en separat analyse af omkostningerne (cost-minimization). Formålet har været at undersøge, om der er lave omkostninger forbundet med behandling på baggrund af CYP-testen sammenlignet med den nuværende kliniske praksis.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på data om forbruget af sundhedsydelse blandt de patienter, der indgår i det kliniske randomiserede forsøg. Omkostninger blandt patienterne i interventionsgruppen er sammenholdt med omkostningerne blandt patienterne i kontrolgruppen.

Den sundhedsøkonomiske analyse peger på, at rutinemæssig brug af CYP-testen er omkostningsneutral med en tendens til at kunne foranledige besparelser i omegnen af 23-24 % af de totale omkostninger til behandling i sundhedsvæsenet inden for et år. I løbet af de 365 dage som omkostningerne er summeret over, er der konstateret et merforbrug i behandlingspsykiatrien svarende til 239 % hos patienter, der tilhører gruppen af ekstreme lægemiddelomsættere. Dette merforbrug reduceres med 29 % blandt patienter behandlet med udgangspunkt i CYP-testen. Begge resultater er statistisk højsignifikante. Denne store og højsignifikante omkostningsforskel har ikke kunnet findes, når der er kigget på effekterne af intervention uagtet status for lægemiddelom-

sættelse. Dette skyldes den store spredning, der er på omkostningerne, og at de ekstreme lægemiddelomsætter ”kun” udgør 20 % af det samlede patientgrundlag.

Den manglende statistisk signifikante forskel på de totale omkostninger for henholdsvis interventionsgruppe og kontrolgruppe betyder dog ikke, at forskellen ikke eksisterer. Den har blot ikke kunnet vises med den givne studiestørrelse. Resultatet er næppe irrelevant ud fra et prioriteringsperspektiv, idet analysen viser, at brugen af CYP-testen i værste fald er omkostningsneutral og kan nedbringe omkostningerne til behandling af behandlingssvære skizofrene patienter med 29 %.

Sandsynligheden for at have et forbrug af ydelser i den primære sundhedssektor er påvirket af, hvorvidt patienten har en ekstrem lægemiddelomsætning eller ej. Det har desværre ikke været muligt at estimere, hvorledes denne sandsynlighed påvirkes af interventionen, da der kun var en enkelt ekstrem lægemiddelomsætter uden forbrug i interventionsgruppen.

Omkostningerne forbundet med apoteksafhentede lægemidler er desuden fundet at afhænge af lægemiddelomsætning. Resultaterne viser således, at de ekstreme lægemiddelomsættere kun har halvt så store omkostninger til apoteksafhentet medicin som de normale omsættere. Hos patienter i interventionsgruppen er omkostningerne mellem 175-260 % af tilsvarende i kontrolgruppen. Det skal bemærkes, at lægemiddelforbruget, som det er opgjort her, udgøres af det apoteksafhentede lægemiddelforbrug uden for den psykiatriske hospitalssektor. En optimeret behandling med brug af CYP-testen får således den konsekvens, at flere patienter får udleveret medicin på apoteket, hvorfor det indgår som øgede lægemiddelomkostninger i nærværende analyse. I en planlægningsmæssig sammenhæng må det forventes, at rutinemæssig brug af CYP-testen medfører et omkostningsskift fra den psykiatriske behandlingssektor til lægemiddelområdet. Kigges der på effekterne af interventionen alene, uagtet lægemiddelomsætter status, tegner der sig et billede af en netto besparelse også på det apoteksafhentede lægemiddelforbrug (1,5 %).

Vores studie bekræfter en allerede påvist tendens til øgede omkostninger blandt de ekstreme lægemiddelomsættere. Studiet bidrager med ny viden om væsentlige potentielle besparelser i den psykiatriske behandling af disse patienter ved rutinemæssig brug af CYP-testen. Det skal dog holdes in mente, at de observerede besparelser forekommer i et studiemiljø, hvor der aktivt har været gjort en indsats for at fremme anvendelsen af CYP-testens resultater. Det kan således ikke umiddelbart forventes, at resultaterne er overførbare til et hverdagsmiljø, hvor CYP-testen tilbydes.

Samlet vurdering

Denne MTV-rapport belyser, at patientens CYP2D6 og CYP2C19-genotype (CYP-testen) har klinisk betydning. Det fremgår af litteraturstudiet, at CYP-testen kan anvendes til at udpege patienter med en øget risiko for udvikling af antipsykotika udløste bivirkninger og bestyrkes af fundene i de studier, der er gennemført som led i denne MTV. Således viser teknologiafsnittets deskriptive studier, at CYP2D6 metaboliseringsgrupperne fremtræder som differentierende faktor i studiepopulationen. Desuden konstateres der ved den økonomiske analyse et betydeligt merforbrug i behandlingspsykiatrien hos patienter, der tilhører gruppen af ekstreme lægemiddelomsættere, altså patienter med enten en meget langsom (PM) eller en meget hurtig (UM) lægemiddelomsætning for enten CYP2D6 eller CYP2C19. Ligesom fundene i de

deskriptive studier tyder denne observation på, at disse patienters kliniske behov og fremtræden adskiller sig fra gruppen af normale lægemiddelomsættere.

Selvom en sammenhæng mellem CYP-metaboliseringsgruppe og klinisk udfald er en væsentlig forudsætning for CYP-testens anvendelse i behandlingsrutinen, er det ikke ensbetydende med, at CYP-testen også fremadrettet er nyttig som et beslutningsredskab til at forbedre det kliniske udfald i form af færre bivirkninger og bedre behandlingseffekt ved behandling med antipsykotika. Afprøvning af CYP-testen som beslutningsredskab i det klinisk kontrollerede, randomiserede studie viser, at den rutinemæssige anvendelse af CYP-testen til styring af den medikamentelle antipsykotiske behandling ikke medfører bedre behandlingspersistens, færre bivirkninger, bedre behandlingseffekt eller bedre compliance. Det er imidlertid vigtigt at bemærke, at studiet ikke formår at afdække CYP-testens potentiale helt. Det merforbrug, der konstateres i behandlingspsykiatrien hos patienter, der tilhører gruppen af ekstreme lægemiddelomsættere, reduceres i den behandlingsarm, hvor CYP-testen anvendes til styring af den medikamentelle behandling.

Rapportens organisationsafsnit påpeger, at der er betydelige organisatoriske barrierer for en rationel anvendelse af CYP-testen. CYP-testen anvendes kun i meget begrænset omfang til valg og dosering af antipsykotisk medicin. En effektiv brug af CYP-testen kræver et omfattende arbejde for at sikre relevante fora for udveksling af information og refleksion om testens brug og relevans. Desuden kræves en tilpasning af eksisterende arbejdsgange og journaliseringssystemer for at sikre, at prøvesvarene bliver synlige og let tilgængelige for rette person på rette tidspunkt. Dertil vil det være væsentligt at øge lægernes opmærksomhed på, at testen giver en viden, der kan have relevans for patienternes medicinering resten af livet. Patienterne skal være bedre informerede om testresultatet og dets mulige konsekvenser, og lægerne skal bevidstgøres om vigtigheden af, at de videreformidler testresultatet, når patienten udskrives.

På trods af en række fund, der indikerer, at CYP-testen har et potentiale som redskab til forbedring af den antipsykotiske behandling, er det vores opfattelse, at testen i sit nuværende stade ikke kan anvendes som en rutineundersøgelse i psykiatrien. Dette er primært baseret på de betydelige organisatoriske barrierer denne MTV har afdækket, men også på den manglende evidens for testens kliniske nytte som fremadrettet beslutningsredskab til forbedring af den antipsykotiske behandling.

Summary

Introduction

A large part of the psychotropic drugs that are currently used in psychiatry, are metabolized by the enzymes Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19). Both enzymes exhibit genetic polymorphism. This means that there are variations in the genes encoding the enzymes that cause changes in the enzyme's metabolic activity. Thus, 5-10 % of the Caucasian population have a CYP2D6-genotype resulting in a significantly reduced enzyme activity (poor metabolizers (PM)) while 30-40 % have a slightly reduced enzyme activity (inter-media metabolizers (IM)) compared with the normal population (extensive metabolizers (EM)). Approximately 1 % has a significant increase in the metabolic rate (ultrarapid metabolizers (UM)). For CYP 2C19, 2-3 % of the population are PM's, while the frequency of occurrence of UM's is unknown.

The genotype of both CYP2C19, CYP2D6 is analyzed by means of a simple blood test, also called CYP-test. It is used to predict an individual's ability to excrete drugs metabolized by the enzymes CYP2D6 and CYP2C19.

It is well documented that PM's achieves significantly higher drug concentrations at a given drug dose, while the concentrations in UM's is correspondingly low. PMs are generally considered to have an increased risk of adverse drug reactions, while UM's risk treatment failure due to relative under dosing. In theory, individualization according to the CYP-test results could improve these conditions. This, however, has never proven scientifically. In addition, ethical, organizational and social aspects of genotyping are largely unknown, despite the fact that these aspects are likely to be significant for the use of gene tests in clinical practice.

Despite this, the CYP-test is widely used in psychiatry. In 2006, a regional board of mental health care specialists (H:S Sundhedsfagligt Råd for Psykiatri) released recommendations to implement genotyping in treatment routines, and several centers have established the necessary laboratory facilities.

In the present MTV, we have chosen to focus on antipsychotic drug treatment, although the principles of the genetically determined drug metabolism also apply to other therapeutic areas – somatic and psychiatric. The reasons are mainly practical, as patients with diagnoses in the schizophrenic spectrum – who are the primary target for antipsychotic drugs – are a large part of the psychiatric patient population. Numerous antipsychotic drugs are metabolized by CYP2D6, which metabolic activity far more often is affected by genetically changes than CYP2C19. In other words, there are more PM's for CYP2D6 than CYP2C19. Finally, antipsychotic drug treatment is complicated by the frequent occurrence of side effects and treatment failure, which can lead to poor treatment adherence and increased risk of recurrence of illness and readmissions.

Purpose

In this HTA we want to answer the question whether CYP-test should be used as a routine measurement in psychiatry with focus on antipsychotic drug treatment considering its effect (technology), organizational aspects, the patient's perspective and cost-effectiveness (economy).

Target group

The primary audience for this report is the leading consultants in psychiatric wards, who will take the decision to introduce CYP-test as a routine measure, but other decision makers at departmental, hospital and regional level may also find the report useful.

Delimitation

The present HTA evaluates only the routine use of genotyping for CYP2D6 and CYP2C19 (CYP-test) in connection with antipsychotic drug treatment in psychiatry. The use of the CYP-test for a particular indication or testing of the genes coding for the other CYP-enzymes, which may also be involved in the metabolism of psychiatric drugs (including antipsychotics), is not mentioned. Although many patients with psychiatric disorders also receive drugs for somatic disorders such as diabetes, asthma or hypertension, the use of CYP-test for medical treatment of somatic disorders is not within the scope of this report.

Method

The main study in this project is a randomized, controlled trial of the clinical efficacy of routine use of the CYP-test. In order to use existing data available at the largest Psychiatric Centre in Denmark, Psychiatric Center Sct. Hans, two retrospective cohort studies based on medical records were conducted. The aim was to analyze whether the individual patient's CYP2D6 and CYP2C19 drug metabolizing capacity, is reflected in the psychiatrists prescription pattern of antipsychotics as well as adverse medication (anticholinergic drugs).

A third retrospective cohort study combines a quantitative and qualitative approach using descriptive data from medical records and ethnographic observations to elucidate whether CYP-test result affects the choice of treatment. In addition, an ethnographic field study of CYP-test's ethical, patient-related and organizational consequences and an economic study of cost implications and cost-effectiveness of the use of CYP-test were conducted.

Furthermore, a systematic literature review of the HTS's different subject areas (clinical, economic, and social science) was performed.

Technology

The CYP-test is a genetic test. By means of a single blood sample genes encoding the drug metabolizing enzymes CYP2D6 and CYP2C19 are analyzed. The genotype used to predict individual patient's ability to excrete drugs metabolized by these enzymes. The intention is to individualize drug treatment according to the patient's genetic profile and thereby reduce the risk of side effects or treatment failure.

In order to utilize the CYP-tests information effectively, a number of preconditions must be fulfilled. Firstly, the CYP-genotype must be associated with a relevant clinical outcome, such as increased risk of adverse reactions or therapeutic failure. Next, the CYP-test result must be translated into a medical decision, which ultimately should lead to an improved treatment. The technology section attempts to elucidate these aspects by answering the following HTA-questions:

- Are CYP2D6 and/or CYP2C19 genotype associated with an increased risk of adverse events or treatment failure associated with antipsychotic drug treatment?
- Does the CYP-test in its present state affect the choice of antipsychotic drug and dosage in patients with diagnosis within the schizophrenic spectrum?
- Does the systematic use of the CYP-test lead to improved treatment persistence with antipsychotic drugs, fewer side effects and better treatment effect?

There is evidence that poor (PM) and intermediate metabolizer (IM) status of CYP2D6 is associated with an increased incidence of antipsychotic drug induced side effects. However, we have no scientific evidence that this is also the case for CYP2C19. From a theoretical point of view, however, we expect that this is the case. But even though the association between CYP genotype and adverse drug reactions is essential for a meaningful use of CYP-test in daily clinical routines, it does not necessarily mean that the CYP-test result can be used prospectively as a decision making tool to improve the clinical outcome of antipsychotic drug treatment. It has not been possible to find an answer to this important question in the literature. The same is true for the question whether or not the CYP-test result is used in the complex process of medical decision-making. Therefore, the researchers behind the technology section of this report conducted four studies – three retrospective, descriptive studies and a randomized, controlled trial. Based on these studies, we realized that the CYP-test in its present state only rarely is used for the choice of drug and dosage and is only rarely part of those consideration of the patient's drug therapy that are documented in the patient files. We also showed that routine use of CYP-test as a tool to facilitate decisions regarding antipsychotic drug treatment does not improve treatment persistence, lead to fewer side effects, better treatment effect or better compliance.

Organization

The review of the existing, although sparse, literature and a case study conducted at one selected department, points out a number of organizational barriers to a meaningful utilization of the CYP-test in daily clinical practice.

This HTA answers the question: How does the organization contribute to a meaningful utilization of the CYP-test in daily clinical practice? Focusing on the fact that the CYP-test is used, when clinically meaningful, the analysis is guided by the following sub-questions:

- Do physicians' experience that the test is clinically meaningful?
- Is the CYP-test meaningful in workflows?
- Is the CYP-test meaningful in everyday clinical activities?
- Is the CYP-test meaningful in everyday relationships, interaction and the sharing of knowledge?

The overall conclusion is that the CYP-test tends to be absent in daily clinical practice due to organizational barriers – even where it in principle is part of the clinical routine.

Physicians are unsure whether the test is clinically meaningful: Both existing research and the empirical results from this study show that the majority of physicians do not have a clear position on whether CYP-test is clinically meaningful. Some hesitate. Some see benefit in some cases, but may at the same time have a lot of experience with situations where the test did not contribute meaningfully to the clinical work.

A place in the workflow: In line with what is found in a New Zealand study, we found that the test results come too late into the medical decision-making process. One reason is the time it actually takes from the blood sample is ordered until the test result is analyzed. An equally important reason is that test results easily disappear out of doctors' awareness due to workflow and available filing systems. A meaningful use of the CYP-test requires work to ensure the CYP-test a place in workflows and filing systems, which makes the test visible at the right time for the right practitioners.

The CYP-test in everyday clinical activities: In everyday clinical activities, the CYP-test is just a tool among many others in the medical decision-making. A tool is used in the same way and in the same situations as the other. In practice, the CYP-test is perceived and used as a blood test very similar to drug concentration measurements. Used like this the CYP-test often appears less relevant than other clinical tools. It only gives information for a minority of patients (in contrast to many other tools which provide relevant results for all), and might not be relevant in the situation where the results becomes available (e.g. because the patient at the time is not treated with CYP2D6-dependent medication). Typically, the physicians who participated in this study did not consider the CYP-test as a test of relevance far into the future.

CYP-test in everyday relationships, interaction and knowledge sharing: The international literature has pointed out that physicians' level of knowledge is too low. This study, however, points out something else, namely: that the knowledge required to use the test in clinical routines is relatively simple, but physicians must acquire it individually. This creates inconsistency in the way the test is used and test results are interpreted. In addition, it is a barrier to mutual knowledge exchange, which could help to make the test relevant, meaningful and present for physicians.

Research on implementation has highlighted that it is crucial to a new technology to be part of the peers' active discussions. However, at the center where this study took place, the CYP-test only rarely was subject of discussion and knowledge exchange. This was in part because physicians felt that the CYP-test result was not relevant in interdisciplinary fora, but also because the focus of these fora was on rehabilitation and 'creation of good lives' not details in medical adjustment. Overall, the CYP-test only rarely found a meaningful role in everyday relationships, interaction and knowledge sharing. An exception is a conference on polypharmacology, in which physicians in one of the studied departments participated – that is, a special forum where physicians discuss adjustment of medical treatment.

Overall, this study demonstrates that effective use of CYP-test requires extensive work with the organizational issues concerning the CYP-test that can ensure fora for active knowledge sharing and a collective awareness of its use and relevance (and irrelevance). Workflows and filing systems must be adapted to ensure that CYP-test answers are visible and easily accessible to the right person at the right time. Finally, the understanding of CYP-test as a blood test like any other must be addressed in order to ensure its optimal use.

The Patient

Patients in focus in this HTA receive psychiatric treatment of diseases of a chronic nature. Their treatment is often characterized by long-standing relationship with (different) physicians and by cooperation with the psychiatrist about continuous adjustment of their medical treatment. Based on this, this HTA has interviewed patients

about their experience with medical decision-making and the CYP-test. We have mirrored their experience with the experience of the psychiatrists and their practice within a selected ward. On this background, the HTA answers the following questions:

- What ethical issues should be considered in the routine use of genotypic testing?
- What factors affect whether patients will experience genotyping as an advantage or not?
- What role does genotyping play in the patient's participation in medical decision-making?

Today, CYP-testing is considered ethically unproblematic – a blood test that does not require special informed consent.

The potential of the CYP-test lies within the knowledge, which the patient can use for the rest of his/her life. It requires that the patient gets profound information about their CYP-status and its consequences. However, it is rarely practiced among the interviewees in this study. As to the psychiatrists in this study, key of the CYP-test is not its lifelong potential relevance, but rather the help it provides in the clinic in situations where it is difficult to find the right medication. For them it is a blood test similar to other blood tests. They do not consider it as a genetic testing, and they do not inform the patients about this fact, unless the patients specifically ask. And practically, they never do.

It should be considered, if such practice is appropriate. Literature on the topic considers it unlikely that this type of test would have any major impact for patients in the short term. However, recent research also points out that the test might prove to contain secondary information. Based on this, thorough information and confidential data keeping become important.

All things considered, this study points out an ethical need of:

- supporting the psychiatrists' use of informed consent and information about blood tests in general, and the CYP-test in particular
- supporting psychiatrists' focus on what the test means to the patient (i.e. knowledge that can follow them for the rest of their lives), rather than what it means to the psychiatrists here and now (i.e. knowledge that can support a medical decision in the current situation)
- supporting the fact that relevant knowledge about the test is given to the patients in a way, so that they understand it.

By giving good information to the patient concerning the CYP-test and effective dissemination to future therapists, one can ensure that CYP-test can be included in many decisions about change of medication, which psychiatric patients will encounter during their lives.

The way in which the CYP-test is included in the co-decision about medication is crucial for the extent to which the patient will experience its benefit.

The interviewed psychiatrists and patients in this study are of one mind when it comes to the value of a shared medical decision-making.

Both psychiatrists and patients emphasize the importance of making the patient's experience of effect and side effects crucial elements in any decision on medication – regardless of the CYP-test result.

For the patients, it is crucial that the psychiatrist listens, that two parties have assessed whether the medicine helps or not, that they have been involved in the decision, that they can attach a hope for improvement to the treatment – and that they do not experience too many side effects.

These factors must be considered in order for the patients to experience CYP-test as an advantage.

Many patients (and everyone in this study) have had experience with over-medication or medication leading to many side effects. From a patient's perspective, a technology that can decrease the medication (and/or medication errors) is welcome – if it works as intended and is used in line with the above conditions.

Health Economics

The primary purpose of the health economic analysis is to compare the cost of the current treatment practices with a routine use of CYP-test. Thus, this HTA answers the question: Will the routine use of CYP-test lead to a more cost-effective use of resources compared with current clinical practice without the use of CYP-test?

The results from the clinical randomized study suggest modest effects of the intervention. The economic analysis is carried out as a separate analysis of the costs (cost minimization). The purpose is to check whether there is a lower cost of treatment on the basis of CYP-test, compared with current clinical practice.

The health economic analysis is based on data on consumption of health services among the patients included in the clinical randomized trials. Costs among patients in the intervention group compared with the costs among patients in the control group.

The health economic analysis suggests that routine use of CYP-test is cost neutral, even with a tendency to induce savings in the region of 23-24 % of the total treatment costs in health care within a year. During the 365 days which costs are summed over, there was an excess consumption of psychiatric treatment equivalent to 239 % in patients belonging to the group of extreme metabolizers. This excess consumption was reduced by 29 % among patients treated on the basis of CYP-test. Both results are highly statistically significant. This large and highly significant difference in cost could not be found when looking at the effects of intervention despite drug gateway status. This is due to the wide dispersion in cost, and that the extreme drug metabolizers constitute “only” 20 % of the total patient basis.

The lack of statistically significant difference in the total cost of the intervention and the control group does not mean that the difference does not exist. It has however not been possible to show with the sample size of this study. The result is hardly irrelevant from a priority setting perspective since the analysis shows that the use of CYP-test at worst is cost neutral and can reduce the cost of treating cumbersome schizophrenic patients by 29 %.

As expected, the analysis also showed that the probability of resource utilization in primary care is affected by whether the patient has an extreme drug reaction or not. Unfortunately, it has not been possible to estimate how this probability is affected by the intervention, as there was only one extreme drug turnover without consumption in the intervention group.

The costs of pharmacy-dispensed drugs are also found to depend on drug metabolism. Thus, the results show that the extreme metabolizers incur only half as high expenses for pharmacy dispensed medicine as normal metabolizers. However, patients in the intervention group incur costs, between 175 to 260 % of the equivalent in the control group. Note that drug consumption, as it is stated here, constituted by pharmacy dispensed drug consumption outside the psychiatric hospital sector. An optimized treatment with the use of CYP-test will thus have the consequence that more patients will receive medication at the pharmacy, which is why it is included as increased drug costs in this analysis. In a planning context, it must be expected that the routine use of CYP-test will result in a cost shift from the mental health care sector to the pharmaceutical field. Looking at the effects of the intervention alone, the picture is, however, a picture of a net savings also on the pharmacy dispensed drug consumption, albeit at a modest 1.5 %.

Our study confirms an already established trend of increased costs among the extreme metabolizers. However, the study contributes to our knowledge about the substantial potential savings in the psychiatric treatment of these patients by routine use of CYP-test. It should be kept in mind that the observed savings occur in a study, which has actively promoted the use of CYP-test results. It cannot be expected that the results are trivially transferable to everyday practice.

Overall assessment

This HTA shows, that the CYP2D6 and CYP2C19 metabolizer status (CYP-test) has clinical significance. This is clear from the literature study, which shows that CYP-test can be used to identify patients with an increased risk for the development of antipsychotic drug induced side effects. It is also confirmed by findings of the studies conducted as part of this HTA. Thus, the descriptive studies of the technology section show that CYP2D6 metabolizer status appears as a differentiating factor in the study population. In addition, the economic analysis shows significantly increased expenses in the group of extreme metabolizers, i.e. patients with either poor (PM) or ultra rapid (UM) drug metabolism for either CYP2D6 or CYP2C19. Like the findings in the descriptive studies, this observation suggests that these patients' clinical needs and appearance differs from that of a patient with normal drug metabolizing capacity.

Although an association between CYP metabolizer status and clinical outcome is essential for the use of the CYP-test in clinical routines, it does not necessarily mean that the CYP-test also is useful prospectively as a tool for medical decision making in order to improve clinical outcome in terms of reduced side effects and better efficacy of antipsychotic drug treatment. The trial of the CYP-test as a decision tool in the clinical controlled randomized study shows that the routine use of CYP-test for did not improve treatment persistence, lead to fewer side effects, better efficacy or better compliance. However, it is important to note that the study fails to uncover the potential of the CYP-test completely. This is seen in the economic analysis that shows that the expenses observed in the group of extreme metabolizers are reduced in the study group in which the CYP-test is used to control the antipsychotic drug treatment.

The HTAs organization section points out that there are significant organizational barriers to the efficient use of the CYP-test. Test results are only rarely used for choice of drug and dosage and, according to notes in the patient files, only rarely part of considerations regarding the patient's drug therapy. An effective utilization of the CYP-test requires extensive work to ensure appropriate forums for the exchange of information

and reflection on test use and relevance. It also requires an adaptation of the existing workflow and filing systems to ensure that test answers are visible and easily accessible to the right person at the right time. In addition, it will be essential to increasing physicians' awareness that the test provides a knowledge that may have lifelong relevance to patients' medication. Patients should be better informed about the test result and its possible consequences, and physicians should be made aware of the importance of communicating test result when the patient is discharged.

Thus, despite a number of findings that indicate that the CYP-test has potential for improving antipsychotic drug treatment, it is our opinion that the test in its current state cannot be used as a routine test in psychiatry. Our opinion is primarily based on the significant organizational barriers, but also on the lack of evidence of the test's clinical utility as a tool for improving the antipsychotic treatment.

Projektgruppe

Gesche Jürgens

Overlæge, ph.d.

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Louise Herbild

Projektleder, ph.d., Cand.Scient.San.Publ., Msc. Health Econ.

KORA, tidligere Dansk Sundhedsinstitut.

Charlotte Jacobsen

Projektchef, ph.d., Cand.Scient.Anth

KORA, tidligere Dansk Sundhedsinstitut

Stig Ejdrup Andersen

Overlæge, ph.d.

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Henrik B Rasmussen

Seniorforsker, ph.d

Psykiatrisk Center Sct. Hans

Thomas Werge

Professor, forskningschef, ph.d.

Psykiatrisk Center Sct. Hans

Merete Nordentoft

Professor i psykiatri, overlæge Dr. Med., ph.d.

Psykiatrisk Center København

Heidi Jensen

Projektsygeplejerske

Psykiatrisk Center København

Øvrige bidragsydere

Henrik Lublin

Centerchef, overlæge Dr. Med.

Psykiatrisk Center Glostrup

Thorbjørn Hubeck-Graudal

Klinisk assistent, læge

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Leif Backmann

Projektsygeplejerske

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Marianne Melau

Klinisk assistent, sygeplejerske

Psykiatrisk Center København

Sundhedsstyrelsen vil gerne takke projektgruppen for deres arbejdsindsats. Projektgruppens habilitetserklæringer er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Om projektet

Projektet er gennemført af en tværfaglig gruppe forskere. Gesche Jürgens og Stig Ejdrup Andersen fik ideen til projektet. Gesche Jürgens har ledet projektet og designet samt gennemført undersøgelsen af de kliniske effekter af CYP-testen. Charlotte Bredahl Jacobsen har designet og gennemført undersøgelserne af de organisatoriske og patientrelaterede forhold omkring brugen af CYP-testen. Louise Herbild har designet og gennemført den økonomiske analyse. Henrik Berg Rasmussen har forstået analyserne af CYP-testen. Heidi Jensen har bidraget betydeligt til gennemførelsen af rapportens hovedstudie. Forskerne har løbende nydt godt af sparring og kritiske kommentarer fra den øvrige projektgruppe bestående af Stig Ejdrup Andersen, Henrik Berg Rasmussen, Tomas Werge, Merete Nordentoft og Heidi Jensen. Ved siden af den gruppe mennesker som har forfatterskab til rapporten, har en lang række mennesker bidraget til projektets gennemførelse. Således har Leif Backmann, Thorbjørn Hubbeck-Graudal, Henrik Lublin og Marianne Melau bidraget til hhv. litteratursøgning og – gennemgang samt dele af dataindsamling. Fra Dansk Sundhedsinstitut har Katrine S. Johansen, Ilse Schødt, Jessica Larsen, Camilla Tybring og Jens Albæk bidraget med henholdsvis litteratursøgning og gennemgange, dele af dataindsamling, transkription af interviews og dele af data-rensning og analyse.

En stor tak til patienter, medarbejdere og ledelse på det daværende afd. L, Psykiatrisk Center Sct. Hans, for deres åbenhed og deltagelse i projektet. Ligeledes skal rettes en tak til patienter, medarbejdere og ledelse på de distriktspsykiatriske centre (Psykiatrisk Center København, Psykiatrisk Center Frederiksberg, Psykiatrisk Center Amager, OPUS Nørrebro og OPUS Hvidovre), som på lignende vis engagerede sig i projektet, og derved gjorde det muligt.

Projektet er finansieret af Sundhedsstyrelsen, Trygfonden, Compliancepuljen fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Region Hovedstadens Forskningsfond til Sundhedsforskning og Sygekassernes Helsefond.

Ordliste

Ord, der forklares i ordlisten, er markeret med * første gang, de optræder i teksten.

Allel	Bestemt udgave af et gen. Som udgangspunkt vil to alleler (et fra moderen og et fra faderen) udgøre en persons genotype
Antikolinergika	Bivirkningsmedicin, der kan modvirke neurologiske bivirkninger ved antipsykotika-behandling
Alzheimers sygdom	Fremadskridende degenerativ hjernesygdom, der viser sig ved fx dårlig hukommelse og nedsat funktionsevne
Behandlingspersistens	Tiden fra behandlingen opstartes til den afsluttes
Behandlingssvigt	Situation, hvor behandlingen ikke længere har den ønskede effekt
Bias	En utilsigtet skævvridning af en vurdering, der systematisk får den til at ramme for højt eller for lavt. Bias kan forekomme i udvælgelsen af undersøgelsesgrupper eller indhentning, rapportering og fortolkning af information
Bivirkning	Uønsket, men undertiden uundgåelig virkning forbundet med behandling
Compliance	Patientens efterlevelse af behandlingsplanen
CYP2C19	Enzym tilhørende Cytokrom P450-familien. Involveret i omsætningen af lægemidler
CYP2D6	Enzym tilhørende Cytokrom P450-familien. Involveret i omsætningen af lægemidler
Cytokrom P450	Stor familie af enzymer, som CYP2D6 og CYP2C19 er en del af. CYP-enzymet er vigtige for omsætningen af lægemidler
Ekstrapyramidale bivirkninger	EPSE-Extrapyrmidal side-effects. Bevægelsesforstyrrelser forårsaget af antipsykotika
EM	Extensive Metabolizers. Normale omsættere
Enzym	Protein, der øger hastigheden af specifikke kemiske reaktioner
Fænotype	Karakteristika/træk, der kan observeres. Fænotypen er et resultat af genotypen og påvirkningen fra omgivelserne
Genetisk polymorfisme	Forskelle/ændringer af gener, der fører til variationer af fænotypen
Grænsesignifikant	Anvendes om et resultat, der ikke klart kan påvise eller afvise en effekt af en intervention. Dette kan skyldes for få deltagere i undersøgelsen
IM	Intermediate Metabolizers. Intermediære (mellem dårlige og normale) omsættere
Interaktion	Situation, der kan være ønsket såvel som uønsket, hvor lægemidlet påvirkes af et andet lægemiddel. Effekten af lægemidlet kan forøges eller hæmmes, og interaktionen kan også føre til en ny effekt
mb. Alzheimer	se Alzheimers sygdom
Metaboliseringssevne	Omsætningssevne
Metabolisme	Omsætning
Monitorering	Overvågning/observation
Odds ratio	Ratio af sandsynlighedsforhold mellem to grupper
PM	Poor Metabolizers. Langsomme omsættere
Polymorfisme	se genetisk polymorfisme
Psykofarmaka	Lægemidler til behandling af psykiske sygdomme
Randomiseret	Tilfældigt fordelt. I et randomiseret studie er det tilfældigt i hvilken behandlingsgruppe, patienterne havner
RCT	Randomized Controlled Trial. Randomiseret kontrolleret undersøgelse
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
Seponering	Ophør. Stop af medicinering/behandling
Stratificering	Opdeling
Tardiv dyskinesi (TD)	Tardiv dyskinesi er ufrivillige bevægelser, der kan udvikles hos patienter der har været i længevarende behandling med antipsykotika
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser
UM	Ultra rapid Metabolizers. Hurtige omsættere.

1 Introduktion

1.1 Baggrund

Den medikamentelle antipsykotiske behandling af patienter med diagnoser inden for det skizofrene spektrum er vanskelig. Bivirkninger* og behandlingssvigt* medfører hyppige præparatskift og dårlig efterlevelse af behandlingen (compliance*) (1). Dette er særlig problematisk, da den medicinske behandling er den vigtigste enkeltfaktor i behandlingen og væsentlig for forebyggelse af sygdomsrecidiv (2). Dertil kommer betydelige individuelle forskelle i tolerabiliteten af behandlingen, der gør det vanskeligt at forudsige den mest velegnede til den enkelte patient. Der har derfor længe været et ønske at finde redskaber til støtte af lægerne i valget mellem præparater og doser, så den enkelte patients behov tilgodeses bedst muligt.

En stor del af de antipsykotika, der i dag anvendes i psykiatrien, omsættes (metaboliseres) via en gruppe af enzymer*, der primært findes i leveren kaldet Cytokrom P450* (CYP)-enzymer. Omsætningen er en vigtig forudsætning for, at lægemidlerne kan udskilles af kroppen. Enzymaktiviteten og dermed lægemiddelomsætningen kan variere betydeligt fra menneske til menneske. Dette skyldes miljømæssige faktorer, men i høj grad også arvelige (genetiske) faktorer. Særlig interessant i denne forbindelse er enzymer Cytokrom P450 2D6 (CYP2D6*) og Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19*). Idet et stort antal mutationer i de gener, der koder for de to enzymer bestemmer enzymernes sammensætning og funktion. Mutationerne falder i to hovedgrupper. I den ene gruppe har man en fordobling eller en mangedobling af genernes alleler* (genduplikation/multiplikation) og en forøget evne til at omsætte lægemidler, mens man i den anden gruppe har patienterne inaktiverende mutationer, som giver nedsat eller manglende evne til at omsætte lægemidler. Enzymernes aktivitet og dermed patienternes evne til at omsætte lægemidler afhænger af antallet af genets funktionsduelige alleler. Fænomenet kaldes også genetisk polymorfisme* og opdeler befolkningen i metaboliseringsgrupper.

Således har 5-10 % af den kaukasiske befolkning en CYP2D6-genotype, der medfører en nedsat enzymaktivitet, som har såkaldt langsomme omsættere (poor metabolizers (PM*)), sammenlignet med normalbefolkningen, som har såkaldte normale omsættere (extensive metabolizers (EM*)), mens ca. 1 % har en betydelig øget omsættelsevne med hurtige omsættere= ultra rapid metabolizers (UM*). Foruden disse ydergrupper er der også nogle (ca. 30 %), som funktionelt ligger mellem de langsomme PM'ere og de normale EM'ere. Disse kaldes intermediære omsættere (IM*). For CYP2C19 udgør andelen af PM'ere ca. 2-3 %, mens hyppigheden af forekomsten af UM'ere er ukendt (3).

Det er muligt at analysere de gener, der koder for enzymerne CYP2D6 og CYP2C19 ved hjælp af en enkel blodprøve. Testen kaldes CYP-test og kan identificere patienter, hvis evne til at udskille lægemidler, der omsættes af enzymerne CYP2D6 og CYP2C19, afviger fra normalbefolkningen.

Det er veldokumenteret, at PM'ere opnår signifikant højere lægemiddelkoncentrationer i blodet ved en given medicindosis (4), mens koncentrationerne hos UM'ere er tilsvarende lave (5). Patienter, som er PM'ere, anses generelt for at have en øget risiko for lægemiddelbivirkninger (6-10), mens patienter, der er UM'ere risikerer behandlingssvigt på grund af en relativ underdosering (5). Endvidere tyder et enkelt studie på, at også IM'ere er udsat for en øget risiko for bivirkninger relateret til den medicinske behandling (10). I overensstemmelse hermed peger et sundhedsøkonomisk studie af

psykiatriske patienter i retning af, at PM'ere og UM'ere er dyrere at behandle end EM'ere (11). Dette har givet anledning til overvejelser om, hvorvidt CYP-testen (CYP2D6 og CYP2C19-genotypen) er et nyttigt redskab til at individualisere doseringsregimer og opnå færre bivirkninger og bedre behandlingseffekter ved behandling med psykofarmaka* (12).

I den foreliggende MTV har vi valgt at fokusere på den medikamentelle antipsykotiske behandling, selvom principperne i den genetisk bestemte lægemiddelomsætning også gælder for andre terapiområder – inden for og uden for psykiatrien.

Årsagen til dette valg er, at den medikamentelle antipsykotiske behandling af denne patientgruppe er vanskelig. Bivirkninger og behandlingssvigt medfører hyppige præparatskift og dårlig efterlevelse af behandlingen (compliance) (1). Dette er særlig problematisk, da den medicinske behandling er den vigtigste enkeltfaktor i behandlingen og væsentlig for forebyggelse af sygdomsrecidiv (2). Dertil kommer betydelige individuelle forskelle i tolerabiliteten af behandlingen, der gør det vanskeligt at forudsæ hvilken behandling, der er den mest velegnede til den enkelte patient. Det har derfor længe været et ønske at finde redskaber, der kan støtte lægerne i valget mellem præparater og doser, så den enkelte patients behov tilgodeses bedst muligt.

Selvom undersøgelser antyder, at CYP-testen kan bidrage til en bedre behandling med psykofarmaka i form af færre bivirkninger (6-9), færre behandlingssvigt (5) og lavere udgifter til behandling (11), er det uvist, om CYP-testen kan anvendes fremadrettet til at individualisere valget af behandling (dosis og præparat), så der opnås en større behandlingseffekt eller et mere bivirkningsfrit forløb. Det er også uvist om en individualiseret dosis baseret på CYP-testen er en bedre metode end den kliniske dosistitrering, som er normal praksis. Ydermere er der minimal viden om de etiske, organisatoriske og sociale aspekter af genotypning (13) på trods af, at disse aspekter formodes at være væsentlige for genotypningens anvendelse i klinisk praksis (14).

På trods af den spinkle videnskabelige dokumentation er CYP-testen en teknologi, der er under udbredelse. I 2003 implementerede det Psykiatrisk Center Sct. Hans CYP-testen som et fast tilbud til patienter ved indlæggelsen (15). Sidenhen er testen også blevet tilbudt til brug af andre hospitaler og af privat praktiserende læger.

I 2004 blev en kommerciel udgave af CYP-testen (AmpliChip™ CYP450 Test baseret på AmpliChip teknologien), som den første farmakogenetiske test godkendt af FDA (Food and Drug Administration).

I 2006 anbefalede det daværende H:S Sundhedsfaglige Råd for Psykiatri, at anvende CYP-testen i behandlingsrutinen (16), og flere behandlingscentre har etableret de fornødne laboratoriemæssige faciliteter.

Der er dog langt fra enighed om anvendelsen af CYP-testen. Mange psykiatriske afdelinger har fastholdt overvågning af behandlingen ved klinisk observation og ved at justere doseringer ud fra observation af det kliniske respons og udviklingen af bivirkninger, evt. støttet af målinger af lægemiddelkoncentrationer i blodet. I den forbindelse skal det nævnes, at en del almindeligt brugte antipsykotika omsættes via CYP-systemer, der ikke udviser genetisk polymorfisme. Det gælder fx clozapin og olanzapin (CYP1A2) og quetiapin (CYP3A4). Det er således ikke muligt at dosistitrere alle de til rådighed stående antipsykotika ved hjælp af genotypisering, hvilket er en begrænsende

faktor for testens anvendelighed. Salgstal dokumenterer, at der er et stabilt højt forbrug af antipsykotika i psykiatrien, der omsættes i CYP2D6 og CYP2C19 (17).

Ved gennemgang af eksisterende MTV-litteratur er der fundet to rapporter om genotypning for Cytokrom P450 (CYP) (17,18) der, i lighed med ovenstående, også fremhæver gentestens potentiale som redskab til individualisering af lægemiddelbehandling, men samtidig efterlyser evidens for at vurdere, om genotypning gør klinisk nytte.

For at afdække MTV'ens fire forskellige kapitler om Teknologi, Organisation, Patient og Økonomi er denne rapport gennemført og skrevet af en tværfaglig forskergruppe, der har bidraget med hver sine faglige indfaldsvinkler, hvilket afspejler sig i rapportens sprogbrug. For at sikre at nuanceringen af resultatfremstillingen ikke går tabt, er de enkelte afsnit forfattet i den sprogbrug, som er karakteristisk for den enkelte videnskabelige disciplin. Den foreliggende MTV er overvejende baseret på originale forskningsresultater, hvoraf nogle er publicerede (19, 20). Resten af data forventes at blive publiceret i nærmeste fremtid. Uddybende spørgsmål vedrørende upublicerede data kan rettes direkte til forfatterne.

Det første spadestik til projektet blev taget allerede i 2006. På dette tidspunkt var CYP-testen under udbredelse, men der manglede evidens for dens kliniske effekt ved rutinemæssig brug. Nu, i efteråret 2012, kan de undersøgelser, der er gennemført som led i denne MTV give svar på en række hidtil åbne spørgsmål og bidrage til at afdække områder med relevans for den kliniske ibrugtagning af CYP-testen.

1.2 Formål, MTV-spørgsmål og målgruppe

Formål

Det overordnede formål med denne MTV er at undersøge, om CYP-testen bør implementeres som rutineundersøgelse inden for psykiatrien set i lyset af dens effekt (teknologi), organisatoriske aspekter, patientens perspektiv samt omkostningseffektivitet (økonomi). Rapporten fokuserer på den medikamentelle antipsykotiske behandling af patienter med diagnoser inden for det skizofrene spektrum.

Dette belyses ved at besvare følgende MTV-spørgsmål:

Teknologi

- Er CYP2D6 og/eller CYP2C19 genotypen associeret med en øget risiko for bivirkninger eller behandlingssvigt i forbindelse med medikamentel antipsykotisk behandling?
- Påvirker CYP-testen i sit nuværende stade valg og dosering af antipsykotisk medicin hos patienter med diagnose inden for det skizofrene spektrum?
- Medfører systematisk anvendelse af CYP-testen, at patienterne forbliver længere i behandling med antipsykotisk medicin, har færre bivirkninger eller bedre behandlingseffekt?

Organisation

- Hvorledes bidrager organisering til en meningsfuld rutinemæssig udnyttelse af CYP-testen i daglig klinisk praksis?

Patient

- Hvilke etiske forhold i den rutinemæssige brug af genotypisk testning skal tages i betragtning?

- Hvilken rolle spiller genotypning for patientens deltagelse i den medicinske beslutningstagningsproces?
- Hvilke forhold har betydning for, om patienterne vil opleve genotypning som en fordel?

Økonomi

- Vil rutinemæssig anvendelse af CYP-testen føre til en mere omkostningseffektiv udnyttelse af ressourcerne sammenlignet med en praksis uden brug af CYP-testen?

Det er vores vurdering, at besvarelsen af disse MTV-spørgsmål kan give et validt grundlag for såvel kliniske som administrative beslutninger på området.

Målgruppe

Den primære målgruppe for rapporten er ledende overlæger på psykiatriske afdelinger, som skal tage beslutning om at indføre CYP-testen som rutinemåling, men andre beslutningstagere på afdelings-, hospitals- og regionsniveau vil også kunne anvende rapporten.

1.3 Afgrænsning

Man kender mere end 40 forskellige CYP-enzymers hos mennesket. Kun seks CYP-enzymers står for omtrent 90 % af den CYP-afhængige lægemiddelomsætning: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4. Tre af disse CYP-enzymers, CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9, udviser genetisk polymorfisme. Dette betyder, at der er funktionelle variationer i de gener, der bestemmer enzymernes aktivitet, og at en analyse af disse gener derfor kan anvendes til at forudsige den enkelte patients evne til at omsætte bestemte lægemidler. Kvantitativt spiller CYP2D6 og CYP2C19 den største rolle for omsætningen af psykiatriske lægemidler. En analyse for de hyppigste funktionelle variationer af gener, der koder for disse enzymer (CYP-test) finder derfor en bred anvendelse i psykiatrien.

Den foreliggende MTV evaluerer udelukkende den rutinemæssige brug af genotypning for CYP2D6 og CYP2C19 (CYP-testen) i psykiatrien. Test af gener, der koder for andre CYP-enzymers, som også kan være involveret i omsætning af i psykiatriske lægemidler (herunder antipsykotika), omtales ikke. Skønt mange patienter med psykiatriske lidelser også får lægemidler for somatiske lidelser så som sukkersyge, astma eller forhøjet blodtryk, ligger anvendelsen af CYP-testen i forbindelse med medicinsk behandling mod somatiske lidelser ikke inden for rammerne af denne rapport.

Når der tales om rutinemæssig anvendelse, menes anvendelse uden specifikke indikationer, som for eksempel mistanke om nedsat medicinomsætning ved forekomst af bivirkninger eller høje lægemiddelkoncentrationer på trods af lave medicindoser.

1.4 Metode

Hovedstudiet i dette projekt er en prospektiv randomiseret*, kontrolleret undersøgelse (RCT*) af den kliniske effekt af rutinemæssig gennemførelse af CYP-testen (Studie IV, upublicerede data). For at udnytte de eksisterende data, der foreligger på Psykiatrisk Center Sct. Hans, er der delvis sideløbende blevet gennemført to retrospektive kohortestudier baseret på journaldata. Formålet er at analysere, om den enkelte patients evne til at udskille lægemidler, hvis omsætning afhænger af enzymerne CYP2D6 afspejles i

lægens ordination af såvel antipsykotika som bivirkningsmedicin (antikolinerg medicin) (Studie I og II (20, 21)).

Et tredje retrospektivt kohortestudie kombinerer en kvantitativ og en kvalitativ tilgang i form af deskriptive data fra journaler og etnografiske observationer for at belyse, om CYP-testen er genstand for dokumenteret refleksion ved valg af behandlingen (Studie III (19)). I tilknytning hertil er der gennemført et etnografisk feltstudie af CYP-testens etiske, patientrelaterede og organisatoriske konsekvenser samt et økonomisk studie af udgiftskonsekvenserne og omkostningseffektiviteten ved brug af CYP-testen.

Forløbet er blevet indledt med en systematisk litteraturgennemgang af den samlede MTVs fire kapitler om Teknologi, Organisation, Patient og Økonomi.

Uddybende beskrivelser af anvendte metoder findes i de enkelte kapitler og bilag.

2 Om teknologien

CYP-testen

CYP-testen er en gentest. Ved hjælp af en enkelt blodprøve analyseres de gener, der koder for de lægemiddelomsættende enzymer CYP2D6 og CYP2C19. Formålet er, at forudsige den enkelte patients evne til at udskille lægemidler, der omsættes af disse enzymer. Dette giver mulighed for at vælge præparater og doser tilpasset patientens genetiske profil og herigennem nedsætte risikoen for bivirkninger eller behandlings-svigt.

Talrige lægemidler metaboliseres af enzymet Cytokrom P450 (CYP). Blandt de CYP-enzymmer, der har betydning for menneskers lægemiddelomsætning, har enzymerne CYP2D6 og CYP2C19 vundet særlig interesse inden for psykiatrien, idet en stor del af de psykiatriske lægemidler omsættes af disse enzymer. Begge enzymeres omsætningshastighed varierer fra meget langsom til ”ultra”-hurtigt. Dette skyldes miljømæssige og genetiske faktorer. Mutationer i generne, som koder for CYP2D6 og CYP2C19, påvirker enzymernes funktion. Således kender man mutationerne i generne, der koder for CYP2D6 og CYP2C19, som påvirker enzymernes funktion. Disse mutationer falder i to hovedgrupper: fordoblingerne eller mangedoblingerne (genduplikation/genmultiplikation) med øget lægemiddelomsætning til følge samt de inaktiverende mutationer, der er årsag til nedsat eller manglende omsætning.

Metaboliseringshastigheden* afhænger af antallet af funktionsduelige genkopier (funktionelle alleler), der koder for enzymet. Har man to funktionelle alleler, har man en ”normal” metaboliseringshastighed (normalomsætter eller extensive metabolizer (EM)), mens ét eller ingen funktionelle gener, giver en let nedsat (Intermediær (IM)) eller betydelig nedsat/helt ophævet enzymaktivitet (langsom omsætter eller poor metabolizer (PM)). Har man mange funktionelle kopier af genet, altså en duplikation eller multiplikation, har man en øget eller meget øget enzymaktivitet (hurtig omsætter eller ultrarapid metabolizer (UM)). CYP-testen anvendes således til at opdele befolkningen i metaboliseringsgrupper på basis af deres genotype.

Der er identificeret talrige mutationer. Således forekommer der alene for CYP2D6 mere end 70 mutationer, hvoraf ca. 20 reducerer eller ophæver enzymaktiviteten. Nogle af disse mutationer er imidlertid ekstrem sjældne (22). Desuden er der store variationer i hyppighederne af disse mutationer mellem forskellige etniske grupper.

CYP-testen, der ligger til grund for denne MTV, analyserer følgende mutationer:

- CYP2D6: *3, *4, *5 (gendeletion, dvs. en mutation, hvor et stykke af DNA-sekvensen mangler) samt duplikation/multiplikation
- CYP2C19: *2 og *3.

Denne analyse kan identificere en meget høj procentdel af kaukasiere med nedsat (IM) eller langsom metaboliseringshastighed (PM), men kun omkring 25 % af alle de individer, der har en kraftigt øget metaboliseringshastighed (UM). Hvilke mutationer, der analyseres for, og hvilke laboratoriemetoder, der anvendes, kan variere mellem laboratorier og dermed også testens sensitivitet i forskellige etniske populationer. En oversigt over metoderne anvendt til de genetiske analyser, der ligger til grund for denne MTV samt for de metoder, der er anvendt til at validere analyserne, kan rekvireres hos forfatterne.

Nomenklatur

CYP-enzymene inddeles i familier og subfamilier på grundlag af forskelle i aminosyresammensætning. Hvert enzym betegnes med præfixet "CYP" (Cytokrom P450) efterfulgt af et arabertal for familie, et bogstav (A, B, C, D etc.) for subfamilie og endelig et tal for det enkelte enzym, fx CYP2D6. Genet, der koder for enzymet følger den samme nomenklatur. De enkelte allelmutationer afgrænses fra hinanden ved hjælp af tal. Et normalt gen, der koder for det *normale* enzymet CYP2D6, vil typisk betegnes som CYP2D6 n/n (normal/normal) eller i tilfælde af én mutation i det ene allel CYP2D6 n/*4 (normal/mutation *4).

3 Teknologi

For at afgøre om en gentest, i dette tilfælde CYP-testen, bør implementeres som en rutineundersøgelse af psykiatriske patienter, er det nødvendigt at overveje forskellige aspekter af brugen, herunder potentielle fordele og konsekvenser, hvoraf nogle kan være utilsigtede og endnu ikke kendte.

Den kliniske validitet af en gentest, det vil sige præcisionen hvormed testen forudsiger et klinisk udfald, er kun én af forudsætningerne for en meningsfuld anvendelse i klinikken. Ligeledes vigtig er, hvorvidt testen kan udnyttes klinisk (utility), det vil sige, om gentesten fremadrettet kan bruges i den kliniske beslutningsproces til at forbedre patientens helbred (23). Størstedelen af den eksisterende forskning beskæftiger sig med gentestens kliniske validitet, mens dens kliniske nytte stort set er ukendt (18).

CYP-testen er ikke en diagnostisk test (det vil sige en gentest, der er associeret med en given sygdom), men en test der forudsiger evnen til at omsætte visse lægemidler. Om resultatet af CYP-testen fremadrettet kan omsættes til en forbedret behandlingseffekt og/eller færre bivirkninger afhænger derfor af den mellemliggende medikamentelle/kliniske intervention.

På baggrund af dette vil der i det foreliggende kapitel besvares følgende MTV-spørgsmål:

- MTV-spørgsmål 1: Er CYP2D6 og/eller CYP2C19 genotypen associeret med en øget risiko for bivirkninger eller behandlingssvigt i forbindelse med medikamentel antipsykotisk behandling?
- MTV-spørgsmål 2: Påvirker CYP-testen i sit nuværende stade valg og dosering af antipsykotisk medicin hos patienter med diagnose inden for det skizofrene spektrum?
- MTV-spørgsmål 3: Medfører systematisk anvendelse af CYP-testen, at patienterne forbliver længere i behandling med antipsykotisk medicin, har færre bivirkninger eller bedre behandlingseffekt?

3.1 Metode

Litteratursøgning:

Forløbet blev indledt med en systematisk litteratursøgning i de videnskabelige databaser PubMed og EMBASE. Formålet er at identificere studier, der belyser betydningen af CYP-testen (CYP2D6 og CYP2C19 genotypningen) for effekt og tolerabilitet af den medikamentelle antipsykotiske behandling og dens betydning for behandlingsvalget.

De anvendte søgeord fremgår af Bilag 1. De fundne referencer blev indledningsvis screenet på basis af overskrifter og dernæst abstrakt. Endelig udvælgelse af relevante artikler skete på basis af gennemgang af hele artiklen. Der blev anvendt følgende selektionskriterier:

- Studier, der indeholder originale humane data om sammenhængen mellem antipsykotikainducerede bivirkninger og CYP2D6/CYP2C19 genotype eller fænotype*
- Studier, der indeholder originale humane data om sammenhængen mellem antipsykotikas behandlingseffekt og CYP2D6/CYP2C19 genotype eller fænotype
- Studier, der indeholder originale humane data om anvendelsen af CYP2D6/CYP2C19 genotype eller fænotype som klinisk beslutningsredskab.

I det følgende præsenteres egne studier:

Metaanalyse

Litteraturstudiet viste en betydelig overvægt af studier, der belyser sammenhængen mellem CYP2D6-genotypen og de former for bivirkninger, som sammenfattende kan beskrives som antipsykotikainducerede bevægelsesforstyrrelser. På baggrund af studiernes sammenlignelige effektmål har vi valgt at samle disse studier i en metaanalyse. Formålet er at undersøge, om en opdateret meta-analyse kan vise en hidtil ukendt sammenhæng mellem patientens genetisk prædikterede metaboliseringssevne (CYP-testresultatet) og hyppigheden af bevægelsesforstyrrelser. Metoden er beskrevet i Bilag 2.

Studierne I-IV

Det er i dag helt ubelyst, om CYP-testresultatet bidrager til behandlingsvalget af den antipsykotiske behandling – eller medikamentel behandling i det hele taget – og, om testresultatet kan anvendes fremadrettet som beslutningsredskab til at forbedre den antipsykotiske behandling. Derfor har forskergruppen bag teknologidelen gennemført fire studier (studie I-IV):

Studie I. Et deskriptivt tværsnitsstudie

Formålet med dette deskriptive tværsnitsstudie var at undersøge, om den enkelte patients metaboliseringssevne (CYP2D6 status) afspejles i det medikamentelle ordinationsmønster for såvel antipsykotika som bivirkningsmedicin. Den bagvedliggende hypotese var, at CYP2D6-genotypen har indflydelse på lægemiddelkoncentrationen og derved indirekte på behandlingseffekt og bivirkninger, som ved korrekt tolkning af den behandlende psykiater vil medføre en behandlingstitrering (op/nedjustering af medicindosis til optimalt niveau nås). Derfor kan man se patientens CYP-status afspejlet i form af lavere doser af antipsykotisk medicin eller en højere fraktion af CYP2D6 uafhængig antipsykotisk medicin hos PM patienter, eller alternativt et højere forbrug af antikolinerge lægemidler (antikolinergika*) mod bivirkninger. En sådan sammenhæng kan dokumentere CYP-testens kliniske validitet, men også stille spørgsmål ved testens nødvendighed, da patienter, hvis CYP2D6 genotype indikerer nedsat (PM'ere) eller betydelig øget (UM'ere) omsætningsevne, kan identificeres klinisk.

Studiet inkluderer alle patienter med en diagnose inden for det skizofrene spektrum, som i perioden 2003 til 2009 blev CYP-testet under en indlæggelse på Psykiatrisk Center Sct. Hans omfattende, i alt 576 patienter (Figur 2). Ordinationsmønsteret blev undersøgt retrospektivt i et tværsnitsdesign dagen før CYP-testen blev taget, hvor CYP-testens resultat var ukendt for den behandlende psykiater (Figur 1). Den antipsykotiske behandling blev registreret som antal patienter i behandling med et eller flere 1. eller 2. generations antipsykotika (indeles på baggrund af bivirkninger, 2. generations har færre ekstrapyramidale bivirkninger) med eller uden adjuverende (dvs. supplerende) behandling. Derudover blev antipsykotika opdelt i CYP2D6-afhængige og CYP2D6-uafhængige, og den givne dosis blev omregnet til chlorpromazinækvivalenter (CPZeq), dvs. den dosis af chlorpromazin, der giver samme effekt. Den antikolinerge behandling blev registreret som antallet af patienter i behandling med antikolinerg medicin (20)

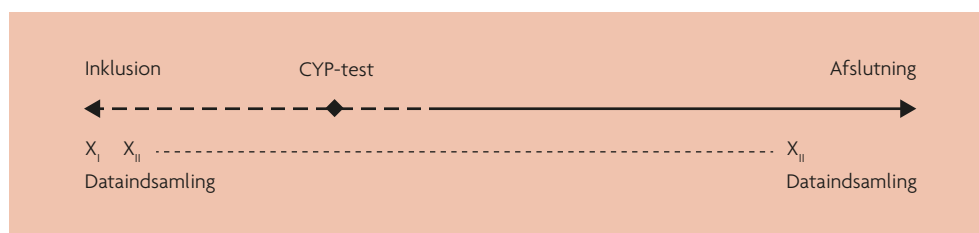
Studie II. Et deskriptivt longitudinelt studie

Studiet er en opfølgning af det foroven beskrevne tværsnitsstudie. Formålet med studiet var at undersøge, om lægens kendskab til CYP-testen (CYP2D6 genotypen) afspejler sig i valget af antipsykotika og dosis. Til forskel fra det første studie, var CYP-testen nu tilgængelig for lægen, og det meste af behandlingstitreringen foregik under den aktuelle indlæggelse. Vores hypotese var, at CYP-testresultatet påvirker lægens behandlingsvalg

og vise sig ved dosisjustering eller justering af fraktionen af CYP2D6 uafhængig medicin hos patienter med PM status, og at denne justering finder sted, så snart lægen kender CYP-testresultatet.

I studiet sammenlignes mængden af CPZeq og antallet af patienter i behandling med antikolinerge lægemidler på to tidspunkter: Umiddelbart før CYP-testen blev taget og ved udskrivningen (Figur 1). Desuden sammenlignes tiden fra CYP-testresultatet til den første ændring af den antipsykotiske behandling mellem de metaboliske grupper (21).

Figur 1 Diagram af dataindsamling i tværsnitstudiet (Studie I =XI) og det longitudinale studie (Studie II=XII)



Studie III. Et deskriptivt studie med kombineret kvalitativ og kvantitativ tilgang

Et tredje retrospektivt kohortestudie kombinerer en kvantitativ og en kvalitativ tilgang i form af deskriptive data fra journaler og etnografiske observationer (19). Formålet med dette studie er at undersøge, om CYP-testen er genstand for dokumenteret refleksion ved valg af behandling. Den kvantitative del af studiet inkluderer de patienter, uanset diagnose, som i perioden 2003 til 2009 under indlæggelse på Psykiatrisk Center Sct. Hans har fået påvist PM- eller UM-status for CYP2D6 eller PM-status for CYP2C19 og samtidig har modtaget lægemidler, der omsættes af det berørte enzymesystem (Figur 2).

Følgende information er registreret ved en systematisk journalgennemgang:

1. Hvad er indikationen for CYP-testen?
2. Er resultatet af CYP-testen kommenteret i patientjournalen?
3. Er resultatet af CYP-testen i henhold til journalnotatet ført til en relevant klinisk handling?
 - a. Koncentrationsmåling af CYP-afhængigt lægemiddel
 - b. Dosisjustering af CYP-afhængigt lægemiddel
 - c. Skift til ikke CYP-afhængigt lægemiddel
 - d. Observation for lægemiddelbivirkninger eller behandlingssvigt
4. Er den initiale handling (3a, 3b, 3c eller 3d) fulgt op (fx dosis reduktion efter initial koncentrationsmåling)?
5. Er CYP-testresultatet nævnt i udskrivningsnotatet?

Den kvantitative tilgang er komplementeret med observationelle data fra et etnografisk feltstudie baseret på deltagerobservationer og kvalitative interview. Feltstudiets metoder er beskrevet i rapportens organisatoriske del.

Figur 2 Studiepopulationerne i studierne I, II og III

A: CYP-testet mellem januar 2003 og august 2009.

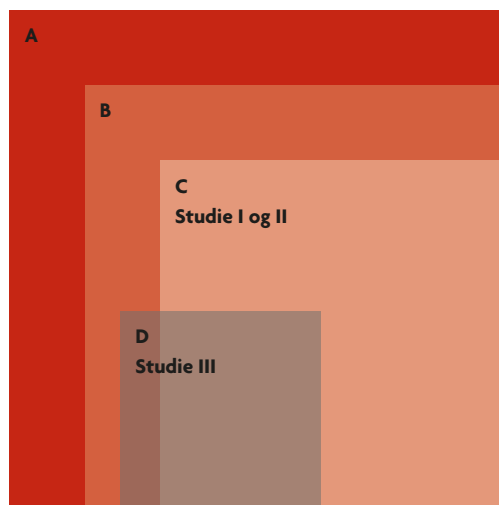
B: Har på CYP-testtidspunktet været indlagt på Psykiatrisk Center Sct. Hans

C: Studiepopulation for studie I og II:

Diagnosticeret med en psykiatrisk lidelse inden for det skizofrene spektrum (F20-F29, ICD-10)

D: Studiepopulation for studie III:

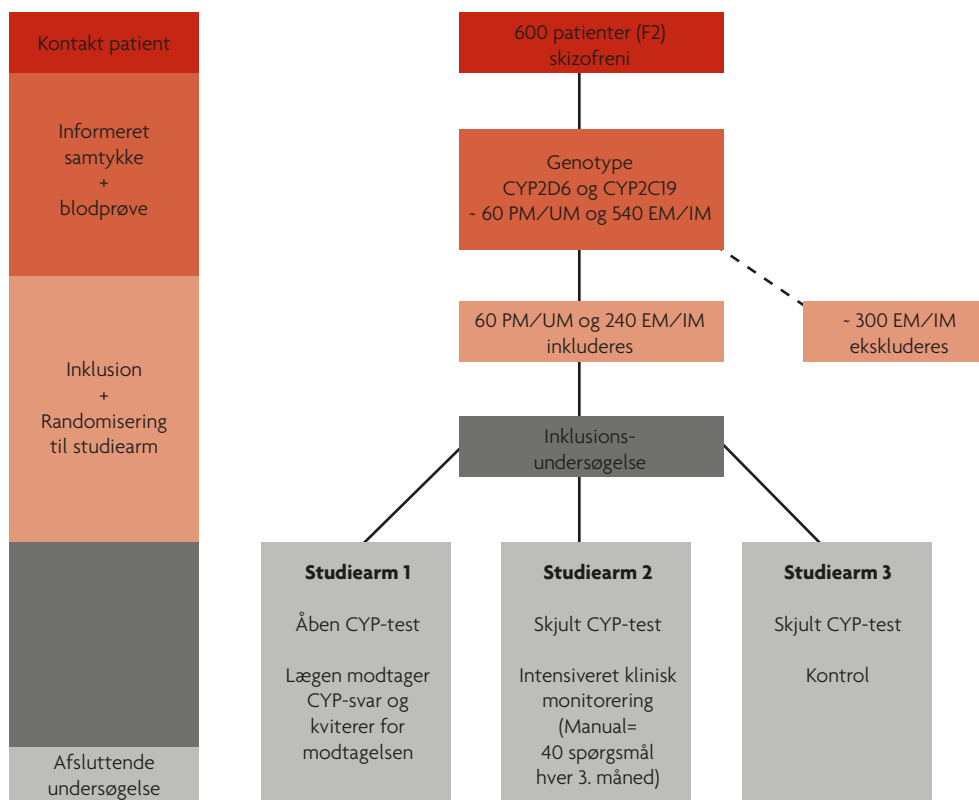
- Alle diagnoser
- CYP-testet som UM eller PM for CYP2D6 eller CYP2C19
- Behandlet med et CYP-afhængigt lægemiddel.



Studie IV. Randomiseret kontrolleret studie (RCT)

I RCT'et sammenlignes effekten af justeringen af den farmakologiske behandling i henhold til CYP-testresultatet (CYP2D6 og CYP2C19 genotypen) med effekten af klinisk medicinjustering hos 300 patienter med diagnoser inden for det skizofrene spektrum (Figur 3). Formålet med dette studie er at undersøge, om den rutinemæssige fremadrettede anvendelse af CYP-testresultatet som beslutningsstøtte til justering af dosis og præparatvalg kan føre til en mere tolerabel og effektiv medikamentel antipsykotisk behandling. Hypotesen bag dette studie er, at patienter med PM eller UM status for CYP2D6 eller PM status for CYP2C19 har en øget risiko for en relativ over- eller underdosering af deres medikamentelle antipsykotiske behandling, og at dette er en medvirkende årsag til hyppig præparat-/dosisskift, øget forekomst af bivirkninger og behandlingssvigt. Anvendelse af CYP-testresultatet til valg af præparat og dosis vil derfor medføre, at patienterne forbliver længere i behandling med antipsykotisk medicin (øget persistens), har færre behandlingsskift, færre bivirkninger eller en bedre effekt. Studiets metode er i detaljer beskrevet i Bilag 3.

Figur 3 Studiedesign af det randomiserede, kontrollerede studie



3.2 Resultater

3.2.1 MTV-spørgsmål 1 om bivirkninger eller behandlingssvigt

Der er god evidens for, at status som CYP2D6 langsom og intermedier omsætter er associeret med en øget forekomst af ekstrapyramidale bivirkninger* ved medikamentel antipsykotisk behandling. Der foreligger imidlertid ingen evidens for, at status som CYP2D6 ultra hurtig omsætter er associeret med øget risiko for behandlingssvigt eller en sammenhæng mellem status som CYP2C19 langsom omsætter og en øget bivirkningsfrekvens.

Svaret er fortrinsvis baseret på resultatet af litteraturgennemgang og metaanalyse.

Litteratursøgningen resulterede i 28 studier (inkl. to metaanalyser), der belyser sammenhængen mellem CYP2D6-genotypen og bivirkninger hos patienter i behandling med antipsykotika (24-47, 48-51). Derudover fandt vi otte studier om sammenhængen mellem CYP2D6-genotypen og antipsykotikas behandlingseffekt (26, 38, 43, 47, 52-55) (Bilag 4).

Størstedelen af bivirkningsstudierne i litteraturgennemgangen (23 ud af 28) fokuserer på den genetiske variation af CYP2D6 og medikamentinducerede bevægelsesforstyrrelser. Mange studier viser kun en grænsesignifikant* sammenhæng mellem antallet af bivirkninger og patientens genetisk forudsagte nedsatte metaboliske kapacitet. Dette er ikke overraskende taget i betragtning, at den mest relevante population, PM'er, er meget lille. Dertil kommer variationen af den funktionelle kapacitet af de forskellige mutationer, som forekommer med forskellig hyppighed i forskellige etniske populatio-

ner. Således er de hyppigste mutationer af CYP2D6 i kaukasiske populationer (*3,*4,*6) associeret med et funktionstab (lost function=LF), mens de hyppigste mutationer i asiatiske populationer (*10) kun er associeret med en nedsat funktion (decreased function=DF). Det betyder, at asiatiske bærere af to mutationer (normalt forudsagt til at være en PM) muligvis mere ligner kaukasiske IM'ere end asiatiske PM'ere.

For at overkomme studiernes styrkeproblem er det derfor oplagt at summere estimaterne i en metaanalyse.

Der er i dag publiceret to metaanalyser. Begge undersøger sammenhængen mellem CYP2D6-genotypen og Tardiv Dyskinesi* (TD) (50,51) i forskellige metaboliseringsgrupper.

Til trods for at begge studier klassificerer UM'ere som værende EM'ere, hvilket teoretisk kan påvirke udfaldet til fordel for et stigende antal bivirkninger hos PM'ere, påvirker ingen af studierne en sammenhæng:

- Patsopoulos et al.(50) laver en analyse af syv studier af kaukasiere, som undersøgte LF/LF vs. n/n, og finder en ikke signifikant effekt (Odds ratio* (OR) = 1,79 (95 % CI 0,83-1,83)). I en tilsvarende analyse af fire studier af kaukasiere bekræfter Fleeman et al. (51) Patsopoulos resultat: OR = 1,75 (0,74-4,11)
- Patsopoulos undersøger også LF/n vs. n/n i de samme syv studier og finder en OR = 1,40 (0,94-2,10), og Fleeman undersøger seks af disse studier og finder en OR = 1,42 (0,9-2,24). I fire DF/DF studier i asiater finder Patsopoulos en OR = 1,51 (0,78-2,92). I fem DF/DF-studier med asiatisk population, hvoraf to er forskellige fra Patsopoulos' analyse, finder Fleeman en OR = 1.03 (0,47-2,25).
- Patsopoulos undersøger DF/n vs. n/n i de samme fire studier med asiatisk population og finder en OR = 1,32 (0,74-2,35), hvorimod Fleeman i fem studier finder en OR = 1,05 (0,55-1,02).

Der er ikke statistisk signifikans, der indikerer, at OR falder i takt med, at forskellene mellem den genetisk forudsagte metaboliske kapacitet (LF/LF vs. n/n > LF/n or DF/DF vs. n/n > DF/n vs. n/n) falder.

Sammenholdt med det faktum, at begge metaanalyser kun undersøger effekten på tardiv dyskinesi (TD)*, som i flere af studierne ikke var den hyppigste bivirkning, indikerer det, at manglen på statistisk styrke er grunden til et ikke signifikant udfald.

Som følge deraf forsøger vi at øge den statistiske styrke ved at:

1. opdatere litteratursøgningen
2. inkludere den hyppigste bivirkning
3. kombinere de genotyper som funktionelt er associeret med en nedsat metabolisk funktion (LF/n vs. n/n og DF/DF vs. n/n) i en analyse

Derved finder vi signifikant flere bivirkninger i PM'ere end i EM'ere (OR = 4,73 [2,15; 10,40], $p < 0,0001$) og flere bivirkninger i IM'ere end i EM'ere (OR = 1,30 [1,01;1,68], $p < 0,04$).

Resultatet understøtter således CYP2D6 polymorfismens (eller muligvis CYP-genotypen generelt) kliniske validitet.

Metaanalysen viser en øget forekomst af ekstrapyramidale bivirkninger* hos PM'ere (OR = 4,18 [2,14; 8,16], (p < 0,0001)) og IM'ere (OR = 1,33 [1,03; 1,71], (p = 0,03)) sammenlignet med EM'ere (Bilag 5, Bilag 6).

Kun to studier (44, 45) undersøger sammenhængen mellem CYP2D6-genotypen og vægtstigning, hvoraf det ene studie beskriver en signifikant sammenhæng mellem genotypen og vægtstigning i en asiatisk population i behandling med risperidon (45), mens det andet studie i en kaukasisk population ikke finder signifikant sammenhæng (44). Et enkelt studie viser sammenhæng mellem CYP2D6 PM-status, lægemiddelkoncentration og kardielle overledningsforstyrrelser i en kaukasisk population behandlet med thioridazin (48).

Ingen af de otte effektstudier (26, 38, 43, 47, 52-55) viser en sammenhæng mellem CYP2D6 genotypen og antipsykotisk behandlingseffekt.

Der blev ikke fundet studier, der undersøger effekten af CYP2C19 på bivirkninger eller behandlingseffekt ved antipsykotisk behandling. Dette er ikke overraskende, da CYP2D6 spiller en vigtigere rolle end CYP2C19 i omsætningen af antipsykotika.

Skemaerne i Bilag 4 viser en detaljeret oversigt over design og udfald af alle fundne studier.

3.2.2 MTV-spørgsmål 2 om påvirkning af valg og dosering af antipsykotisk medicin

I sit nuværende stade anvendes CYP-testen kun i begrænset omfang til valg og dosering af antipsykotisk medicin og indgår kun sjældent i dokumenterede overvejelser omkring patientens lægemiddelbehandling.

Ved litteraturgennemgang finder vi ikke studier, der belyser betydningen af CYP-testen (genotypning for enten CYP2D6 eller CYP2C19) for behandlingsvalget eller klinisk beslutningstagning i det hele taget. Svaret bygger derfor på fundene i studierne II (21) og III (19).

Studie II viser, at CPZeq-doserne hyppigere nedjusteres ved klinisk justering hos PM'ere sammenlignet med IM'ere, EM'ere og UM'ere. Endvidere er PM'ere karakteriseret ved en større nedjustering og en mindre forøgelse end de andre grupper. Median-dosis niveauet ved afslutning er sammenligneligt for alle grupper, og der er ingen forskel mellem andelen af patienter i behandling med antikolinergika grupperne imellem. Tiden fra CYP-test svar til ændring i den antipsykotiske behandling er ligeledes ens (21).

Det faktum, at PM'ere er afsluttet med middeldoser svarende til EM'ere og IM'ere uden, at antikolinerg-behandling er nødvendig, stiller spørgsmålstegn ved, om CYP2D6-genotypen er klinisk relevant. Dog har status som PM i begge studier (I og II) (20, 21) vist sig at være en differentierende faktor i studiepopulationen. Forklaringen på disse modstridende fund er derfor muligvis den suboptimale brug af genotypen (fx mangel på oversættelse til et rationelt dosisvalg) og ikke den manglende relevans.

Antagelsen understøttes yderligere af det lange tidsrum fra CYP-svarafgivelsen til den initiale ændring af den antipsykotiske behandling i de fire metaboliske grupper. Således ses i studie II, at der hos mere end 25 % af patienterne går mere end 30 dage mellem svarafgivelse og dosisjustering (21). Hvis dosisjusteringen er en konsekvens af behand-

lerens kendskab til CYP2D6-genotypen, vil det være rimeligt at forvente en justering umiddelbart efter, at genotype-svaret blev afgivet. Som følge heraf bør det være muligt at udskille PM'ere og UM'ere (grupperne med det største rationale for medicinsk justering) på baggrund af et kortere tidsinterval, inden antipsykotika-behandlingen ændres. Det er imidlertid ikke tilfældet.

Fundet er i overensstemmelse med resultaterne fra studie (III) (19), hvor CYP2D6 og CYP2C19-genotypen ofte forbliver ukendt for lægen eller kun bliver brugt, når lægen har klinisk mistanke til overdosering eller reduceret metabolisk kapacitet.

Den kvantitative del af studie III fokuserer på den gruppe af psykiatriske patienter med størst rationale for klinisk ageren i forhold til resultatet af CYP-testen (PM'ere og UM'ere behandlet med CYP2D6/CYP2C19 afhængig medicin). Til trods for dette viser vores resultater, at lægerne sjældent noterer CYP-testen, og ifølge notater i den medicinske journal har CYP-testen kun sjældent betydning for lægens umiddelbare refleksioner om patientens behov for medicinsk behandling (19).

Patienter, indlagt på Psykiatrisk Center Sct. Hans Hospital, er karakteriseret ved lange – i nogle tilfælde livslange – behandlingsforløb og skift mellem ambulante forløb og indlæggelse. Derfor er det vigtigt, at både CYP-test resultater og efterfølgende tiltag bliver kommunikeret mellem behandlere i begge systemer. Vores resultater viser, at CYP-testen sjældent bliver nævnt i epikrisen (udskrivningsbrevet) eller i journalernes ”OBS-felt”, hvor andre medicinske tilstande med varig relevans (fx allergi) for patientens behandling bliver nævnt (19).

3.2.3 MTV-spørgsmål 3 om længere behandlingstid, færre bivirkninger og bedre behandlingseffekt

Systematisk anvendelse af CYP-testen medfører ikke, at patienterne forbliver længere i behandling med antipsykotisk medicin, har færre behandlingsskift, færre bivirkninger, bedre effekt eller opnår bedre compliance. RCT'et af effekt af rutinebestemmelse af CYP-testen viser, at hverken behandlingsspersistensen* eller antallet af præparatskift i den studiearm, hvor den behandlende psykiater er grundigt informeret om CYP-testen, adskiller sig fra de to studiearme uden information.

Studiet inkluderer 300 patienter med diagnoser inden for det skizofrene spektrum fordelt på tre studiearme, se Figur 3. Studiepopulationens demografiske data og baseline karakteristika fremgår af Tabel 1.

Den observerede et års behandlingsspersistens for studiearm 1 (åben CYP-test) er 36 % (34 patienter ud af 94 er censureret, det vil sige forbliver i uændret behandling over 365 dage), sammenlignet med 40 % (38 patienter ud af 94) for studiearm 2 og 38 % for kontrolarmen (38 patienter ud af 101).

Studiearm 2 har den længste gennemsnitlige tid til seponering* på 220 dage (SD ±13.3 dage). Studiearm 1 har den næstlængste gennemsnitlige tid til seponering på 197 dage (SD±15.1 dage), mens kontrolarmen har en gennemsnitlig tid til seponering på 188 dage (SD±13.3 dage).

Forskellen i persistensen mellem de tre studiearme er ikke statistisk signifikant, $p=0,55$.

Analysen af bivirkningerne viser, at der ikke er forskel i udviklingen af bivirkningerne mellem grupperne. En særskilt analyse af de neurologiske bivirkninger viser, at patient-

terne, i studiearm 2, hvor kontaktpersonerne systematisk monitorer patienterne klinisk, har færre bivirkninger ved follow-up end ved baseline, mens patienterne i studiearm 1, hvor lægen er informeret om udfaldet af CYP-testen, har en mindre forværring i de neurologiske bivirkninger (studie IV, upublicerede data). En parvis sammenligning af studiearmene viser, at studiearm 1 og 2 adskiller sig signifikant fra hinanden ($p=0,0127$), mens ingen af de to interventionsarme adskiller sig fra kontrolarmen (studiearm 3) (studiearm 2 vs. studiearm 3: $p= 0,3291$ og studiearm 1 vs. studiearm 3: $p=0,13$).

Forskellene i effekten mellem studiearmene 1 og 2 opvejes imidlertid af patientens metaboliseringsstatus. Således oplever patienter, som er ekstreme omsættere, en signifikant forværring af de neurologiske bivirkninger uanset i hvilken studiearm, de er i (studie IV, upublicerede data).

I ingen af de øvrige analyser af bivirkninger bidrager studiearmen som selvstændig forklarende variabel i den endelige model. Brug af CYP-testresultatet som redskab til styring af den medikamentelle antipsykotiske behandling fører ikke til færre bivirkninger.

Analyserne af antallet af behandlingsskift, behandlingseffekt (hallucinationer og vrangforestillinger) eller compliance viser ingen forskel mellem de tre studiearme.

Tabel 1 Demografiske data og baseline karakteristika

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
N (antal patienter)	103	102	106
Alder (middelværdi ffl sd)/år	40,9 ffl 12,7	39,8 ffl 11,8	41,8 ffl 13,1
Køn (kvindeprocent)	44,7 %	45,1 %	44,3 %
Antal patienter opdelt efter CYP2D6-aktivitet			
Langsomme omsættere (PM)	13	13	15
Intermediære omsættere (IM)	34	35	35
Normale omsættere (EM)	51	50	53
Hurtige omsættere (UM)	5	4	3
Ekstreme omsættere (PM+UM)	18	17	18
Ikke-ekstreme omsættere (IM+EM)	85	85	88
Antal patienter opdelt efter CYP2C19-aktivitet			
Langsomme omsættere (PM)	3	2	3
Intermediære omsættere (IM)	26	26	22
Normale omsættere (EM)	74	74	81
Ekstreme omsættere (PM)	3	2	3
Ikke-ekstreme omsættere (IM+EM)	100	100	103
Antal patienter opdelt efter diagnose			
F20: Skizofreni	74	77	73
F21: Skizotypisk sindslidelse	24	18	22
F22: Paranoide psykoser	3	1	3
F25: Psykoser, skizo-afektive	2	4	8
F28: Psykose, anden ikke organisk	-	1	-
F29: Psykose, ikke organisk uden specifikation	-	1	-

3.3 Diskussion af resultater

Fra CYP-testresultat til behandlingsvalg

For at afgøre, om det er hensigtsmæssigt at implementere CYP-testen som en rutineundersøgelse af psykiatriske patienter, er det nødvendigt at sikre, at resultatet kan anvendes fremadrettet til at forbedre det kliniske udfald (23), hvilket er et område som fremstår ubelyst (18).

En korrekt oversættelse af CYP-testen til en medicinsk beslutning kan imidlertid være svær:

- For nogle antipsykotika er betydningen af metaboliserende enzymer ikke fuldstændigt klarlagt. Virkningen af CYP-polymorfisme kan også variere betragteligt mellem CYP-afhængige stoffer på grund af forskellige eliminationsveje og forskellig affinitet til de metaboliserende enzymer. Det gælder for både antipsykotika og antidepressiva (4, 56).
- En genetisk forudsagt fænotype afspejler ikke altid patientens "sande" metaboliske kapacitet på grund af samtidig administration af inhibitoriske eller inducerende stoffer eller miljømæssige faktorer. Dette er vist i studier, der sammenligner CYP-fænotyper identificeret ved hjælp af modelstoffer med genetisk forudsagte fænotyper (41).
- Miljømæssige faktorer kan påvirke eller ændre patienters evne til at omsætte lægemidler (57, 58). Derfor kan lægemiddelomsætningen hos mennesker med samme genotype variere betydelig og den fænotypiske skelnen mellem individer med forskellig CYP2D6 genotype bliver vanskeligt (57, 59-61).

Det er udarbejdet guidelines for dosisjusteringer af psykiatriske lægemidler efter CYP-genotypen, som er baseret på gennemsnitlige ændringer af kinetiske parametre fra litteraturen eller antallet af funktionelle alleler (56, 62). Dosisestimerne afspejler imidlertid ikke den ovenstående beskrevne variation og kan derfor kun benyttes vejledende som justerede udgangspunkt for en efterfølgende klinisk titrering.

Hvad bidrager de retrospektive data med?

Studier, der vurderer den kliniske betydning af CYP-genotypning hos psykiatriske patienter er generelt hæmmet ved, at selv store studier kun inkluderer et lavt antal patienter med afvigende genotype (PM'ere og UM'ere) og hermed har en lav statistisk styrke. Endvidere kan psykiatriske patienter være svære at rekruttere og fastholde i studierne, specielt hvis forskernes mål er at inkludere patienter med et bredt sygdomsspektrum. Derfor valgte vi også at indsamle data retrospektivt, selvom konklusionerne hæmmes af studiepopulationens heterogenitet, ufuldstændig eller inkonsekvent dataregistrering og risiko for bias* i dataindsamlingen.

Ved fortolkningen af de deskriptive studier bør man i særdeleshed være opmærksom på følgende:

- Grundet det retrospektive design er kausale relationer usikre. Vi ved ikke, om de registrerede observationer svarer til den sande begivenhedsrækkefølge eller, om det er et udtryk for dårlig dokumentation
- Konklusionerne bygger på surrogatparametre* (fx behandling med antikolinerge lægemidler som substitut for EPS eller lægemiddelmønster som substitut for optimal behandling). Dette er problematisk, da vi ikke kan udelukke, at antikolinerge stoffer hos nogle patienter er givet profylaktisk og ikke som behandling for en manifest reaktion på bivirkninger, eller at patienter er udskrevet i en ikke optimal tilstand

- Vi har intet kendskab til patientens behandling før indlæggelse på Psykiatrisk Center Sct. Hans. Selvom store mængder af CPZeq inden genotypning og de sammenlignelige sygdomsårsager mellem genotype-grupperne indikerer langvarig behandling, kan det ikke udelukkes, at resultatet i studie (I) påvirket af forskellige stadier af medikamentbehandling
- Studierne I og II (20, 21) fokuserer alene på CYP2D6-genotypen og kan ikke nødvendigvis overføres til CYP2C19
- CPZeq er kun en tilnærmelse baseret på antagelsen om, at den laveste effektive dosis af et antipsykotikum svarer til 200 mg chlorpromazine (63). Der er ingen ensartede guidelines, og afhængigt af metoden kan individuelle resultater variere betydeligt
- Studierne I og II fokuserer alene på klinikernes ordinationspraksis som et bindeled mellem genotypning og et muligt forbedret klinisk udfald. Studierne er ikke designet til at afgøre om en reduktion af CYP2D6-afhængige antipsykotika eller skift til CYP2D6-uafhængige antipsykotika hos PM'ere umiddelbart efter resultatet af CYP-testen fører til et forbedret klinisk udfald i form af hurtigere opnåelse af et tilfredsstillende respons eller hurtigere udskrivelse.

På trods af begrænsninger er det vores opfattelse, at studierne bidrager med vigtige oplysninger til den samlede fortolkning af CYP-testens kliniske relevans:

- Patientens CYP2D6-genotype synes ikke at vise sig ved en så entydig klinisk fremtoning, at den let kan registreres ved klinisk iagttagelse og omsættes til en relevant medicinsk beslutningstagning uden, at patienterne bliver CYP-testet (Studie I) (20). Dette kan rejse spørgsmål ved genotypens kliniske validitet. I lyset af resultaterne fra metaanalysen og det faktum, at CYP2D6 genotypen er en differentierende faktor i materialet, fortolker vi resultaterne som udtryk for, at PM'ere og UM'ere er subpopulationer, der kun kan identificeres ved hjælp af CYP-testen
- I sit nuværende stade anvendes CYP-testen kun i begrænset omfang til valg og dosering af antipsykotisk medicin og indgår kun sjældent i dokumenterede overvejelser om patientens lægemiddelbehandling (Studie II og III) (19, 21).

Størstedelen af de psykiatriske patienter, som er PM'ere for enten CYP2D6 eller CYP2C19 eller UM'ere for CYP2D6 kommer i berøring med lægemidler, der omsættes af det berørte enzym. Således bliver over 80 % af de ekstreme lægemiddelomsættere, der indgår i studie III under blot et enkelt indlæggelsesforløb behandlet med lægemidler, der omsættes af enten CYP2D6 eller CYP2C19 (19).

Den randomiserede, kontrollerede undersøgelse (RCT)

CYP-testen betragtes i dag som et redskab til at individualisere og forbedre behandlingen med psykiatriske lægemidler. Det er rimeligt at forvente, at dette potentiale er nemmest at opnå hos patienter med en CYP2D6 og/eller CYP2C19 genotype, der medfører en nedsat eller påskyndet omsætningshastighed i forhold til normalbefolkningen (hos langsomme (PM) og/eller ultrahurtige omsættere (UM)). På den anden side er der ikke data, der påviser, hvordan resultatet af CYP-testen har indflydelse på den komplekse proces, der ligger i personligt tilpassede ordinationer hos psykiatriske patienter. Vi kan ikke udelukke, at resultatet af en CYP-test kan give vigtig information uanset patientens genotype. Testresultatet kan fx hjælpe med at skelne mellem symptomer og bivirkninger eller lette en beslutning om fx at øge en dosis til over det normale terapeutiske niveau hos EM'ere. Omvendt kan det ende med utilsigtede skadelige konsekvenser, som fx nedsat klinisk fokus på bivirkningsreaktioner, behandlings-svigt eller en fejlagtig opfattelse/fortolkning af CYP-testresultatet.

I RCT'et er valgt at vurdere effektiviteten af rutinemæssig brug af CYP-testen hos en population af psykiatriske patienter med diagnoser inden for det skizofrene spektrum med tilknytning til distriktsspsykiatrien i Region Hovedstaden. Følgende overvejelser har bidraget til valget.

For at reducere heterogeniteten i studiepopulationen er ét diagnostisk område valgt, hvilket omfatter patienter med diagnoser i det skizofrene spektrum, idet talrige antipsykotika omsættes i CYP2D6.

Det er oplagt at fokusere på lægemidler, der omsættes i CYP2D6 frem for CYP2C19, idet polymorfier forekommer hyppigere i CYP2D6 end CYP2C19, hvorfor det vil være nemmere at identificere et tilstrækkeligt stort antal personer med PM eller UM-status, der samtidig var i behandling med et lægemiddel, der var berørt af enzyms ændrede funktion. Samtidig kan antidepressiva, som ofte omsættes i CYP2C19, anvendes som tillæg til den antipsykotiske, således at CYP2C19 polymorfismen også må formodes at have relevant betydning for denne patientpopulation.

På baggrund af det primære effektparameter, behandlingsspersistens skelnes primært mellem ekstreme (UM'ere/PM'ere for CYP2D6 eller PM'ere for CYP2C19) og normale (EM'ere/IM'ere for enten CYP2D6 eller CYP2C19) omsættere, idet både for hurtig og for langsom omsætning kan have alvorlige behandlingsmæssige konsekvenser, der påvirker behandlingsspersistensen.

Tidligere studier viser, at præparatskift og dosisændringer kan anses som et udtryk for et ikke tilfredsstillende respons på behandling med psykiatriske lægemidler (1, 64-66). Ændringer af antipsykotisk behandling er et resultat af omhyggelige overvejelser om individuel variabel effekt, lange overkrydningsperioder og risiko for bivirkninger eller tilbagefald og forværring (65).

De oftest anførte grunde til et skift er tilbagefald på trods af compliance, vedvarende positive symptomer, ekstrapyramidale bivirkninger og tardiv dyskinesi (65). Derfor anses en stigende behandlingsspersistens som et udtryk for en overordnet forbedret behandlingstolerabilitet (1).

På grund af eksisterende evidens sammenholdt med CYP-testens anvendelse som et redskab til justering af den medikamentelle behandling og det faktum, at patienter med skizofreni kan være svære at fastholde i studier med en varighed på et år, valgte vi, at 'tid til seponering af behandling' var et passende effektmål.

I vores RCT sammenholdes adgangen til CYP-testresultatet med sædvanlig klinisk monitorering* og med systematisk registrering af bivirkninger og sygdomssymptomer ved hjælp af en klinisk manual. Den sidste intervention skal ses i lyset af, at studiet er gennemført med patienter tilknyttet distriktsspsykiatrien. Her følges patienterne typisk af deres kontaktpersoner, der er ansvarlig for at videregive ændringer i patientens kliniske tilstand til den behandlende læge under centrenes behandlingskonference. Disse oplysninger kan danne basis for lægens ordinationsvalg (Bilag 7).

Vi har bevidst fravalgt at inkludere en studiearm, hvor den farmakologiske behandling styres ved hjælp af blodkoncentrationsmålinger (TDM = Therapeutic Drug Monitoring) selvom TDM anvendes i vid udstrækning i psykiatrien og af nogle forskere anses som et bedre alternativ til CYP-test. En ofte anført begrundelse er, at lægemiddellkoncentrationer giver et mere præcist billede af patientens nuværende kapacitet for

lægemiddelomsætning. Således afspejler et CYP-testresultat ikke nødvendigvis patientens "sande" lægemiddelomsætning på grund af miljømæssige faktorer eller samtidig administration af lægemidler, der påvirker CYP-enzymernes funktion (41). Endvidere giver måling af lægemiddelkoncentrationen mulighed for at opdage non-compliance og koncentrationsniveauer med øget risiko for forgiftning.

En forbedring af den individuelle antipsykotiske behandling (øget effekt og færre bivirkninger) ved anvendelse af TDM er imidlertid aldrig vist. Et hyppigt overset problem er, at de terapeutiske intervaller, der angives for antipsykotika ofte er utilstrækkeligt defineret (67). Dette er delvist et metodologisk problem, idet et terapeutisk interval skal defineres ud fra relevante data. Den ideelle situation er, at intervallet bestemmes i prospektive studier med patienter (ikke raske frivillige), som randomiseres til forskellige koncentrationsintervaller. Dette er imidlertid sjældent (aldrig) tilfældet. Brugen af TDM begrænses også af antipsykotikas farmakologiske egenskaber:

- Det tager et stykke tid at opnå et givent respons
- Koncentrations-effekt-sammenhængen kan være sløret af dannelsen af aktive metabolitter
- Farlige bivirkninger forekommer inden for det terapeutiske interval (68).

I modsætning til CYP-testen, bidrager TDM ikke med kausalitet til koncentrationsmålingen. Fortolkningen heraf afhænger af korrekte prøvetagnings- og doseringsprocedurer.

I mange henseender ligner brugen af TDM og CYP-testen hinanden: Begge test skal fortolkes i forbindelse med patientens kliniske tilstand og lægemidlernes farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber. Hverken CYP-test eller TDM kan stå alene. TDM og CYP-test bør således betragtes som værende naturlige supplement og ikke alternativer (69). Hovedårsagen til, at inklusionen af en TDM arm i vores RCT blev forkastet, var imidlertid, at gennemførligheden ikke syntes tilstede. Vi fandt det urealistisk at få læger til at afstå fra muligheden for at lave koncentrationsmålinger i kontrolgruppen i helt år.

En betydelig begrænsning i RCT'ens design er interventionens frivillighed. Det er op til den behandlende læge at vurdere, om CYP-testens resultat skal have konsekvenser for den medikamentelle behandling. Derved er studiets udfald påvirkelig af lægens egen opfattelse af testens relevans, men også faglige farmakologiske indsigt samt lokale organisatoriske forhold. Det er således ikke muligt entydigt at afgrænse årsagerne til studiets negative udfald.

Vi mener imidlertid, at vores design afspejler den nuværende brug af CYP-testen i psykiatrien, hvor CYP-testen ifølge valide instrukser bør tilbydes alle psykiatriske patienter inden den medicinske behandling opstartes. Samme instrukser angiver, at testen også skal tilbydes patienter udsat for behandlingssvigt eller reaktioner på bivirkninger, hvis nedsat eller øget medikamentel metabolisme* ikke kan udelukkes (16).

3.4 Kapitelsammenfatning

Rapportens teknologiafsnit lægger op til følgende konklusioner i forhold til de tre stillede MTV-spørgsmål:

- Der er en statistisk signifikant sammenhæng mellem den genetisk bestemte CYP2D6 metaboliseringsgruppe og forekomsten af antipsykotika inducerede bivirkninger. Der er intet videnskabeligt belæg for, at dette også er tilfældet for

CYP2C19. Ud fra et teoretisk rationale kan dette også gælde for dette enzym. Sammenhængen mellem CYP-genotype og lægemiddelbivirkninger er en væsentlig forudsætning for, at det er meningsfuldt at tage CYP-testen i brug i klinikken. Fundet er dog ikke ensbetydende med, at CYP-testen fremadrettet kan anvendes som et beslutningsredskab til at forbedre det kliniske udkomme ved behandling med antipsykotika

- I sit nuværende stade anvendes CYP-testen kun i begrænset omfang til valg og dosering af antipsykotisk medicin og indgår kun sjældent i dokumenterede overvejelser omkring patientens lægemiddelbehandling
- Rutinemæssig anvendelse af CYP-testen som beslutningsredskab til styring af den medikamentelle antipsykotiske behandling medfører ikke bedre behandlingspersistens, færre bivirkninger, bedre behandlingseffekt eller compliance. Det er dog vigtigt at bemærke, at studiet undersøger den rutinemæssige anvendelse af CYP-testen, det vil sige anvendelsen uden konkret indikation og udelukker ikke dets nytte på specifikke indikationer, så som mistanke om nedsat metaboliseringssevne ved udvikling af bivirkninger (eller høje lægemiddelkoncentrationer) ved lave medicindoser eller mistanke om for hurtig omsætning ved manglende respons på trods af høje medicindoser.

4 Organisation

Studierne beskrevet i Kapitel 3 konkluderer, at CYP-test kun i begrænset omfang benyttes til valg og dosering af antipsykotisk medicin og kun sjældent indgår i dokumenterede overvejelser omkring patientens lægemiddelbehandling (Studie II og III (19, 21)). I dette kapitel søger vi forklaringer herpå i de organisatoriske forhold omkring den daglige kliniske brug af testen, herunder de arbejdsgange den indgår i, de situationer den benyttes i samt i lægernes opfattelse af testen. Er testsvaret tilgængeligt for lægerne på de tidspunkter, hvor det opfattes som relevant? Har de viden til at forstå test-svarene og handle på dem? Og oplever de, at testen har en meningsfuld rolle i den kliniske hverdags aktiviteter, samspil og relationer (70)? Når beslutningen skal træffes, hvorvidt rutinemæssig genotypning bør udbredes, og når det skal besluttes, hvordan det så skal gøres, er det centralt at tage sådanne hverdagsorganisatoriske forhold med i betragtning. De er nemlig afgørende for den endelige accept og ibrugtagning.

Formål

Med ovenstående in mente besvarer dette kapitel det overordnede spørgsmål:

- Hvorledes bidrager den nuværende organisering til en meningsfuld rutinemæssig udnyttelse af CYP-testen i daglig klinisk praksis?

Med fokus på, at testen benyttes, når den er klinisk meningsfuld, guider følgende MTV-spørgsmål analysen:

- MTV-spørgsmål 1: Oplever læger selv, at testen er klinisk meningsfuld?
- MTV-spørgsmål 2: Indgår CYP-testen meningsfuldt i arbejdsgange? (flows)
- MTV-spørgsmål 3: Indgår CYP-testen meningsfuldt i hverdagens kliniske aktiviteter? (situationer)
- MTV-spørgsmål 4: Indgår CYP-testen meningsfuldt i hverdagens relationer, samspil og videndeling?

4.1 Metode

Litteratur

Med det formål at inddrage eksisterende internationale erfaringer om organisatoriske barrierer, sociokulturelle hindringer for testens brug i daglig klinisk praksis samt organisatorisk forankring af CYP-testen, gennemførtes en litteratursøgning. Den eksisterende viden om den faktiske brug af CYP-test er imidlertid særdeles begrænset. Dels fordi CYP-testens brug i daglig klinisk praksis endnu er i sin vorden, dels fordi fokus hidtil primært har været på testens kliniske udsigelseskraft.

Gentagne litteratursøgninger i Pubmed, Cinahl og Sociological Abstracts gav kun ganske få resultater (alle benyttet i dette kapitel), hvorfor der er suppleret med generel litteratur om implementering af ny teknologi (se Bilag 8.)

Kun en enkelt forsker har undersøgt den faktiske brug af farmakogenetisk testning med brug af solide observations og interview data. Selvom dette studie omhandler mb. Alzheimer* og brystkræftpatienter, er referencer fra denne forsker medtaget (14,71-73). Den øvrige viden om brugen af genotypisk testning stammer fra spørgeskema- eller mindre interviewundersøgelser (74-77) og uden den empiriske og analytiske tyngde, man gerne ser i organisatoriske analyser.

Den begrænsede eksisterende viden taget i betragtning, har vi valgt at gennemføre et casestudie med henblik på konkret at belyse de organisatoriske forholds betydning for brugen af CYP-test i psykiatrien.

Casestudie på Afdeling L

Formålet med casestudiet er at undersøge den faktiske brug af rutinemæssig genotypning, som den foregik på en enkelt afdeling, Afdeling L, på Psykiatrisk Center Sct. Hans i efteråret 2008¹

Psykiatrisk Center Sct. Hans er valgt, da teknologien kan forventes at være integreret i afdelingens praksis, eftersom rutinemæssig genotypning har været foretaget siden 2003. Afdeling L er udvalgt, fordi den bestiller det største antal test, hvilket indikerer en vis rutine i brugen.

Psykiatrisk Center Sct. Hans er et specialiseret psykiatrisk hospital, hvorpå Afdeling L ydede integreret behandling og rehabilitering til patienter med svære psykiske sygdomme.

Afdeling L havde på undersøgelsestidspunktet ti sengeafsnit med 98 sengepladser. Afdelingens integrerede behandling og rehabilitering indebar, at indlæggelserne var lange (3-8 måneder ideelt set, men flere patienter var indlagt længere).

Valget af Afdeling L som case muliggjorde sammenholdelse af MTV's retrospektive deskriptive kohortestudie (Studie III i kapitel om Teknologi) med organisatoriske forhold omkring brugen af testen på stedet. Derigennem kunne vi med den organisatoriske case-analyse søge mulige forklaringer på den meget lave kliniske respons på testen dokumenteret i de retrospektive data (19).

Casestudiet tager udgangspunkt i et etnografisk feltarbejde med kobling af deltagerobservation med kvalitative interview. I to måneder følger en forsker i hælende på lægerne, dagliglivet på afdelingen og deltager i konferencer, læge-patientsamtaler, undervisning såvel som de uformelle seancer, hvor læger taler med hinanden – lige efter morgenkonference, over frokosten, eller på vej fra den ene afdeling til den anden.

Dertil gennemførte forskeren 11 enkeltinterview med henholdsvis seks læger, en bioanalytiker, en forskningsleder for laboratoriet og to interview med i alt tre sygeplejersker. Dertil gennemføres et fokusgruppeinterview med hele lægegruppen som afslutning på observationsperioden.

Studiets observationer er gennemført efter princippet, som hedder 'følg aktøren' (78). Aktøren er her CYP-testen. I praksis betyder det, at forskeren placerer sig alle steder og situationer, hvor testen kan formodes at blive talt om, bestilt, analyseret og brugt. Det bliver noteret, hvordan CYP-testen bliver brugt og omtalt samt, hvad der er på spil i de situationer, hvor den dukker op. Efter tre ugers generelle observationer står det klart, at testen ofte er usynlig i daglig klinisk praksis. Derfor søges der forklaringer på testens fravær og nærvær ved at spørge læger og sygeplejersker til deres rationaler bag deres handling. Samtidig lader forskeren læger og sygeplejersker fortælle alment om den ydede behandling. Således udvikles fokus og tilhørende observationsguides løbende i takt med erkendelsesprocessen.

¹ Afdelingen er sidenhen lukket ned i forbindelse med omstruktureringer i psykiatrien.

Spørgeskema og kvalitative interview på Distriktspsykiatrisk Center (DPC)

For at give en indikation af resultaternes overførbarehed fra hospitalspsykiatri til de distriktspsykiatriske centre, hvor denne MTV's RCT (studie IV) er foregået, har vi gennemført individuelle interview med to læger og to kontaktpersoner fra det ene distrikt. Vi har interviewet to af de personer, som har stået for design og gennemførelse af RCT'et (studie IV). Endelig er læger, som har modtaget et CYP-testresultat i forbindelse med nærværende MTV's RCT'et (studie IV), inviteret til at besvare et internetbaseret spørgeskema om deres oplevelser af testen og den praktiske brug af den. Af 22 læger besvarede 18 (81,8 %) skemaet².

Spørgeskemaernes svar benyttes perspektiverende i diskussionerne der afrunder casestudiets analyser og understøtter på den måde besvarelsen af MTV'ens spørgsmål (Bilag 9).

Analyse af det indsamlede materiale

Etnografiske data opstår gennem individuelle møder, observationer af tilsyneladende ubetydelige forhold og skabelsen af forbindelser mellem dem (79). Denne proces fortsætter ind i analysen, hvori elementer af det empiriske materiale vurderes, vejes, udvælges og fortolkes i en stadig dialog med forskeren og dennes udvalgte analytiske greb (80).

I dette studie gav det empiriske materiale anledning til at benytte analytiske redskaber, som kunne hjælpe til en dybere forståelse af det hyppige fravær af CYP-testen i daglig klinisk praksis. Forskeren Marc Berg skelner mellem

- Nærvær – altså et fænomens tilstedeværelse i interaktion*, dialog og bevidsthed
- Fravær, der står som modsætning til det, der er nærværende
- Fravær, som er fravær i kraft af ikke at have en plads – heller ikke som modsætning (81)

I psykiatrisk sammenhæng kan man forestille sig en behandlingskonference, hvor patientens adfærd diskuteres. Den fænomenologiske psykiatriske sprogbrug kan her være nærværende og give en forklaring, som relaterer sig til patientens måde at forstå sin omverden på. I denne dialog kan diskussioner om medicinjustering være fraværende – fordi de i denne sammenhæng ikke har en naturlig plads. I det fænomenologiske perspektiv er mennesker med skizofreni præget af en fundamental anderledes måde at være i verden på, som ikke kan ændres medicinsk. Man kan også forestille sig, at der på pågældende afdeling er heftige diskussioner om, hvilken ramme, som patienternes adfærd skal fortolkes inden for. I det tilfælde kan den fænomenologiske sprogbrug være en overvejet måde at markere, hvad der bør være nærværende – i modsætning til de andre mulige fortolkningsrammer – for eksempel biologiske eller adfærdspsykologiske.

Afhængigt af hvilken fortolkningsramme, som er nærværende, vil en række fagpersoner kunne byde ind med variende vægt, ligesom forskellige redskaber og teknikker vil være relevante at inddrage. På den måde er fravær og nærvær knyttet til skabelsen og opretholdelsen af særlige sociale ordner og særlige sociale relationer (82)

CYP-testen er kendetegnet ved at bevæge sig. Fra mødet med lægen som bestiller den, til laboratoriet og til nye sammenhænge, hvor dens resultat tolkes. En række studier af Science, Technology and Society (STS), har skabt indsigt i, hvorledes genstande bevæger sig gennem institutioner og i den oversættelse af deres betydning, som sker, når de flytter fra en situation til en anden. Derfor er STS-tilgangen benyttet i dette studie som overordnet analytisk ramme (42, 78, 83).

2 Enkelte læger, der har modtaget et CYP-tset svar har i mellemtiden skiftet job eller er gået på pension. Det lykkedes os ikke at finde kontaktdata på dem.

4.2 Resultater

Det centrale spørgsmål i dette kapitel er: Bidrager den nuværende organisering til en meningsfuld rutinemæssig udnyttelse af CYP-testen i daglig klinisk praksis?

Det korte svar er, at der i dag synes at forelægge en række organisatoriske barrierer for en meningsfuld rutinemæssig udnyttelse af CYP-testen i daglig klinisk praksis, hvilket fører til, at CYP-testen har en tendens til at være fraværende. I nærværende MTV's empiriske studier observeres fraværet i:

1. Det retrospektive kliniske studie fra Psykiatrisk Center Sct. Hans (kapitel om Teknologi), som påviser, at CYP-testen kun sjældent indgår i dokumenterede overvejelser omkring patientens lægemiddelbehandling
2. Det ses ved et rutinetjek taget tre uger inde i casestudiets observationsperiode. Her viser det sig, at 72 ud af 96 patienter (75 %) har fået taget testen, selvom den formelt tages rutinemæssigt ved indlæggelse (blot to af de 24 var ankommet for nyligt)³
3. Det ses i bioanalytikernes observationer. Bioanalytikerne, der gennemfører analyserne og sender prøvesvar til lægerne, er bekymrede for, om testresultaterne bruges:
 - De observerer, at talrige CYP-test resultater aldrig signeres, hvilket betyder, at den som har bestilt prøven ikke læser og godkender svaret
 - De oplever at få mange genbestillinger af CYP-test
 - De oplever at få bestillinger af CYP-test på patienter, som har været indlagt i årevis (og som nogle gange har fået taget testen for år tilbage)

I det følgende beskrives: 1) de forhold, som bidrager til testens hyppige fravær og 2), hvad der kendetegner de steder, hvor lægerne er opmærksomme på testen og finder en meningsfuld plads i den kliniske hverdag.

4.2.1 MTV-spørgsmål 1: Er CYP-testen klinisk meningsfuld for lægerne?

Oplever læger, at CYP-testen er klinisk meningsfuld? Svaret forbliver tøvende. Eksisterende forskning (75, 84) og empiriske resultater fra nærværende undersøgelse viser, at hovedparten af læger ikke har nogen klar holdning til, om CYP-testen er klinisk meningsfuld. Nogle ser fordele i nogle tilfælde, men har også mange erfaringer med situationer, hvor testen ikke har bidraget meningsfuldt til det kliniske arbejde.

Corkindale et al. har opridset eksisterende viden om de forbehold, læger har for at benytte genotypiske test (84). De pointerer, at lægernes tøven overfor en test blandt andet hænger sammen med:

- Man ikke kan uddrage endelige konklusioner om, hvor meget og hvilken medicin der er bedst for den enkelte patient på baggrund af testen. Patientens respons på behandlingen afhænger af mange faktorer og er kompleks
- Eksisterende monitoreringspraksis opleves som tilfredsstillende
- Usikkerhed om, hvorvidt det kan betale sig at bruge en test, som lægerne beskriver som dyr
- Om det opleves som en besværlig ekstra arbejdsbyrde.

Lægerne fra Afdeling L, som indgår i denne undersøgelses interview, beskriver de samme forbehold:

- De har kun i meget få tilfælde oplevet, at et testsvar havde betydning for en større ændring af en patients medicinske behandling. Nogle har aldrig oplevet det
- De forudsætter, at testen er klinisk meningsfuld, eftersom den tages rutinemæssigt, men tøver ved begrundelse af, hvorfor testen er meningsfuld
- De beklager, at CYP-testen ikke fortæller dem om patientens omsætning på andre præparater end de CYP2D6 afhængige. Særligt nævner de et behov for viden om

³ Hertil har fire patienter nægtet at få foretaget blodprøver.

patientens omsætning af clozapin, som ikke er CYP2D6-afhængig, men som flere oplever ofte er et dårligt alternativ for patienter som langsomt omsætter CYP2D6-afhængige lægemidler

- De pointerer alle, at det vil være mere meningsfuldt at tage testen på drug-naive patienter, som ikke allerede har en lang medicinsk anamnese til at uddrage viden om deres omsætning af. Drug-naive patienter har ikke vænnet sig til (evt. aldrig fået) det pågældende medikament (drug). Sådanne patienter ser lægerne meget sjældent på Afdeling L.

Læger på DPC som besvarer spørgeskemaet, supplerer Afdeling L's læger ved at fortælle, at de anser prisen som en barriere for at benytte CYP-testen. Otte af 18 skriver i et frit kommentarfelt, at den er for dyr. Lægerne på DPC er de mest negative i forhold til relevansen af en rutinemæssig brug af CYP-testen. Adspurgt om de efter forskningsforsøgets afslutning vil tage CYP-test rutinemæssigt, svarer kun en bekræftende. De øvrige 17 vil kun bestille den på indikation⁴.

Lægerne er ikke overbeviste om, at CYP-testen er klinisk meningsfuld ved at have en række forbehold, men de afviser den heller ikke.

4.2.2 MTV-spørgsmål 2: CYP-testen i arbejdsgange (flows)ne

I MTV'en undersøges, om CYP-testen indgår meningsfuldt i arbejdsgange. Dette studies case, Afdeling L, eller det fundne internationale studie giver ikke belæg herfor (75). Det er en udfordring for CYP-testen, at arbejdsgangene omkring blodprøvetagning og prøvesvar får den til at glide ud af lægernes bevidsthed. Det er tilsvarende en udfordring, at få CYP-testresultatet til at ligge klar på de tidspunkter, hvor det er mest klinisk relevant for lægerne. Ifølge et præferencestudie fra 2011 vedrørende brug af CYP-test, er ventetiden for et prøvesvar centralt i lægers optik (77).

I et forskningsstudie om risperidon justering med CYP-test fra New Zealand (46, 75) beskriver adspurgte læger timing som en barriere. De 25 interviewede læger oplever, at testresultatet ofte først foreligger, når det ikke længere er aktuelt. Enten fordi den læge, som bestiller testen ikke længere følger patienten, eller fordi beslutningen om patientens medicinering allerede er taget. Derved er testens funktion kun en bekræftelse af en allerede truffet beslutning. Ikke desto mindre værdsætter flere af lægerne den understøttelse af medicinsk beslutningstagning, som testen indebærer for dem (85).

Tilsvarende timingsudfordringer finder vi på Afdeling L. På Afdeling L synes timingsproblematikken at medvirke til, at testen forsvinder ud af lægernes bevidsthed. Ved at følge testens vej fra blodprøvebestilling over blodprøvetagning, til analyse og svargivning, findes en række forklaringer på, hvordan CYP-testen bliver fraværende trods dens status som rutinetest. Samspillet mellem lægernes arbejdsdeling, laboratoriets responstid og det elektroniske prøvesvarsmoduls opbygning skjuler testen. Uden vedvarende undervisning og opmærksomhed rettet mod testens brug fra ledelsesside og med it- og journalsystemer, der skjuler testsvaret for de, som ikke er opmærksomme, bliver CYP-testen fraværende.

To situationer fra casestudiet på Afdeling L illustrerer dette:

Arbejdsgange – fra bestilling til prøvesvar

Indlæggelser på Psykiatrisk Center Sct. Hans foregår altid efter en planlagt visitationssamtale med en erfaren læge. På indlæggelsesdagen får patienten en indlæggelsessamtale – typisk med en yngre læge eller en lægestuderende. Den følgende dag har patienten en lægesamtale

⁴ I lukket svarkategori er lægerne spurgt om de fremover vil bestille testen rutinemæssigt, ved indikation, ved ikke.

med en læge fra det afsnit, han er indlagt på, og dernæst tildeles han en fast læge, som følger ham resten af forløbet. Hvis patientens faste læge er en yngre læge, vil forløbet desuden følges fra sidelinjen af afsnittets ansvarlige overlæge.

Denne arbejdsfordeling har sine gode grunde: blandt andet er begrundelsen, at den understøtter lægernes uddannelse og specialisering. I forhold til CYP-testen har den også praktiske konsekvenser. Det betyder nemlig, at den studerende eller den nye unge læge skal huske at bestille blodprøverne og CYP-testen, mens en anden læge skal følge op. Den læge, som følger op kan ikke se, om patienten er informeret om prøverne, eller om de blot er bestilt. Tre uger senere, når CYP-test svaret foreligger, går der besked til lægen/den studerende, som bestilte prøven, men ofte vil patienten på dette tidspunkt have en anden fast læge – og den studerende vil ofte ikke længere være på Psykiatrisk Center Sct. Hans. Den læge, som skal følge op på svaret, modtager altså ofte ikke beskeden om, at prøvesvaret ligger klar.

Den faste læge, skal som noget af det første lave en bivirkningsvurdering (UKU) og en medicinsk anamnese på patienten. Denne skal foreligge 14 dage efter indlæggelsen. Først når dette arbejde er gennemført, foreligger CYP-test-resultatet. Den faste læge skal selv huske at tjekke for CYP-test svaret på dette tidspunkt – som altså ofte ligger efter, at den indledende og grundige vurdering af behov for medicinjustering er foretaget.*

Overlægerne, som har langvarige ansættelser på hospitalet, ser kun CYP-testresultatet, hvis der er anledning til det. Fx når en patient responderer uforklarligt på medicineringen. CYP-testresultatet kan på den måde blive nærværende langt inde i et behandlingsforløb – og blive bestilt langt inde et behandlingsforløb – hvis bestillingen er smuttet ved indlæggelse.

LABKA – det elektroniske prøvesvarsmodul

En CYP-test tages kun en gang i patientens liv. Resultatet ligger derefter i forskningslaboratoriets arkiv og kan hentes frem, når patienten indlægges på Psykiatrisk Center Sct. Hans. Lægen skal dog anmode om det.

CYP-testen bestilles og besvares i et modul tilknyttet den elektroniske patientjournal, udviklet til bestilling af laboratorieprøver, svar og journalisering af laboratorieresvar (LABKA).

Når man bestiller blodprøver i LABKA ligger rutineblodprøver ved indlæggelse og CYP-test langt fra hinanden på bestillingslisten. Det er helt bevidst strategi fra laboratoriets side. De håber, at det vil mindske antallet af CYP-test bestillinger på patienter, som allerede har fået foretaget testen.

For den travle eller nyansatte læge bidrager det imidlertid til at bestilling af CYP-test ved indlæggelse nemt glemmes, og flere læger beklager sig over det.

I LABKA lægges de nyeste blodprøvesvar altid forrest. Som oftest vil det være smart, men for CYP-testens vedkommende betyder det, at den efter kort skubbes ud af skærbilledet, hvorefter den ikke kan ses. Studiets observationer af læger, der søger svar på konkrete patienter, tydeliggør, at det forvirrer lægerne, og gør det svært for dem at finde prøvesvaret. Mange gange finder de det ikke og konkluderer (fejlagtigt), at der ikke foreligger et svar. Lægerne beklager sig over, at det er vanskeligt at finde prøvesvaret.

Lægernes måde at bruge LABKA i det daglige kliniske arbejde har også betydning for, hvor meget CYP-test svaret bliver brugt. Typisk er blodprøvesvar i LABKA en størrelse lægen lynhurtigt skimmer hen over inden en lægesamtale eller under en behandlingskonference. I den

hurtige skimning bliver CYP-testresultatet nemt overset, når det ikke længere er nyt og står på forreste side.

Lægerne efterlyser en funktion, der kan sikre, at patientens CYP-status altid vil stå på forreste side i LABKA eller forreste side i EPJ.

De her beskrevne arbejdsgange, bestillings- og journaliseringsforhold betyder, at CYP-testen let ubevidst bliver fraværende. Hvis testen var vigtig nok for lægerne, kan det hævdes, at lægerne alligevel finder ud af at bestille CYP-testen, finde svaret og benytte det. Sådan er virkeligheden ikke, hvilket afspejles i, at ingen af de adspurgte læger ved, hvor lang tid det tager, førend et prøvesvar foreligger.

4.2.3 MTV-spørgsmål 3: CYP-testen i hverdagens kliniske aktiviteter (situationer)

CYP-testens meningsfulde brug afhænger ikke alene af en organisatorisk forankring i arbejdsgange, men også af forankring i de enkelte kliniske situationer. Derfor har vi undersøgt, i hvilket omfang CYP-testen indgår meningsfuldt i hverdagens kliniske aktiviteter. Overordnet konkluderes, at der er relativt få kliniske aktiviteter, hvor CYP-testen meningsfuldt indgår i integreret rehabiliterende behandling, som den foregår på Afdeling L og på DPC. Årsagen findes i, at:

- Medicinsk justering kun udgør en mindre del af den samlede behandlingsindsats for denne patientgruppe
- CYP-testen blot er et af mange redskaber til medicinjustering, som lægen har til sin rådighed
- At CYP-testen benyttes og opfattes på en måde, der gør, at andre redskaber og kliniske aktiviteter ofte vil fremstå som mere relevante end CYP-testen

Når der ses på, hvorledes CYP-testen indgår i hverdagens kliniske aktiviteter, bliver det tydeligt, at de eksisterende aktiviteter former den måde, hvorpå lægerne forstår og anvender CYP-testen. Det betyder i dette casestudie, at CYP-testen forstås og behandles som en blodprøve, som lægerne har forventninger og tilgange til, som ligner dem, de stiller til serumkoncentrationsmålinger. Det kan give god mening, idet de to prøver ofte benyttes i sammenhæng. Det afgrænser samtidig brugen af CYP-testen. Hvorledes vil blive beskrevet i dette afsnit.

Med disse resultater konkluderer vi ikke, at CYP-testen alle steder vil have svært ved at blive forankret i den daglige klinik. Generel forskning på området har vist, at der er store nationale og lokale forskelle på, hvordan og om en given teknologi forankres i klinisk praksis. Samtidig viser forskningen, at det er afgørende, i hvilket omfang den nye teknologi er kompatibel med eksisterende værdier, erfaringer og vaner (70, 71, 84). Endelig viser studier af andre typer farmakogenetisk testning, at man ikke kan forvente, at farmakogenetisk testning revolutionerer klinisk praksis. Den kan blive brugt, hvis den finder en plads i den eksisterende kliniske praksis, hvor den passer ind (14).

Med det for øje vil de følgende beskrivelser tydeliggøre, hvorledes CYP-testen passer ind i klinisk praksis i de aktuelle cases Afdeling L og DPC.

Medicinsk justering er kun en del af den samlede behandling.

I de kliniske aktiviteter på Afdeling L såvel som på DPC får CYP-testen sjældent en plads.

- I samtalerne med patienterne nævnes de sjældent og sporadisk (mere herom i kapitel 5)

- Til tværfaglige behandlingskonferencer nævnes de sjældent. Behandlingskonferencer i åbent regi kan foregå uden, at medicin bliver et tema
- Ved Afdeling L's middagskonferencer (som er lægernes) kan et prøvesvar blive diskuteret enkelte gange. Lægerne i DPC deltager sjældent i monofaglige middagskonferencer
- Ved Afdeling L's superviserende polyfarmakologiske konferencer er CYP-test en naturlig bestanddel.

Årsagen er, at CYP-testen får plads afhængigt af, hvad der ellers er på spil i de enkelte kliniske aktiviteter.

Daglig klinisk praksis på afdeling L handler om medicinering og rehabilitering. Patienter skal lære at håndtere de symptomer, som ikke fjernes af medicin, de skal gives færdigheder til at takle livet som kronisk syg. Daglig klinisk praksis handler også om at støtte patienter i eksistentielle kriser – og forklare dem, at medicin ikke hjælper på den slags.

Lægerne arbejder ikke blot biokemisk med at finde behandling til symptomer. De er i samspil med patienterne og det tværfaglige personale til stadighed i gang med at vurdere, hvad det er et godt (nok) liv. Og hvad de kan gøre for at forbedre liv – medicinsk, terapeutisk, socialt (86). Det er den opgave, de er samlet om. Både som læger, som samarbejdspartnere med patienten og som del af et tværfagligt behandlingsteam.

Med sociologen Hetherington i baghovedet, (82) kan vi forklare det, som sker med, at CYP-testen træder i baggrunden i en række af de kliniske aktiviteter, fordi det, som binder folk sammen og skaber den sociale orden, ikke er biokemi og receptorer, men rehabilitering og det hele liv.

På Afdeling L har man ét forum, hvor lægerne samles om biokemisk viden og medicinjustering: månedlige superviserede polyfarmakologiske konferencer, som skal støtte lægerne i at undgå uhensigtsmæssig polyfarmaci (daglig indtagelse af flere lægemidler). Her falder CYP-test resultater ind som en naturlig del af præsentationer og diskussioner. Flere adspurgte læger forklarer, at det er i dette regi, at CYP-testen har sin berettigelse. CYP-testen får med andre ord plads i de kliniske aktiviteter, når den passer ind i det, som klinikerne samles om.

CYP-testen er et blandt mange redskaber til medicinjustering

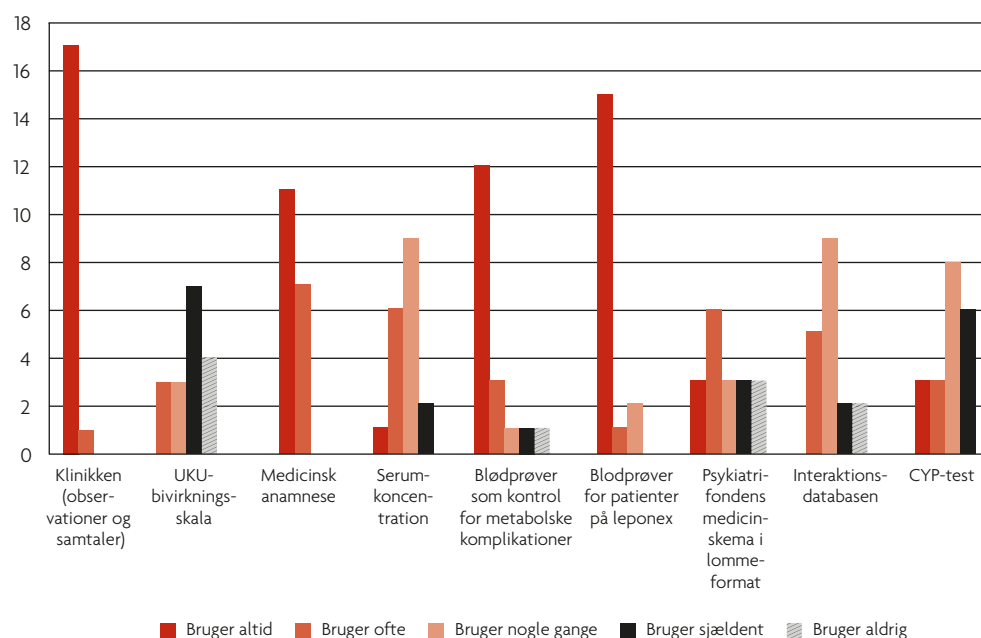
Lægerne på Afdeling L benytter sig af en mængde redskaber i arbejdet med at justere medicinen. Først og fremmest klinikken: det vil sige observationer og samtaler om velfindende og bivirkninger. Dertil benytter de:

- UKU – bivirkningsskala, som hjælper til at få spurgt ind til alle bivirkninger
- Medicinsk anamnese – hvad har patienten fået før, og hvordan har det virket tidligere?
- Serumkoncentration – det vil sige måling af, hvor meget medicin patienten har i blodet
- Blodprøver for patienter som medicineres med clozapinzyprexa, henholdsvis olanzapin – med henblik på overvågning for metaboliske komplikationer
- Lille folder fra Psykiatrifonden, der viser, hvilken medicin som omsættes af hvilke receptorer, foruden hvilken medicin, der nedbrydes via hvilke kanaler
- Interaktionsdatabasen, hvori lægen kan tjekke, om de kombinationer af medicin han påtænker, er hensigtsmæssige
- CYP-testen

På DPC bruges de samme redskaber, men færre bruger dem hyppigt. Det ses både af interview og af spørgeskemadata. På DPC er UKU bivirkningsmanual kontaktpersonernes redskab, ikke lægens. Struktureret medicinsk anamnese foretages ikke rutinemæssigt, men mange benytter dem alligevel ofte. Den enkelte læge kan se tilbage i gamle journaler ved behov. Serumkoncentrationer tages nogle gange, men det er mere besværligt i DPC, som ikke har eget laboratorium, hvorfor der går lang tid førend svaret foreligger. I forbindelse med forsøget modtager alle læger i DPC Psykiatrifondens lille folder om lægemidlers omsætning, og de har lægemiddelkataloget mv. tilgængeligt som alle andre læger. Observation og samtale er det centrale redskab i DPC, hvilket der er stor tillid til.

Figur 4 viser, hvor mange af DPC-lægerne, som benytter de enkelte redskaber til medicinjustering og hvor ofte.

Figur 4 Hyppigheden hvormed læger anvender forskellige redskaber til medicinjustering



I mængden af redskaber, som lægerne har til deres rådighed, udmærker CYP-testen sig ved at være en advarsel om at passe særligt på med medicinjustering ved særlige patienter. De øvrige redskaber er relevante i den medicinske beslutningsproces for alle patienter.

CYP-testen udgør et supplement til de øvrige redskaber, når den er tilstedeværende. Men den kan også gøres fraværende ved, at lægerne vurderer andre redskaber mere relevante. Begge dele observeres i denne undersøgelse.

CYP-testen tager form og farve af allerede eksisterende vaner og test

Det er kendt også fra andre studier af nyttilkomne fænomener, at de gerne tilskrives mening ud fra det, de ligner, og som folk kender i forvejen (87). I et studie af farmakogenetisk testning i depressionsbehandling finder forskerne parallelt hermed, at CYP-testen er farvet af opfattelser af depression og depressionsbehandling (88). I dette studie

bliver det tydeligt, at CYP-testen kommer til at ligne andre blodprøver og i særdeleshed serumkoncentrationsmålingerne i brug og i forståelse.

En CYP-test er en blodprøve. Lægerne bestiller CYP-testen på samme måde som andre blodprøver. De informerer patienten om den på samme måde, som de informerer om andre blodprøver. Og de slår prøvesvaret op i de samme situationer, som de slår øvrige blodprøver op, det vil sige de skimmer hen over dem inden en samtale eller undervejs i den tværfaglige behandlingskonference. Når den observerende forsker, spørger til relevansen af en patients CYP-testresultat, bliver det tydeligt, at lægerne i hverdagens arbejde vurderer CYP-testens relevans på samme måde som øvrige blodprøver. Det vil sige, ud fra den relevans svaret har her og nu for den aktuelle samtale om medicinsk justering, som de er i eller er på vej til (mere herom i kapitlet Patient).

Det er blevet fremhævet, at CYP-testens virkelige nytte i daglig klinisk praksis afhænger af, at den bruges sammen med serumkoncentrationsmålinger (89). Lægerne på Afdeling L følger den anbefaling. Når de vurderer, at et CYP-testresultat kan have relevans, bestiller de en serumkoncentrationsmåling. Tilsvarende kan en afvigende serumkoncentrationsmåling være anledningen til at se på et CYP-testresultat.

Forbindelsen mellem de to test synes ikke kun at være praktisk ved, at to redskaber kan bruges supplerende. CYP-testen låner også betydningsunivers fra serumkoncentrationsmålingerne. Det ses særligt i den måde CYP-testen forklares til patienter: *"Det er en blodprøve, der siger noget om, hvordan du omsætter medicin i kroppen"*. Serumkoncentrationen forklares til patienten som: *"Det er en blodprøve, der siger noget om, hvor meget medicin, du har i kroppen"*. Forskellen er så lille forskel for patienter og sygeplejersker ikke kan ses, hvormed de to prøver kommer til at fremstå som det samme, hvilket kan give brugerne af CYP-testen anledning til at forvente det samme af den – eksempelvis nogle referenceværdier.

Også lægerne stiller krav til CYP-testen, som var det en serumkoncentrationsmåling: De beklager, at CYP-testen ikke giver bedre vejledning til dosisjustering. Flere savner referenceværdier, som er mere præcise og brugbare, end dem de får via serumkoncentrationsmålingerne.

Når CYP-testen bruges som andre blodprøver og dens relevans vurderes på samme måde, kommer den nemt til kort og bliver kun relevant for særlige patienter. Dette er i modsætning til de øvrige redskaber, som er relevante for alle. Den giver kun en advarsel om at passe særligt på. Men den giver ikke en entydig anbefaling til dosisjustering eller medicinvalg. Når lægerne samtidig vurderer den som en test, hvis nytte afhænger af den information, den kan give her og nu i den aktuelle kliniske situation, bliver den måske let et supplement.

4.2.4 MTV-spørgsmål 4: CYP-testen i hverdagens relationer, samspil og videndeling

En forudsætning for en teknologis meningsfulde brug er, at de sundhedsprofessionelle, der skal bruge den, har den fornødne viden. Flere artikler problematiserer dette i forhold til CYP-testen (74, 76, 90). Væsentlig forudsætning for teknologiens adoption i klinisk praksis er relationer og samspil. Forskning har vist, at den måde kolleger og fagfæller taler om en teknologi på, er afgørende for, om den vinder accept og assimileres (70). På den baggrund har vi undersøgt, om CYP-testen indgår meningsfuldt i hverdagens relationer, samspil og videndeling.

Både på DPC og på Afdeling L har der været få lejligheder til at dele viden om CYP-testen. De fleste aktiviteter er tværfaglige. Viden om CYP-testen og det biokemiske vidensunivers, som den knytter sig til, regner sygeplejersker og læger for rent lægefagligt domæne. I langt de fleste kliniske aktiviteter indgår CYP-testen kun som en faktor, der potentielt kan påvirke lægens indstilling, men den er ikke synlig. I de fleste kliniske aktiviteter er den ikke genstand for diskussion og vidensudveksling. Hverken med patienten eller det tværfaglige personale.

Det er blevet lægens individuelle pligt at tilegne sig viden om CYP-testen. Konsekvensen er, at lægerne hver især finder deres egen måde at vurdere et CYP-testresultat på – endda uden at vide, at de ikke gør det ens. Det betyder også, at lægerne mister muligheden for at lære af hinanden.

På Afdeling L og på DPC har man prioriteret at give lægerne simple retningslinjer til tolkning af CYP-test. Et testsvar følges således af en kort beskrivelse af fire typiske behandlingsvalg, som lægen bør overveje ved atypisk omsætning (jf. kapitlet om Teknologi). Det har gjort det muligt for lægerne at benytte testen umiddelbart, og de er glade for simpliciteten. Men uden samspil og relationer, hvori viden om CYP-testresultater kan diskuteres og uden decideret fælles undervisning, forbliver lægernes viden og brug af testen på et tilsvarende basalt niveau.

I det følgende vil denne konklusion underbygges med data om vidensniveauet og videndelingen, som den tager sig ud på DPC og Afdeling L.

Simple guidelines

Simple guidelines er højt værdsatte blandt lægerne, men har også konsekvenser. De første tre år, hvor man rutinemæssigt genotyper patienter på Afdeling L, sender laboratoriet prøvesvar tilbage på patienter med et defekt allel ($n/4$). Dette gør lægen opmærksom på, at patienten måske omsætter medicin anderledes, hvilket kræver varsomhed. Derefter modtager læger prøvesvar på patienter med kun et defekt allel ($n/4$), som forklarer, at patienten omsætter normalt. De nærmere rationaler, konsekvenser og forskelle er ukendte for lægerne. I praksis observeres, hvorledes lægerne er opmærksomme på flere patienter, der er testet de første tre år som 'nogle, der vist har noget med omsætningen'. Nyligt testede patienter med samme resultat klassificeres hurtigt som 'normale omsættere'.

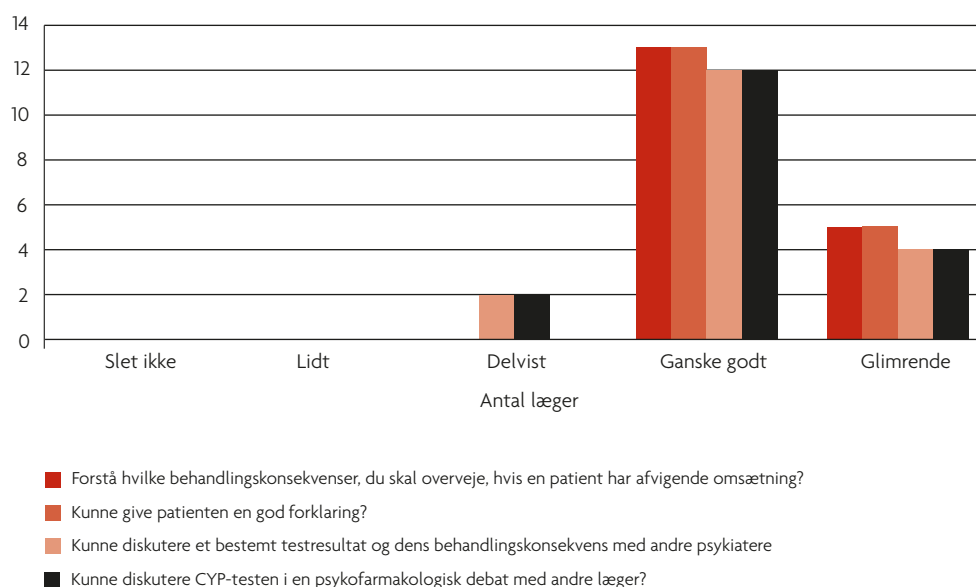
Vidensniveauet

Flere artikler om farmakogenetisk testning på andre områder peger på, at klinikerens vidensniveau om test er begrænset, og at der er behov for oprustning på dette område for, at klinikerne kan give ordentlig information til patienterne (90-92). Lægernes vidensniveau er ikke testet i dette studie, men de er spurgt ind til deres egen oplevelse af vidensbehov.

Lægerne på Afdeling L er glade for de simple tolkningsforklaringer, som følger med et svar på en CYP-test (jf. kapitlet om Teknologi). I den daglige brug er de simple guidelines tilstrækkelige, men flere af lægerne ønsker mere undervisning i testen og dens brug fremfor selvstudie af simple guidelines på VIP portalen (portal, hvor faglige vejledninger er samlet og tilgængelige for det ansatte personale). Yngre læger på afdelingen fortæller, at deres viden om, hvordan de enkelte medicinske præparater omsættes reelt er så begrænset, at de må holde sig strikt til guidelines som Psykiatrifondens medicinskema i lommeformat, for at kunne bruge CYP-testen.

Lægerne i DPC udtrykker i spørgeskemaundersøgelsen ikke den samme bekymring for, om deres viden er tilstrækkelig. Figur 5 viser DPC-lægenes svar på, hvor godt de føler sig klædt på til at benytte CYP-testen. Som det fremgår af figuren beskriver alle bortset fra to DPC-læger sig selv som ganske godt eller glimrende klædt på til både at forstå, informere og diskutere CYP-testen.

Figur 5 Antallet af læger, som føler sig fagligt kompetente til at benytte cyp-testen



Interview og forskerne i studiet på DPC belyser, at lægerne i DPC har modtaget begrænset undervisning. Forskellene mellem lægerne på Afdeling L og lægerne på DPC handler således ikke nødvendigvis om reelt vidensniveau, men måske snarere om oplevelsen af vidensbehov. Af betydning er også, at en del informanter givetvis vil have lettere at beskrive sig selv som vidende i et spørgeskema, mens det er langt sværere, når man har en forsker i hælene, som observerer, hvad man gør⁵.

Samme viden tolkes forskelligt

Lægerne på DPC har forskellige holdninger til, hvorledes man bør reagere på et CYP-testresultat, der viser, at patienten omsætter medicin langsomt. Nogle svarer, at man bør skifte til medicin, som ikke omsættes via CYP2D6. Andre mener, man bør finde frem til langt mindre dosis af det præparat, man agter at give. I fokusgruppeinterviewet med lægerne på Afdeling L opdager de pågældende læger, at de handler forskelligt på svarene og dermed ikke har en grundlæggende ens praksis. Dette eksemplificerer, at uden samtaler om CYP-testen og videndeling om dens faktiske brug, ender lægerne med uensartet praksis, uanset guidelines simplicitet.

4.3 Diskussion af resultater

En udfordring ved organisatoriske forhold er, at de altid er lokalt afhængige. De implementeringsbarrierer, som opstår et sted, vil ikke være helt de samme, som de, der opstår et andet sted, hvor samme teknologi indføres. Det skyldes, at alle barrierer opstår i et samspil mellem konkrete mennesker, situationer, steder og genstande (70). Den analytiske ramme for nærværende organisationsanalyse sætter netop fokus på

⁵ I tråd hermed har 67 læger i en amerikansk spørgeskemaundersøgelse overvejende beskrevet sig selv som kompetente til at bestille farmakogenetiske test, informere om dem, identificere situationer, hvor CYP-testen er indiceret og give anbefalinger på baggrund af testsvaret 74.

sådanne sammenhænge. Hermed ses, hvorledes CYP-testen konstitueres i de sammenhænge, den indgår. Den analytiske ramme udelader til gengæld andre foci. Således kan vi på baggrund af nærværende studie ikke udtale os om, i hvilket omfang den danske lægestand har faglig viden på tilstrækkeligt højt niveau og undlader derfor at beskrive hensigtsmæssigheden i ”objektive” karakteristika ved selve testen.

Dette casestudie er foregået primært på en rehabiliterende afdeling (Afdeling L), sekundært på et distriktpsykiatrisk center (DPC). På disse institutioner har CYP-testen en tendens til at være fraværende, fordi det, som er nærværende og samler de ansatte og patienter, ikke primært er medicinering, men rehabilitering og det hele liv. Man kan forestille sig, at CYP-testen vil være mere nærværende og brugt på andre psykiatriske institutioner med mange drug naive patienter og stort fokus på medicinering.

Det er ikke muligt på baggrund af dette casestudie at konkludere, at man generelt i psykiatrien vil møde præcis de organisatoriske udfordringer, som er skitseret i dette kapitel. Casestudiet tilbyder en række organisatoriske opmærksomhedspunkter, som bør overvejes ved monitorering og ibrugtagning af CYP-testen.

Observationer og interview foretaget til denne analyse er ikke gennemført, imens læger, der indgår i effektstudiet, har truffet beslutninger om de registrerede kliniske handlinger. Det betyder, at vi ikke ved, hvad der var afgørende i den enkelte situation, som samlet har ført til effektstudiets resultater. Vi kan imidlertid give en begrundet og uddybet forståelse for, hvad det er for faktorer, som har indflydelse på CYP-testens begrænsede kliniske brug. Disse er samlet i kapitelsammenfatningen nedenfor.

4.4 Kapitelsammenfatning

Den internationale viden om hensigtsmæssig organisering af CYP-testens brug er stærkt begrænset. Casestudiet gennemført i denne MTV peger på, at der er en række barrierer for en meningsfuld rutinemæssig udnyttelse af CYP-testen i daglig klinisk praksis.

Den internationale litteratur har påpeget, at lægernes vidensniveau er for lavt. Vores undersøgelse påpeger, at vidensbehovet for at kunne bruge testen i dagligdagen er relativt enkelt, men at lægerne selv må tilegne sig den individuelt. Det skaber uensartethed i måden at benytte testen og tolke prøvesvarene, hvilket er en barriere for den gensidige videndeling, som kan bidrage til at gøre testen relevant, meningsfuld og nærværende for lægerne.

Forskning i implementering har fremhævet, at det er centralt for ny teknologi at være del af fagfællers aktive diskussioner. Både på DPC og på Afdeling L er CYP-testen imidlertid sjældent genstand for diskussion og vidensudveksling. Dette skyldes, at lægerne ikke vurderer, at den har relevans i tværfaglige fora, og at der i højere grad er fokus på rehabilitering og skabelsen af gode liv end på detaljer i medicinjusteringen. Alt i alt indgår CYP-testen kun sjældent meningsfuldt i hverdagens kliniske relationer, samspil og videndeling. Undtagelsen er de polyfarmakologiske konferencer på Afdeling L, som er særligt tilrettelagte fora, hvor lægerne samles om medicinjustering.

Eksisterende forskning og de empiriske resultater fra nærværende undersøgelse viser, at hovedparten af læger ikke har nogen klar holdning til, om CYP-testen er klinisk meningsfuld. Nogle ser fordele i nogle tilfælde, men har også mange erfaringer med situationer, hvor testen ikke har bidraget meningsfuldt til det kliniske arbejde.

På linje med hvad der er fundet i et new zealandsk studie, finder vi, at prøvesvar kommer for sent ind i den medicinske beslutningstagningsproces. En af årsagerne kan være tiden fra blodprøvebestilling til, at prøvesvaret ligger klar, men en lige så væsentlig grund synes at være, at prøvesvaret let forsvinder ud af lægernes bevidsthed qua de arbejdsgange og journaliseringssystemer, som forefindes. Meningsfuld brug af CYP-testen kræver et indgående arbejde med at sikre arbejdsgange og journaliseringssystemer, som gør testen synlig på de relevante tidspunkter.

I hverdagens kliniske aktiviteter indgår CYP-testen blot som ét redskab blandt mange i den medicinske beslutningstagning. Det er et redskab, som benyttes på samme måde og i de samme situationer, som de øvrige. Den opfattes og benyttes i praksis status som en blodprøve lig serumkoncentrationerne. Placeret således ender CYP-testen ofte med at fremstå som mindre relevant end andre redskaber. Den kan kun give en advarsel for et fåtal af patienter (i modsætning til mange andre redskaber, som giver relevante resultater for alle), og ofte er den ikke aktuel i situationen, hvor svaret foreligger (fx fordi patienten på det tidspunkt ikke er i CYP2D6 afhængig medicinsk behandling). De læger som indgår i dette studie, opfatter ikke CYP-testen som en test med relevans langt ind i fremtiden.

Samlet påviser dette studie, at en effektiv brug af CYP-testen kræver et omfattende arbejde med de organisatoriske forhold, som kan sikre fora for aktiv videndeling og stadig kollektiv bevidsthed om dens brug og relevans. Arbejdsgange og journaliseringssystemer skal tilpasses for at sikre, at prøvesvarene er synlige og let tilgængelige for rette person på rette tidspunkt. Endelig må man adressere forståelsen af CYP-testen som en blodprøve på linje med andre blodprøver, hvis man skal sikre optimal brug af den.

5 Patient

Dette kapitel undersøger CYP-testen fra patientens perspektiv.

Patienterne i denne MTV er i psykiatrisk behandling for sygdomme med kronisk karakter. Deres behandling er ofte kendetegnet ved mangeårige relationer til (skiftende) læger og et samarbejde med lægen om løbende justering af deres medicinske behandling. I lyset heraf stiller denne MTV spørgsmålene:

- MTV-spørgsmål 1: Hvilke etiske forhold i den rutinemæssige brug af genotypisk testning skal tages i betragtning?
- MTV-spørgsmål 2: Hvilke forhold har betydning for, om patienterne vil opleve genotypning som en fordel?
- MTV-spørgsmål 3: Hvilken rolle spiller genotypning for patientens deltagelse i den medicinske beslutningstagningsproces?

Ved projektets opstart var det ydermere ambitionen at besvare spørgsmålet 'spiller genotypisk testning en rolle for patienternes samtykke til psykofarmakologisk behandling?', som i klinisk praksis viste sig meningsløs, idet genotypisk testning er en usynlig praksis for patienterne. Der er spørgsmålet ikke en del af denne MTV.

5.1 Metode

Besvarelsen af MTV-spørgsmålene beror dels på en litteratursøgning, dels på en kvalitativ undersøgelse med observation og kvalitative interview fra Psykiatrisk Center Sct. Hans Afdeling L. Disse data er suppleret med en mindre spørgeskemaundersøgelse blandt læger, der har deltaget i MTV'ens RCT (Studie IV) (n=18).

Litteratur

Der er søgt systematisk i kliniske databaser såvel som i Sociological Abstracts og Psycinfo. Dertil er søgt via snebold-metoden (se Bilag 8).

Adskillige søgninger har ikke identificeret litteratur, som gengiver psykiatriske patienters faktiske oplevelser med genotypisk testning. Der findes enkelte studier, hvor man har undersøgt patientperspektivet på farmakogenetisk testning på fx behandling af depression (88, 93). Studierne inddrager patienter uden erfaring med testen. Der er ikke fundet litteratur om patienter med skizofreni, som har erfaringer med CYP-testen.

Til gengæld forefindes flere artikler omkring de etiske overvejelser, man bør gøre sig, inden man tager farmakogenetiske test i brug i klinisk praksis – af hensyn til patienten.

Interview og observationer

Nærværende studie er så vidt vides det første, som undersøger genotypning fra patienter med skizofrenis perspektiv. Gennem to måneder har en forsker fulgt blodprøvetagning og læge-patient samtaler på afdeling L, Psykiatrisk Center Sct. Hans. Dertil har forskeren foretaget 11 kvalitative interview med indlagte patienter på afdelingen. Alle patientinterview er foretaget som åbne interview med spørgeguide og med notetagning undervejs.

Empiri til Patient og Organisation er indsamlet sideløbende af samme forsker. Der er derfor en række naturlige overlap mellem dette kapitel og kapitlet om Organisation. I sidste ende er patientperspektivet aldrig adskilt fra det organisatoriske perspektiv.

Patienter er en central aktør i organisationen og organisationen er central for patienternes oplevelser.

Dataanalysen til de to kapitler (patient og organisation) er også foretaget samtidig, og dette kapitel vil bygge videre på de analyser og perspektiver, som organisationskapitlet har rejst.

De interviewede patienter

Patienterne på afdeling L har alle været i det psykiatriske system gennem længere tid, førend de kommer til afdelingen til integreret behandling og rehabilitering. Afdeling L tilbyder angstgrupper, selvværdsgrupper, psykolog eller musikterapi samt svømning eller løb med ergo- eller fysioterapeut. Patienterne træner sociale færdigheder i og uden for afsnittet. Endvidere modtager patienterne medicin, psyko-ekudation og samtaler med deres faste psykiater.

Patienterne er typisk i polyfarmakologisk behandling. De fleste af patienterne med skizofreni får både antipsykotika og antidepressiva. Dertil kommer præparater til at dæmpe bivirkninger og diverse beroligende midler, som kan tages ved behov. De fleste har også prøvet flere forskellige præparater, inden de kommer til afdeling L.

Patienterne på Afdeling L, og dermed i dette studie, hører typisk til en af følgende grupper:

- Unge patienter (18-30 år), hvoraf mange har været del af OPUS⁶. De patienter indgår generelt i den medicinske beslutningstagning med stor viden om sygdom og behandling
- Ældre patienter (30-65 år) med forskelligartede forløb bag sig og tilsvarende stor variation i måden, hvorpå de forholder sig til egen sygdom, behandling og medicinsk beslutningstagning
- Ældre patienter (30-65 år), som har været i psykiatrien i mange år. Nogle af dem har deltaget i psykoekudation, før de kommer til afdeling L, men det ligger typisk mange år tilbage.

På tværs af alderskarakteristika møder man patienter, som er stærkt psykotiske og patienter i bedring. Informanter fra alle tre grupper er inkluderet for at få så bredt et patientperspektiv som muligt. Nogle patienter deltager i studiet, fordi de tog imod en åben invitation til hele deres afsnit om at deltage. Andre patienter blev udvalgt i samråd med deres læge. Herved sikredes at der var UM'ere og PM'ere som deltog, samt at ovenstående grupper alle var repræsenterede.⁷

De adspurgte fagprofessionelle

Dette kapitel beror sig også på fagprofessionelles praksis og refleksioner i henhold til etik og information til patienterne. Til det formål benytter kapitlet sig dels af kvalitative data indsamlet på Afdeling L (se kapitlet om Organisation) dels af data fra et lille internetbaseret spørgeskema udfyldt af 18 læger, som har deltaget i RCT'et i DPC. Endelig har vi foretaget fire kvalitative interview med henholdsvis to læger og to kontaktpersoner fra DPC. Data fra spørgeskemaerne indeholder udfordringer, idet de er indhentet fra læger, der har deltaget i et forskningsforsøg et sted, hvor genotypisk testing ellers ikke foregår rutinemæssigt, og langt fra de patienter, som har deltaget i MTV'ens interviewundersøgelse. En anden udfordring er også, at spørgeskemaet omhandler selvrapporateret adfærd, og visse steder står i kontrast til de data, vi har fået, når vi har stået ansigt til ansigt med læger i og uden for DPC og spurgt til deres over-

6 OPUS står for opsøgende psykoseteams for unge med skizofreni, og er en intensiv indsats for debutterende unge, som blandt andet indeholder psykoekudation

7 Der var patienter med UM eller PM, som ikke ønskede at deltage, og der var patienter, hvis læger vurderede, at de havde det for dårligt til at blive inkluderet. Alligevel lykkedes det at skabe en bred gruppe på tværs af CYP-status, alder, og sværhedsgrad af aktuelle symptomer.

vejelser og handlinger i forbindelse med CYP-testen. Data fra spørgeskemaerne benyttes derfor kun perspektiverende.

Analysemetode

Patientinterviewene er gennemført og analyseret med et narrativt teoretisk udgangspunkt (94, 95). Det betyder, at fokus har været på patientens fortælling om sin medicinske behandling gennem flere år og på de begivenheder, som patienten har oplevet som væsentlige. Denne metode har som fordel, at den ikke giver enkeltelementer, fx en CYP-test, en mere afgørende betydning, end patienten har oplevet det. Med den analytiske tilgang følger, at CYP-testen får den plads, som patienten tillægger den. Metoden tydeliggør, hvad der er 'på spil' for patienten (94), og på den baggrund kan forskerne vurdere, om CYP-testen formår at gøre en forskel i forhold hertil.

Den narrative tilgang vægter det højt at kunne forene det dybt private med det generelle, fordi det giver en anderledes form for forståelse for en problemstilling (96). I tråd hermed gengives case i dette kapitel, som en understregning af, hvad det er for patienter og problemer, som CYP-testen i sidste ende skal kunne komme til gavn.

Analytisk har vi her valgt at lade patienternes oplevelser gå i dialog med det empiriske materiale og problemstillinger, som læger i det empiriske studie (jf. kapitel om Organisation) eller litteraturen anser som centrale i relation til brugen af CYP-testen.

5.2 Resultater

5.2.1 MTV-spørgsmål 1: Etik i rutinemæssig brug af genotypisk testning

Litteraturen på området har stort fokus på vigtigheden af, at informeret samtykke indhentes ved bestilling af gentest. Patienten bør være velinformeret, fordi CYP-testen tilbyder en viden, som har relevans hele livet og kan følge videre med over i andre væsentlige beslutninger om medicin og forsikring end det, som er aktuelt på det tidspunkt, hvor testen tages.

I den kliniske hverdag på Afdeling L benyttes og opfattes CYP-testen imidlertid ikke som en gentest, der kræver særlige etiske forholdsregler, eller som adskiller sig i øvrigt fra andre kliniske test i forhold til, hvordan der skal informeres om den.

For lægerne fremstår CYP-testen reelt som en blodprøve på linje med alle andre. De fortæller ikke patienten, at det er en gentest, men informerer sporadisk om den på lige fod med øvrige blodprøver. Lægerne har ofte ikke fokus på testen som en livslang information til patienten, som kan blive aktuell i mange sammenhænge, men på det testen kan afhjælpe dem med her og nu i den aktuelle medicinske beslutningstagning.

Dette er hovedkonklusionen på denne undersøgelses granskning af etiske forhold omkring CYP-testen i litteraturen, såvel som i denne MTV's empiriske studie.

Informeret samtykke om en gentest, der giver unik varig viden om den enkelte person.

Det billede af CYP-testen, der tegner sig i litteraturen, gengiver en test-type forbundet med et nyt vidensområde med stort potentiale for fremtidens medicinering såvel som medicinudvikling (97-101). En del af rationale bag brugen af testen synes at ligge i de udsigter for fremtiden, der tegner sig i denne type viden med medicin særlig tilpasset den enkelte person, som dermed kan undgå en række perioder med bivirkninger og at

blive udsat for den 'trial and error' tilgang som præger medicinjusteringen i dag (97-101).

Flere forskere gør sig fra skrivebordet overvejelser over de sociale, etiske og praktiske overvejelser i forbindelse med brugen af testen i daglig klinisk praksis (92, 102, 103). Deres primære opmærksomhed synes rettet mod informeret samtykke. De gengiver, at bioetikere generelt har skabt konsensus om vigtigheden af, at farmakogenetiske test følges af skriftlig informeret samtykke, klare regler for fortrolig opbevaring af data og i tilfælde, hvor testen kan give svar om mutationer eller prædispositioner for sygdomme eller handicaps, skal de følges op af genetisk rådgivning (103). Gentest som CYP-testen hører til kategorien af test, som ikke umiddelbart har så voldsomme konsekvenser for den enkelte, idet den ikke forudsiger sygdom, men blot advarer om en sandsynlighed for, at visse lægemidler vil omsættes uhensigtsmæssigt. De mulige konsekvenser for patientens forsikringsforhold bør holdes for øje (92). Alligevel fremhæves informeret samtykke som vigtigt (103, 104). Robertson (103) fremhæver, at man skal sørge for at informere patienten og indhente samtykke, inden testen tages, fordi den kan have både medicinske konsekvenser (hvad hvis testen siger, at jeg ikke skal have den medicin, jeg ønsker? – eller den siger noget om helt andre typer medicin, som man ikke har været informeret om potentielle problemer omkring? (også familiære konsekvenser (hvad hvis testen indikerer, at også andre i min familie responderer dårligt?) og sociale konsekvenser (hvad betyder det, hvis man begynder at opfatte sig selv mere generelt som dårlig respondent?). Ved at sikre en god praksis med informeret samtykke fra start af, gør man det enklere, at få patienter til at synes testning i klinisk praksis af denne slags er en god ide, argumenterer Robertson.

I litteraturen er fokus på fremtiden, ikke bare for forskningen, men også for den enkelte patient. Hvad vil det eksempelvis få af praktisk betydning for en patient at blive klassificeret som 'non-responder', spørger Morley og Hall (97). Ligeledes foreligger overvejelser om, hvad den genetiske viden fremover vil kunne bruges til, som kan komme patienten til gene (92), herunder også det forhold, at gentest fremtidigt kan vise sig at indeholde sekundær information, som patienten ikke har ønsket, fx om dispositioner for helt andre sygdomme eller særlige personlighedstyper (74).

En klinisk dagligdag med blodprøver og fokus på klinisk beslutningstagning her og nu

Hvis vi vender os mod de etiske overvejelser, som kendetegner den kliniske dagligdag på Afdeling L, tegner der sig et helt andet billede.

På Afdeling L indhentes skriftligt informeret samtykke til genetisk testning aldrig. Mundtligt informeret samtykke indhentes nogle gange, men ofte på en måde, som gør, at patienterne ikke helt ved, hvad de er blevet spurgt om. Typisk spørger lægen – hvis der spørges – om lov til at tage en blodprøve, der kan sige noget om, hvor godt patienten omsætter medicin i kroppen. De interviewede læger fortæller, at de herfra lader det være op til patienterne at spørge mere, men at patienterne aldrig spørger. Patienterne får ikke at vide, at det er en gentest.

Måske er denne sparsomme information forklaring på, at mange sygeplejersker adspurgt under observationerne kan fortælle, at de kun sjældent eller aldrig har oplevet, at en patient er blevet tilbudt en CYP-test i en samtale, selvom de altid sidder med i de samtaler, hvor testen vil blive tilbudt.

Lægerne ved godt, at CYP-testen er en gentest. Men for dem er det primære, hvad den gør, ikke hvad den er. Adspurgt reflekterer nogle læger til gengæld over, at patienterne kan blive unødigt og fejlagtigt bekymrede, hvis de begynder at tale om gener. Også derfor er det bedre at forklare, hvad testen gør frem for, hvad den er, mener de.

For lægerne på Afdeling L er CYP-testen ikke en gentest, der kræver særlige etiske forholdsregler, men blot en blodprøve på linje med andre blodprøver. Denne forståelse styrkes af, at CYP-testen registreres og behandles på samme måde som andre blodprøver. Lægernes interesse og fokus er det, som den kan bruges til i det kliniske arbejde. Det forklarer de, når adspurgt, og det viser de i deres måde at omgås den på (jf. kapitel om Organisation).

I Afdeling Ls integrerede rehabiliterende behandling, vies blodprøver ikke ret meget opmærksomhed. De tages rutinemæssigt. De er ofte ikke vigtige i hverdagen, men tages frem, hvis der er et specielt problem, som lægerne forklarer i et fokusgruppeinterview. Tilgangen betyder, at lægerne generelt hverken er særlig opmærksomme på at indhente informeret samtykke til bestilling af blodprøver eller særlig opmærksomme på at give svaret til patienten. Ikke sjældent kommer lægen i tanke om, at det vil være hensigtsmæssigt at bestille en test/blodprøve, mens de skriver dagens notater – og så er det hurtigt og nemt at gøre det med det samme – uden først at have spurgt patienten.

Sygeplejerskerne beklager sig kollektivt over, at information om blodprøver for sjældent tilfalder patienterne. Ofte ender sygeplejerskerne med at gå ind og læse blodprøvesvarene og give dem til patienter, som efterspørger svarene. *'Det er tilfældighedernes spil, som afgør om blodprøvesvarene gives til patienten'*, beklager en interviewet sygeplejerske, *'patienten skal selv være primus motor for at være sikker på at få svarene'*. Især synes lægerne, at underinformere om normale test-resultater. Konsekvensen er, at patienten ofte blot får et svar fra sygeplejersken om, at 'alt ser normalt ud'. Da sygeplejerskerne efter egne udsagn ikke føler sig klædt på til at informere om et CYP-testresultat, forsvinder svaret på den prøve ud. Det kan forklare det fænomen, at mens otte af 11 interviewede patienter nok mente, at de var blevet CYP-testet, kendte kun to testresultatet med sikkerhed. En tredje mente, at lægen måske på et tidspunkt havde sagt, at det så fint ud.

Både sygeplejersker, læger og patienter på Afdeling L mener generelt, at man principielt bør være informeret om, hvilke test man underlægges, og hvad svaret er. En mulig forklaring på at det alligevel kun sker sporadisk er, at information til patienten afhænger af lægens fokus, og at lægernes fokus er på det, som testen er for dem, nemlig en blodprøve, som kan hjælpe dem med den opgave, de står med her og nu.

En spejling med data fra de 18 læger fra DPC, som er blevet spurgt om, hvordan de informerer patienten underbygger den tolkning. Disse læger opremser i et åbent svarfelt en række begrundelser for at informere patienten i tilfælde, hvor de har gjort det, herunder:

- Patientens generelle krav på information (svarer fire læger)
- Testen indgår i den medicinske beslutningstagning og dennes begrundelse (svarer seks læger)
- Testen giver relevant viden til patienten (svarer to læger).

Halvdelen begrundet testens relevans med, at den er relevant her og nu. Den anden halvdel begrundet ud fra patientens perspektiv.

Samtidig rapporterer blot halvdelen af lægerne på DPC, at de typisk har informeret patienten om et CYP-testresultat, som viser anormal omsætning – uanset om svaret har en behandlingskonsekvens. Kun en har indkaldt til en ekstraordinær samtale på grund af et afvigende svar⁸.

Samlet betvivler de fagprofessionelle ikke patienternes ret til information. Men i deres fokus på, hvad der er relevant information, har de en tendens til primært at vurdere ud fra lægens perspektiv. De fagprofessionelle vurderer, om prøvesvaret har en behandlingskonsekvens her og nu, og de finder det væsentligere at informere om, hvad testen gør frem for om, hvad den er (en gentest).

Fra forskning til klinisk praksis

Den modsætning, som dette afsnit har vist mellem litteraturens refleksioner over etisk praksis og etik i daglig klinisk praksis, kan forklares med, at CYP-testen – ligesom andre fænomener – tilskrives mening i forhold til hvor, den ses fra, og hvem, der ser den.

Alan Hedgecoe har i sit sociologiske studie af farmakogenetisk testning for mb. Alzheimer og brystkræft fundet en tilsvarende forskel mellem skrivebordsovervejelser og de overvejelser, klinikerne i daglig praksis gør sig (14). Han forklarer forskellen med, at testen er fundamental forskellig for etikeren og lægen.

Tilsvarende forskel ser vi i dette studies empiri. CYP-testen er for den biogenetiske forsker måske begyndelsen på en fremtid med en højere grad af individualiseret medicinsk tilpasning og for etikeren en gentest, som rejser særlige etiske spørgsmål (jf. litteraturen). For bioanalytikerne på Psykiatrisk Center Sct. Hans er det også en gentest, og de har forventninger om, at det betyder, at lægen naturligvis har informeret særligt om gener og har indhentet informeret samtykke fra patienten, inden patienten sendes til blodprøvetagning på laboratoriet. For lægerne er det blot et af mange redskaber til at foretage medicinsk justering. Det er en blodprøve, som kan bestilles rutinemæssigt sammen med de andre blodprøver.

Set i lyset heraf er den etiske udfordring i forbindelse med CYP-testen at:

- Understøtte lægers brug af informeret samtykke og information om blodprøver generelt
- Understøtte lægerne i fokus på, hvad testen er for patienten (fx en viden, der kan følge dem resten af livet), frem for hvad testen er for lægen her og nu.

5.2.2 MTV-spørgsmål 2: Hvad vil få patienter til at opleve CYP-testen som en fordel?

To forhold synes at spille særligt ind på, om patienter vil opleve CYP-testen som en fordel. Det ene er, hvorledes patienterne opfatter deres sygdom, behandling og testens meningsfuldhed i forhold til det. Det andet er, om testen bliver brugt på en måde, som understøtter patienterne i at blive hørt.

En undersøgelse af farmakogenetisk testning i forbindelse med depressionsbehandling peger på, at synet på testen blandt patienterne er meget påvirket af deres generelle opfattelse af depression. Konkret peger forfatterne på, at tvivl om validiteten af den biologiske forståelse af depression gør patienterne i tvivl om nytten af en farmakogenetisk test. Samtidig har informanter i dette studie en stor ambivalens i forbindelse med antidepressiv behandling, hvilket smitter af på opfattelsen af testen (88)⁹.

8 I forskningsforsøget kan det have været uklart, hvem der var forpligtet til at informere patienten hvornår, og det er muligt, at svarene også er en afspejling af det.

9 Disse patienter kendte ikke testen, men havde fået informationer om den.

I en anden tilsvarende undersøgelse blandt danske patienter med depression, udtrykker de adspurgte bekymring for, om en CYP-test kan få lægen til at lytte mere til testen og mindre til dem. Det væsentligste for dem er god information og godt samspil med deres behandler (93).

Patienterne, der indgår i dette casestudie får kun sjældent lejlighed til selv at vurdere, om CYP-testning er en fordel for dem. De er, som beskrevet ovenfor ofte dårligt informeret, inden testen er taget og får ofte ikke svaret. Flere patienter, som forskeren ved, er blevet testet, og hvor CYP-testresultatet foreligger ved det ikke selv. Det er givetvis en blanding af patienter, der aldrig er blevet informeret og patienter, som har glemte det.

Således er det ikke muligt at konkludere entydigt på, om patienterne oplever CYP-testen som en fordel.

Ved at se nærmere på patienternes oplevelser med fejlslagen medicinering kan vi imidlertid få indblik i konsekvenserne og dermed betydningen af at finde bedre metoder til at undgå overmedicinering. Samtidig illustrerer patienternes fortællinger, hvad de oplever som afgørende for, at de er endt med en bedre medicinering. De er blevet lyttet til, og deres vægring mod for store doser af for mange slags medicin er blevet hørt.

Ti af 11 interviewede patienter har fortællinger om for meget eller fejlslagen medicinering. De vægter det højt at blive lyttet til.

I det følgende præsenteres tre af de interviewede patienters fortællinger i anonymiseret form. Udvælgelsen af de tre er foretaget på baggrund af et ønske om at fremstille fortællinger fra patienter med forskellig CYP-status. De tre patienter har alle oplevet svære bivirkninger ved for høje doser medicin. Alle tre er blevet eller er ved at blive trappet væsentligt ned i medicin eller reduceret i antallet af præparater under deres indlæggelse på Afdeling L.

En fortælling fra en kvinde med normal omsætning om bivirkninger og medicinsk justering

Anna er en kvinde i starten af 20'erne, som har været indlagt i seks år. Hun beskriver meget af sin indlæggelsestid som "tåget". Hun har været indlagt flere steder og har prøvet forskelligt medicin. Anna fortæller, at have fået syv præparater ved maksimal dosis under en indlæggelse: *"Jeg sov 20 timer i døgn. Men jeg var stadig psykotisk, Det havde ikke nogen effekt. Kun at jeg blev ufattelig træt. Jeg tror, jeg er det, der hedder medicinresistent"*. Adspurgt hvordan de kunne nå dertil, svarer Anna: *"Lægen prøvede alt muligt i håb om, at et eller andet da måtte virke. Og når det så ikke gjorde, prøvede hun noget andet"*.

"Da jeg kom hertil, fik jeg fortsat rigtig meget medicin", fortæller Anna. *"[Lægen] spurgte hvad jeg gerne ville, og jeg fortalte så, at mit højeste ønske var at blive trappet ud af mest mulig medicin. Det ønske har han efterkommet. Jeg får nu kun to sovepiller og Zyprexa til at sove på og så Invega. Jeg er kronisk psykotisk, og det ændrer sig ikke ved, om jeg får meget eller lidt medicin"*. Justeringen af medicin i dag handler om de negative symptomer, som hun selv har svært ved at se, men som lægen ser. Anna fortæller, at det går op og ned, men at det på en måde også er rart. Nu hvor hun ikke får så meget medicin, kan hun pludselig mærke sine følelser. Det går dermed op for hende, at det ikke var muligt med den store mængde medicin. *"Alt var bare sådan (viser lang lige streg med hånden). På en måde er det dejligt at kunne have følelser. Det er ligesom at være et rigtigt menneske"*, siger Anna.

Anna ved, at hun er blevet CYP-testet, men det er ikke noget, hende og lægen har snakket om, og hun kan ikke huske, hvad prøven gør, eller om hun har fået svaret at vide. Annas læge fortæller, at Anna har fået foretaget en serumkoncentration, som var høj, hvorfor Anna er sat ned i medicin. Annas CYP-test viste normal aktivitet.

En fortælling fra en mand med IM omsætning om bivirkninger og medicinsk justering

Lukas er en mand omkring de 30 år. Hans indlæggelsesforløb begynder med flere korte indlæggelser, hvor han prøver forskelligt medicin. Efter et år på denne måde, indlægges han på et hospital i Region Hovedstaden, hvor de med Lukas ord 'begynder at prøve alt mulig medicin på ham'. Han får blandt andet Truxal, men får alt for meget. Lukas fortæller, at han var sløv, psykotisk og så dårlig, at han ikke selv kunne sige fra. Lukas fortæller; *"på et tidspunkt kommer jeg lidt til mig selv og kan så sige fra overfor Truxal. Jeg fortæller dem, at jeg ikke vil have så meget. Men de prøver alt muligt på mig. De siger, jeg skal have Zyprexa igen. Jeg får Abilify. Samtidig får jeg stadig Risperdal"*.

Adspurgt om Lukas er med til at beslutte medicineringen, svarer han nej og forklarer, at man nogle gange kan være så dårlig, at man må sætte sin lid til, at der er nogen, der træffer de rigtige beslutninger.

Lukas vedbliver at være meget dårlig og bliver overflyttet til afdeling L. *"Her bliver vi hurtigt enige om at prøve med Seroquel i stedet for alt det der, men det hjælper ikke spor"*, fortæller Lukas. *"Så prøver vi med Serdolect, men det hjælper ikke, og så får jeg Leponex oven i. På det tidspunkt begynder jeg at protestere. Jeg vil ikke have så meget forskellig medicin. Jeg vil nøjes med et stof ad gangen. Også fordi jeg har hørt, at Sundhedsstyrelsen siger, at det kan være problematisk at blande mange stoffer. Nu har jeg så i samråd med [lægen] besluttet at give Zyprexa en chance til og så trappe ud af alt det andet. Status er, at nu trapper vi Serdolect og Leponex ud, og vi skal så ende med 20 mg Zyprexa"*.

Lukas ved ikke, om han har fået taget en CYP-test, men han ved, at der er taget blodprøver på ham, hvor det blev opdaget, at han havde så meget Zyprexa i kroppen, at niveauet svarede til fire gange så meget, som man maksimalt må have [i.e. de har taget en serumkoncentrationsmåling]. Lukas mener, de talte om det, fordi den var så høj. Ellers havde han nok ikke vidst det.

I de to måneder, hvor forskeren følger læger og patienter på Afdeling L vendes Lukas' behandling igen og igen på morgen og middagskonferencer. De faste læger er dybt bekymrede, de yngre læger, som har aften og nattevagt ringer tit og spørger, om der er noget mere medicin, de kan give ham akut. En læge fortæller ved middagskonferencen, at resultatet fra serumkoncentrationsmålingen viser kraftig overmedicinering, hvilket kan være en forklaring på Lukas adfærd og tilstand. CYP-testenresultatet viser, at Lukas har et fungerende og et defekt allel på CYP2D6 (n/4).

En fortælling fra en kvinde med PM status om bivirkninger og medicin justering

Katja har været indlagt i fire år i denne omgang, to på afdeling L. Hun var meget syg og husker den første tid af sin indlæggelse meget dårligt. Hun kan ikke huske, hvilken medicin hun fik, men husker, at de *"prøvede sindssygt mange præparater på mig, fordi de ikke virkede på mig. Jeg responderede dårligt på dem, og så prøvede de noget nyt. Jeg fik så til gengæld rigtig mange bivirkninger"*.

Da Katja kom til Afdeling L, fik hun Leponex. Katja fortæller: ”Jeg var helt ødelagt af den. Jeg fik alt alt for meget og havde simpelthen så mange bivirkninger... Jeg sov hele tiden, og det var som om hele systemet, hele kroppen, var sat ud... Men så fik jeg lavet en CYP-test!”

CYP-testen tages på et tidspunkt på foranledning af hendes faste læge. Katja kan ikke huske, hvorfor den blev taget, men siger ”Jeg kan huske, hvad den viste! Den viser jo noget med enzymerne, hvordan man omsætter medicinen, og den viste så, at jeg omsætter medicinen meget langsomt. Så selvom jeg ikke får så meget medicin, så virker det på mig, som om jeg får rigtig meget. Jeg tænker tit, hvorfor tog de ikke en prøve på mig dengang jeg blev indlagt...”

Katja fortæller, at de derfra begynder at tage serumkoncentrationsmålinger på hende hver tredje måned, mens de hele tiden justerede medicinen ned. Adspurgt, hvad CYP-testen har betydet for hendes medicinering, svarer Katja: ”Meget. Den har betydet, at vi har haft noget at forholde os til. Det har også været rart for mig. Sådant noget med bivirkninger, bivirkninger er meget subjektive. Det har været rart, at nogen kan SE, at det er rigtig nok, at jeg har mange bivirkninger, og at der er en GRUND til, at jeg har det... Og så selvfølgelig det, at vi kan gøre noget”.

Katja er PM'er. Hun får Cisordinol i små doser og er på undersøgelsestidspunktet meget tæt på en udskrivning efter den lange indlæggelse. Hendes læge gør en særlig indsats for at få videregivet hendes CYP-testresultater.

De tre fortællinger tydeliggør vigtigheden af at undgå overmedicinering. De tre patienter, hvis fortællinger er gengivet, har imidlertid forskellig CYP-status – kun en enkelt er langsom omsætter. De tre fortællinger tydeliggør sammen, at udfordringer med bivirkninger som følge af for meget medicinering kan opleves meget ens uanset CYP-status. For en række patienter, vil CYP-testning således ikke bistå udfordringen med risiko for overmedicinering. Patientfortællingerne giver også anledning til refleksion over, hvad det egentlig er, som udgør vendepunkter og anledninger til revurdering af medicinering.

For Lukas bliver vendepunktet, at han selv siger fra overfor polyfarmaci samt en serumkoncentrationsmåling, som får lægerne til et genoverveje medicineringen. For Anna er vendepunktet en ny læge, som tager udgangspunkt i Annas egne ønsker. Kun for Katja opleves CYP-testen, som værende det, der gør en forskel. Man kan kritisk spørge, om årsagen er det faktiske test-resultat, eller om det er, at lægen og Katja samles om at få fundet en lavere medicinering. Da CYP-testen tages, medicineres Katja nemlig med et præparat, hvis optagelse CYP-testen ikke kan sige noget om. Det præparat lægerne vælger at give hende til sidst, er til gengæld et af dem, som testen fortæller, at hun omsætter langsomt. Kun fordi lægen tolker CYP-test resultatet som en indikation af, at hun skal give mindre doser, ender de, som de gør. Andre af de fulgte læger i studiet er af den overbevisning, at CYP-testen ikke giver indikation for justering for patienter med lav omsætning, når bare patienter ikke får medicin, som er CYP2D6-afhængig. I sidste ende er det således Katjas læges villighed til at lytte til Katja, som gør en forskel – ligesom det er i de øvrige patient-fortællinger.

Lyt til patienten

De øvrige interviewede patienter i dette studie understøtter pointen om vigtigheden for patienterne i at blive lyttet til. De fortæller stort set enstemmigt, at det er afgørende for at tage sin medicin, at:

- Lægen lytter
- De har været to parter om at vurdere, om medicinen virker
- At de selv har været med til at bestemme
- At de kan knytte et håb om bedring til behandlingen
- At de ikke har for mange bivirkninger
- Medicin, som de er tvunget til at spise, vil de stoppe med igen, når de kan.

I en hospitalskontekst, hvor muligheden for tvangsbehandling hele tiden er til stede, synes det at blive særlig vigtigt for patienterne at fremhæve samarbejdet, det frivillige og det at blive hørt. En CYP-test vil uvægerligt blive vurderet i forhold til hvilken rolle, den vil komme til at spille i dette grundlæggende tema i patienternes behandling.

Det andet grundlæggende tema i patienternes behandling, som CYP-testen vil blive vurderet op imod, er bivirkninger og overmedicinering. I hvilket omfang patienterne vil komme til at opleve CYP-testen som en hjælp til at undgå det, kan vi endnu ikke svare på. Det må afvente en empirisk undersøgelse fra en lokation, hvor testen spiller en større rolle i læge-patient samtalen, og hvor der informeres mere grundigt om den.

5.2.3 MTV-spørgsmål 3: CYP-testen i den fælles medicinske beslutningstagning

CYP-testens rutinemæssige brug i klinisk praksis har til hensigt at understøtte den medicinske beslutningstagning. I psykiatrien er den medicinske beslutningstagning de fleste steder og i de fleste situationer et fælles anliggende mellem patient og behandler. Lægerne, som indgår i casestudiet hævder, at det i sig selv er en væsentlig grund til, at CYP-testen ikke tillægges større betydning. *”Vi behandler mennesker, ikke blodprøver”*, som en af lægerne siger. Selvom en CYP-test kan give en indikation af, hvilket præparatvalg eller hvilken dosis størrelse, som er at foretrække til en given patient, skal patientens ord altid vægtes højere. CYP-testen kan påvirke den rådgivning, som lægen giver patienten omkring medicinering, men i sidste ende, afhænger valget af, hvad patienten ønsker. En DPC-læge kommenterer i forlængelse heraf, at en væsentlig forudsætning for god brug af CYP-testen er, at lægen har lært at lytte til patientens oplevelse af virkninger og bivirkninger først.

Lægerne på DPC spørges specifikt til, hvorledes de mener, at CYP-testen influerer på den fælles medicinske beslutningstagning. Deres svar fremgår af Tabel 2.

Tabel 2 Læger i DPC's holdning til om CYP-testen påvirker den fælles beslutningstagning

DPC Lægernes holdning til CYP-testen		
	CYP-testen forbedrer min alliance med patienten	CYP-testen er svær at bruge samtidig med, at jeg søger inddragelse af patienten i den medicinske beslutningstagning
Overvejende enig	10	0
Hverken enig eller uenig	6	2
Overvejende uenig	2	13
Ej relevant	0	0

Lægerne anser overvejende CYP-testen som et redskab, der forbedrer deres alliance med patienten. Samme resultat når en new zealandsk undersøgelse. I denne undersøgelse fortæller de adspurgte læger, at selvom CYP-testen ikke ændrer deres kliniske vur-

dering, er den et godt redskab til at vise patienten, at lægen tager bivirkninger og medicintolerans alvorligt (85).

Blandt læger fra DPC og Afdeling L samt patienter synes der således at være enighed om vigtigheden af at lytte til patientens erfaringer og benytte CYP-testen på en måde, som understøtter et godt samarbejde med patienten. Og der er enighed om, at det er muligt.

Lægerne beskriver behandlingen som en forhandling og som 'de muliges kunst'. Nogle patienter gør det samme. Andre har fokus på at kommentere på en ulige magtfordeling, som generer dem kraftigt. Enten i tidligere eller i nuværende læge-patient forhold.

Fra et patientperspektiv er det i denne fælles medicinske beslutningstagningsproces, at CYP-testen skal finde en plads (105). I det følgende beskrives med korte anonymiserede cases mulige scenarier for, hvorledes CYP-testen kan indgå i en fælles medicinsk beslutningstagning.

Fælles medicinsk beslutningstagning med patienten på åbent afsnit

Katjas case er et eksempel på, hvorledes CYP-testen kan indgå i den fælles beslutningstagningsproces efter anerkendte forskrifter for fælles beslutningstagning (106):

- Katja informeres om svaret med det samme
- Katja modtager information om, hvad testen gør, og hvad den betyder
- Testen bliver et fælles redskab, som læge og patient kan forholde sig til i deres fælles bestræbelser på at finde den bedst mulige behandling til Katja
- Katja lærer om vigtigheden af at tage test-resultatet med sig videre i livet

Dette eksempel står i stærk modsætning til et andet også observeret forløb, (som dog ikke er udførligt beskrevet her):

- Jesper får taget en CYP-test efter at et tjek-op viser, at det ikke er blevet gjort
- Jespers læge ser svaret, men da Jesper ikke får medicin, som omsættes af CYP2D6 enzymer og i øvrigt ikke er meget bivirkningspræget, foretager lægen sig ikke yderligere.

En CYP-test adskiller sig fra andre kliniske test ved at være gyldig hele patientens liv. Den bidrager med information, som kan blive vigtig en dag. Selvom testen for lægen er en hjælp i behandlingen her og nu på linje med andre blodprøver, skal han/hun indse, at den for patienten kan være et støttende redskab resten af livet, når de skal indgå i fælles beslutningstagningsprocesser med skiftende behandlere forskellige steder i sundhedsvæsenet.

For at kunne indgå i fælles beslutningstagning skal patienten være informeret om de samme ting vedrørende eget helbred som lægen. Hvis lægen kender patientens CYP-status skal patienten også selv kende den. Hvis patienten kender CYP-status, skal patienten være i stand til at videregive den information til en uvidende læge. Meningsfuld brug af testen kræver i det perspektiv, at lægerne altid gør som i Katjas eksempel, når de modtager et afvigende testsvar, hvilket er at informere og klæde patienten på til at forstå testens betydning og medbringe denne viden i fremtiden.

Fælles medicinsk beslutningstagning i akut situation

I behandlingspsykiatrien må man foretage en række medicinske beslutninger på tidspunkter, hvor patienten er så dårlig, at det er svært at indgå en fælles beslutningstagning baseret på grundig information og refleksiv dialog. I de situationer bør CYP-

testen få plads på linje med andre tidligere erfaringer, som er gjort med patienten, og som kan begrunde et valg af medicin.

Et eksempel kan uddybe hvordan:

Hans ligger i bælte. Lægerne mener, det er nået hertil, fordi han undlader at tage sin medicin. For ikke længe siden fandt de tre ugers forbrug af Leponex, som han havde spyttet ud og gemt væk. Lægerne vil give ham depotmedicin, men Hans vil ikke have det. Til middagskonferencen diskuterer lægerne:

- Hvilke præparater, som kan være virksomme på Hans lige nu
- Hvilke præparater, Hans vil have (eller har afvist, mens han lå i bælte henholdsvis under indlæggelse op til fikseringen)
- Hvilke præparater, det er dokumenteret, at Hans ikke må få på grund af tidligere kraftige bivirkninger
- Hvordan man skal tolke det, når Hans siger, at han gerne vil tage Leponex (set i lyset af, at han undlader at tage Leponex)
- Hvad man kan gøre set i lyset af, at Hans er langsom omsætter (PM)¹⁰ (Serenase fravælges på den baggrund).

Casen illustrerer at selv i en akut situation, hvor lægerne er parate til at tolerere mange bivirkninger og høje dosis medicin for at få en patient tilstrækkelig god til at undgå bæltfiksering, vægter patientens ord stadig højt. Den illustrerer også, hvordan CYP-testen her kan blive en støtte til at huske på, hvor godt patienten omsætter medicin i en situation, hvor patienten ikke selv er i stand til at sige det.

5.2.4 Diskussion

De adspurgte læger og patienter i denne undersøgelse er bemærkelsesværdigt enige om værdien i en fælles medicinsk beslutningstagning.

Casene her beskriver, hvorledes CYP-testen har potentiale til at understøtte den fælles beslutningstagning ved korrekt anvendelse samt om CYP-testen kan virke som en støttende påmindelse om at passe på overmedicinering i akutte situationer.

Det er imidlertid ikke CYP-testen selv, som sikrer dette, men lægerne i deres tilgang til den medicinske beslutningstagning. Som pointeret af Filakovic of Petek, ligger ansvaret for at finde det bedste præparat og den bedste dosis fortsat hos klinikerne, som med CYP-testen blot har fået svar på en enkelt variabel (99). Uanset hvor langt man kan nå fremadrettet med at finde god medicinering ved hjælp af blodprøver og gentest må testen benyttes på måder, der fortsat understøtter en fælles medicinsk beslutningstagning mellem læge og patient. Processen hviler på patientens erfaringer med virkning og bivirkning samt på patientens ønsker som det primære.

Ved god information til patienten om CYP-testen og effektiv videreformidling til fremtidige behandlere om den, kan man sikre, at CYP-testen kan komme til at indgå relevant i de mange beslutninger om medicinændringer, som psykiatriske patienter kommer til at møde i løbet af deres liv.

5.3 Kapitelsammenfatning

Hovedkonklusionen på dette kapitel er, at måden CYP-testen indgår i den fælles beslutningstagning omkring medicin er afgørende for, hvor meget patienten vil opleve, at den gavner dem.

¹⁰ Hans er CYP-testet flere år tilbage. Testen viser et defekt alel (n/4) på 2d6. I diskussionerne fremhæves Hans konsekvent som langsom omsætter.

CYP-testens potentiale ligger i at være en viden, som patienten kan bruge resten af livet. Det kræver, at patienten er grundigt informeret om deres CYP-status og konsekvenser heraf.

CYP-testen kan blive et holdepunkt i lægens og patientens fælles stræben efter at finde den bedste behandling. Dette givet, at CYP-testen benyttes som test, og at patienten er grundigt informeret.

Både læger og patienter pointerer vigtigheden af, at lade patientens erfaringer med virkning og bivirkning være det afgørende i enhver beslutning om medicinering uanset CYP-test resultatet.

Dette studies empiri påpeger desuden et etisk behov for at:

- Understøtte lægers brug af informeret samtykke og information om blodprøver generelt
- Understøtte lægerne i fokus på, hvad testen er for patienten (i.e. en viden, der kan følge dem resten af livet), frem for blot, det den er for lægen her og nu (i.e. viden, der kan understøtte en medicinsk beslutning i den aktuelle situation).

For casestudiets læger er det afgørende ved CYP-testen det, som den kan hjælpe dem til i klinikken i de situationer, hvor det er svært at finde den rigtige medicinering. For dem er det en blodprøve på linje med andre. De tænker ikke over, at det er en gentest og informerer heller ikke patienterne om, at det er det, med mindre patienterne specifikt spørger, hvilket sjældent sker. Det bør overvejes, om det er hensigtsmæssigt. Litteraturen på området vurderer, at testens art næppe vil have nogle større konsekvenser for patienterne. Alligevel bør grundig information af patienten samt datas fortrolige opbevaring og brug sikres, hvor CYP-testen tages i brug.

Mange patienter (og alle i dette studie) har grimme oplevelser med overmedicinering eller medicinering, som har ført til mange bivirkninger. Fra et patientperspektiv må teknologi, som kan dæmpe overmedicinering/fejlmedicinering, hilses velkomment – forudsat, at den virker efter hensigten og benyttes i tråd med ovennævnte forhold.

6 Økonomi

6.1 Introduktion

Resultaterne fra metaanalysen peger på, at graden af bivirkninger er forbundet med patienternes evne til at omsætte medicin (CYP-status). Andre studier har ligeledes indikeret en sådan sammenhæng (9, 11). Compliance og antal af præparatskift har en sammenhæng med graden af bivirkninger og de årlige omkostninger ved behandling (107). Såfremt CYP-testen kan vejlede om patienternes evne til at omsætte medicin, er det forhåbningen, at patienten får færre bivirkninger. Dertil kommer, at CYP-testens potentiale til at reducere tiden til, at optimal dosis er fundet, forventes at reducere behovet for ambulatoriebesøg samt længden af indlæggelser. Det er derfor samlet forventningen, at rutinemæssig brug af CYP-testen vil medføre afledte besparelser i sundhedsvæsnet. Omvendt vil anvendelsen af CYP-testen være forbundet med omkostninger til blodprøvetagning, laboratorieanalyse samt fortolkning og anvendelse af testresultaterne.

Det primære formål med den sundhedsøkonomiske analyse har været at sammenligne omkostningerne ved den nuværende behandlingspraksis med en rutinemæssig brug af CYP-testen.

Følgende MTV-spørgsmålet søges besvaret i dette kapitel:

- Vil rutinemæssig anvendelse af CYP-testen føre til en mere omkostningseffektiv udnyttelse af ressourcerne sammenlignet med nuværende kliniske praksis uden brug af CYP-test?

6.2 Metode

Resultaterne fra RCT'et (studie IV) peger på beskedne effekter af interventionen. Den økonomiske analyse er derfor gennemført som en separat analyse af omkostningerne (cost-minimization). Formålet er at undersøge, om der er lavere omkostninger forbundet med behandling på baggrund af CYP-testen sammenlignet med den nuværende kliniske praksis.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på data om forbruget af sundhedsydelser blandt de patienter, der indgår i det klinisk randomiserede forsøg (beskrevet i Bilag 3). Omkostninger blandt patienterne i interventionsgruppen er sammenholdt med omkostningerne blandt patienterne i kontrolgruppen. Studiets sidste arm med særlig fokus og opfølgning på bivirkninger er ikke inkluderet i analyserne.

Der er lavet en systematisk litteratursøgning i starten af projektfasen, som løbende er blevet opdateret (Bilag 10).

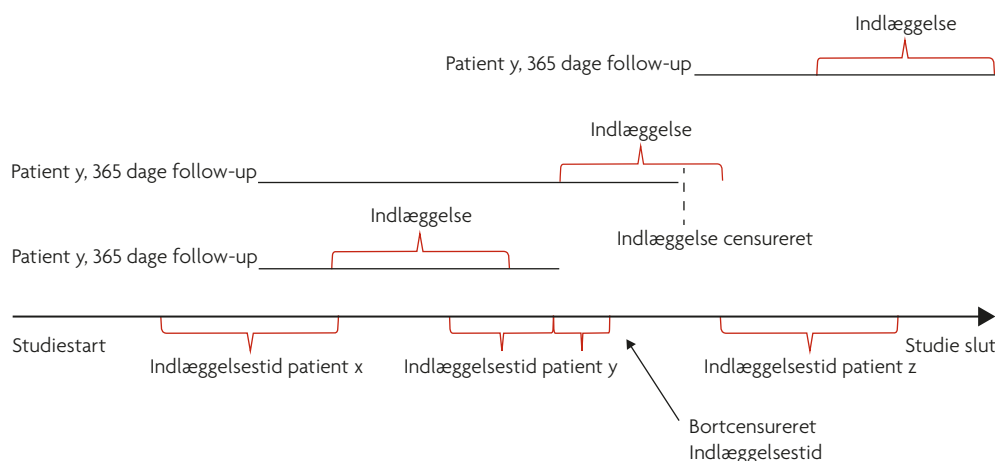
Den sundhedsøkonomiske analyse er afgrænset til et sundhedsvæsens perspektiv. Omkostningerne er afgrænset til de totale direkte omkostninger inden for sundhedsvæsnet. Indirekte omkostninger forbundet med produktivitetstab (grundet tabt arbejdsfortjeneste) indgår ikke i analysen. Tidsforbrug for patienter og pårørende er ligeledes ikke medregnet. Kommunale omkostninger forbundet med socialpsykiatriske tilbud, som eksempelvis bo-steder, er heller ikke medtaget.

De enkelte omkostningskomponenter, anvendt i analyserne, kan groft opdeles i to, der omfatter 1) omkostningerne i sundhedsvæsenet og 2) omkostningerne ved CYP-testen. Disse er nærmere defineret i de følgende underafsnit.

6.2.1 Omkostninger i sundhedsvæsenet

Skizofreni er svært at afgrænse til enkelte episoder. Derfor er omkostningerne i stedet opgjort for en periode på 365 dage. For hver enkelt patient er der udtrukket oplysninger fra de danske patientregistre fra inklusionsdatoen (i RCT'et) og 365 dage frem. For tilfælde med psykiatriske indlæggelser, der strakte sig ud over de 365 dage, er indlæggelsen censureret ved den 365. dag. Resterende sengedage er således ikke medregnet. Figur 6 illustrerer, hvorledes psykiatriske indlæggelser er opgjort for tre forskellige patientforløb.

Figur 6 Eksempler på de 365 dages follow-up tid for tre vilkårlige patienter med psykiatriske indlæggelser, hvoraf en får censureret længden af sin indlæggelse



Figuren viser tidslinjen for den samlede studieperiode. Heri er der lagt eksempler på inklusionsperioder for tre vilkårlige patienter, der alle har haft en psykiatrisk indlæggelse inden for deres follow-up periode. Den ene af patienterne (patient y) er indlagt på det tidspunkt vedkommendes follow-up periode slutter og udskrives først længe efter. For denne person vil indlæggelsen kun blive medregnet som omkostning frem til den dag, hvor follow-up perioden slutter (det vil sige 365. dag). Teknisk set bliver patienten, til analysens formål, betragtet som udskrevet denne dag.

Omkostningerne i sundhedsvæsenet omfatter de direkte omkostninger ved:

- behandling i den psykiatriske hospitalssektor (indlæggelser på psykiatriske afdelinger, psykiatriske ambulatoriebesøg og skadestuebesøg)
- behandling i den primære sundhedssektor af enhver slags (det vil sige hos blandt andet praktiserende læge, hos speciallæge i psykolog eller psykiatri, fysioterapeut samt hos tandlæge)
- behandling i den somatiske sygehussektor (al aktivitet)
- lægemiddelforbrug i form af receptpligtig medicin udleveret fra landets apoteker.

Oplysningerne er hentet i de danske patientregistre på baggrund af CPR-numre. Tabel 3 viser en oversigt over de forskellige omkostningskomponenter.

Psykiatriske behandlingsomkostninger

Fra det centrale psykiatriske register er oplysninger om antal ambulante besøg, psykiatriske skadestuebesøg og indlæggelsesdage hentet (108). Taksterne for 2010 er brugt til at udregne en omkostning for forbruget.

Primære sundhedsydelser

For hver af de inkluderede patienter er der trukket oplysninger om samtlige ydelser, registreret i Sygesikringsregisteret.

Somatiske sygehusydelser

Oplysningerne om alt forbrug i den somatiske sygehussektor er baseret på Landspatientregisteret. Omkostningerne er opgjort på baggrund af DRG- og DAGS-takstsystem 2010. Taksterne afspejler sygehusenes gennemsnitlige driftsudgifter inden for hver DRG/DAGS-gruppe og anvendes til afregning af henholdsvis indlagte patienter inden for Diagnose Relaterede Grupper (DRG) og ambulante patienter (Dansk Ambulant Grupperings System, DAGS). Taksterne udregnes årligt af Indenrigs- og Sundhedsministeriet ved at koble den faktiske aktivitet med omkostningerne.

Lægemedelomkostninger

Lægemedeloplysningerne er hentet i Lægemedelstatistikregisteret. Det indeholder oplysninger om det totale salg af lægemidler i Danmark, som bliver indberettet hver måned fra de danske apoteker, Statens Serum Institut og Danmarks Fødevareforskning. Lægemedelforbruget i sygehussektoren er pt. ikke personhenførbart og indgår ikke i databasen. Datoen for afhentning af medicin er brugt i forhold til at afgrænse forbruget til de 365 dage.

Tabel 3 Omkostninger, kilder hertil og enheder anvendt i analyserne

Omkostning	Register	Omkostningsenheder, takster, mm.
Psykiatrisk behandling	Centralpsykiatriske register, Århus (108)	Takstgrundlag 2 010*: Ambulatoriebesøg: 1 642 kr. Sengedag: 3 282 kr. Skadestuebesøg: 1 642 kr.
Primær sektoren	Sygesikringsregisteret	Ydeshonorarer indberettet af yderne (læger, tandlæger, m.fl.).
Hospitalssektoren, somatik	Landspatientregisteret, DRG og DAGS databasen.	Aktiviteten for det relevante år er koblet med DRG og DAGS takster udregnet på baggrund af tal for 2010** (takstsystem 2010).
Lægemedler	Lægemedelstatistikdatabasen	Samlet pris for ekspedition, det vil sige uden hensyntagen til tilskud.

*(<http://www.im.dk/Sundhed/DRG-systemet/Takster.aspx>), takstsystem 2010.

**DRG og DAGS taksterne udregnes af Indenrigs- og Sundhedsministeriet.

6.2.2 Omkostningerne ved CYP-testen

Omkostningerne til selve interventionen består af: 1) tidsforbruget forbundet med information til patienten om testen, 2) blodprøvetagning, 3) analyse af blodprøve, og 4) tidsforbrug forbundet med fortolkning af testresultater og eventuelt behandlingsskift samt orientering af patienten.

For at afklare 1) og 4) blev der i forbindelse med spørgeskemaundersøgelsen (jf. kapitlet om Organisation) spurgt til, hvor meget ekstra tid klinikerne vurderer, at det har

medført at anvende CYP-testen. Konklusionen er, at der ved meget grundig informering af patienten er brugt ca. en time ekstra (kun en enkelt psykiater). Størsteparten af klinikerne vurderer ikke, at de har brugt ekstra tid med patienten på grund af CYP-testen. Dette synes også underbygget i rapportens del vedrørende patientperspektivet.

For at sikre, at omkostningerne ved CYP-testen ikke undervurderes, er det antaget, at der bruges 15 minutter ekstra sammen med patienten med henblik på at forklare og informere om testen og dens resultater. Med reference til spørgeskemaundersøgelsen er dette nok højt sat. Med resultaterne fra patientdelen in mente kunne det dog på sigt tænkes, at informationen om testen og dens resultater vil indgå i videre udstrækning i samarbejdet mellem læge og patient. Det vurderes derfor heller ikke at være realistisk at sætte tidsforbruget til 0, selvom spørgeskemaundersøgelsen peger i den retning. Tabel 4 viser, hvordan den ekstra tid er prissat.

Ved brug af CYP-testen på hospitalerne tages blodprøven i de fleste tilfælde i forbindelse med en række øvrige blodprøver. Den vil således ikke generere et voldsomt ekstra tidsforbrug. Dette er nærmere beskrevet i rapportens kapitel om Organisation (afsnit 4). I distriktspsykiatrien er der en række måder at organisere blodprøvetagningen på. Blodprøven til CYP-testen vil ofte blive taget sammen en række andre blodprøver til andre formål. Enkelte steder kommer der en laborant ud til centeret, i andre tilfælde vil patienten få taget blodprøven på biokemisk afdeling på et nærliggende hospital. I førstnævnte tilfælde vil der være en ekstra omkostning forbundet med laborantens tid. I sidstnævnte tilfælde vil der være et tidsforbrug for patienten samt laboranttid på hospitalet. Ekstraomkostningen til blodprøvetagning er sat til 15 minutter. for en laborant. Patientens tidsforbrug indgår ikke i analysen. Tabel 4 viser, hvordan den ekstra laboranttid er prissat i analysen.

Analysen af blodprøverne er gennemført på Psykiatrisk Center Sct. Hans forskningslaboratorium. Omkostningerne til analyse af en enkelt test er rapporteret at være 1.000 kr. (109, 110). Omkostningen vil dog variere på tværs af laboratorier også afhængigt af metoder. På laboratoriet ved hospitalet i Dianalund gennemføres eksempelvis også CYP-test for CYP2D6 og CYP2C19. Her testes dog for flere alleler¹¹ end på Psykiatrisk Center Sct. Hans forskningslaboratorium, hvorfor prisen for testen er højere og på 2.285 kr. (111, 112). Prisen for CYP-testen på laboratoriet i Dianalund er anvendt som øvre grænse i følsomhedsanalysen (se Bilag 11).

Beregningerne af omkostningerne for den ekstra læge- og laboranttid er baseret på årlige bruttolønninger. Heri indgår pension, diverse tillæg, feriegødtgørelse mm. Ved udregningerne tages der udgangspunkt i et årsværk på 1.924 timer. Herfra trækkes tid forbundet med ferie (299,4 timer.), helligdage (59,2 timer.), sygdom og barsel (estimeret til ca. 4,2 % for lægerne og 10 % for bioanalytikerne)¹². Endvidere fratrækkes arbejdstid, der ikke er direkte patientrelateret. Dette er tid forbundet med fx fællesmøder, kurser, konferencer, pauser og lignende, der antages at udgøre 20 %. Dette efterlader et antal timer til direkte patientrelateret arbejde, som er brugt til at udregne en timepris for det patientrelaterede arbejde. Tabel 4 viser bruttoårslønnen, antallet af timer til patientrelateret arbejde og den udregnede timetakst for dette. Bruttoårslønnen for lægerne er sammensat af en grundløn på 515.205 kr. med tillæg for anciennitet og speciallægeautorisation, samlet 70.317 kr. oplyst af FAS. Bruttoårslønnen for hospitalsansatte bioanalytikere følger sundhedskartellets lønmodel og er estimeret til 327.480 kr. årligt.

11 Der testes for flere forskellige måder, som generelt kan være anderledes på.

12 Samme tilgang til udregning af de marginale omkostninger ved patientrelateret arbejde er tidligere anvendt i to MTV-rapporter af henholdsvis sårteams samt opfølgende hjemmebesøg til ældre efter udskrivelse fra sygehus (118,119), derudover i en sundhedsøkonomisk analyse af rygestop for operation (120).

Tabel 4 Bruttoårsløninger anvendt ved udregning af omkostningerne ved CYP-testen

	Bruttoårsløn	Timer til patientrelateret arbejde*	Timetakst for patientrelateret arbejde
Sygehuslæge	585 522 kr.	1 200 timer/år	488 kr./timer
Bioanalytiker	327 480 kr.	1 127 timer/år	291 kr./timer

Kilder: Lægeforeningen samt lønstatistik.dk (fra december 2010).

*Der er taget udgangspunkt i et årsværk på 1924 timer fratrukket timer til ferie, helligdage, sygdom og barsel (forskellig mellem lægerne og bioanalytikerne) samt timer forbundet med ikke-patientrelateret arbejde som møder, kurser, pauser o.lig.

Tabel 5 viser, hvorledes omkostningen til CYP-testen er prissat i analysen, samt et øvre og nedre niveau, der er anvendt i følsomhedsanalysen.

Tabel 5 Omkostningerne til CYP-testen, som de indgår i analyserne

	Omkostning lavt sat*	Estimeret forbrug i analysen	Omkostning højt sat*
Tidsforbrug til information, fortolkning og evt. ændret behandlingsstrategi	0 kr.	Lægeløn 15 min.: 122 kr.	Lægeløn ½ time: 244 kr.
Blodprøvetagning	0 kr.	Bioanalytikerløn 15 min.: 73 kr.	Bioanalytikerløn ½ time: 145 kr.
Udgifter til CYP-testen på eksternt laboratorium	1 000 kr.	1 000 kr.	2 285 kr.
Total omkostning ved CYP-test	1 000 kr.	1 195 kr.	2 674 kr.

*I følsomhedsanalyserne er omkostningen ved CYP-testen forsøgsvist sat lavt (1 000 kr.) og bagefter højt (2 674 kr.) med henblik på at undersøge effekten af dette på analysens konklusioner.

6.2.3 Analysestrategi for omkostningerne

Analyserne er gennemført for henholdsvis 1) de totale direkte omkostninger i sundhedsvæsenet, 2) omkostninger i behandlingspsykiatrien (til psykiatriske indlæggelser, psykiatriske ambulatorie- og skadestuebesøg), 3) omkostninger i den primære sundhedssektor, 4) omkostninger ved somatisk hospitalsbehandling og 5) omkostninger forbundet med lægemiddelforbrug. I første omgang blev de totale direkte omkostninger i sundhedsvæsenet analyseret uden kendskab til, hvilken af de to grupper, der var interventionsgruppen. Resultaterne herfra findes i Bilag 12.

Formålet er at isolere den rene effekt af CYP-testen på omkostningerne. Derfor er andre variable, der vurderes at påvirke omkostningerne, søgt isoleret i analysen. Omkostningerne bliver da en funktion af henholdsvis køn, alder, diagnose, distriktspsykiatrisk område, interventionsgruppe samt, hvorvidt patienterne er inkluderet først eller sidst i studiet. Sidstnævnte er medtaget under en hypotese om, at der sker en læring i de kliniske miljøer under studieforløbet. Læringen kan give en afledt effekt på kontrolgruppen på grund af et generelt øget fokus på lægemiddelinteraktion, bivirkninger og individuelle forskelle inden for disse. Funktionen for omkostningerne ser ud som vist i model (1.1a). Den præcise definition af de forskellige variable er vist i Bilag 13.

$$\text{Omkostninger} = \alpha + \beta_{\text{køn}} d_{\text{køn}} + x_{\text{alder}} + \beta_{\text{diagn}} d_{\text{diagn}} + \beta_{\text{psykke}} d_{\text{psykke}} + \beta_{\text{inkl tid}} d_{\text{inkl tid}} + \beta_{\text{int}} d_{\text{int}} + u_j \quad (1.1a)$$

CYP-testen er primært af gavn for de ekstreme lægemiddelomsættere, det vil sige enten dårlige omsættere (poor metabolizers (PM)) eller ultra hurtige omsættere (ultrarapid metabolizers (UM)). Disse udgør kun en mindre del af det totale antal patienter. Med en model for omkostningerne som (1.1a) er der en risiko for, at effekten af testen forsvinder. Derfor er data også analyseret ud fra en udvidet model. Heri indgår to ekstra variable, hvilket omfatter en variabel for de ekstreme lægemiddelomsættere og en variabel for de ekstreme lægemiddelomsættere, der er i interventionsgruppen. Funktionen ser i det tilfælde ud som vist i model (1.1b).

$$\text{Omkostninger} = \alpha + \beta_{\text{køn}} d_{\text{køn}} + x_{\text{alder}} + \beta_{\text{diagn}} d_{\text{diagn}} + \beta_{\text{psykke}} d_{\text{psykke}} + \beta_{\text{inkl tid}} d_{\text{inkl tid}} + \beta_{\text{int}} d_{\text{int}} + \beta_{\text{extr}} d_{\text{extr}} + \beta_{\text{int*extr}} d_{\text{int*extr}} + u_j \quad (1.1b)$$

Den eksakte specifikation af de anvendte modeller og analysemetode er beskrevet i Bilag 14.

I forbindelse med databearbejdningen er softwareprogrammet SAS anvendt ved sammenlægning af datasættene og de mere deskriptive analyser, mens softwareprogrammet STATA er anvendt i forbindelse med de statistiske analyser.

Omkostningsforskelle betragtes som statistisk signifikante ved p-værdier under 0,05.

6.3 Resultater

Der er udtrukket data fra de forskellige registre på 209 CPR-numre svarende til patienter i henholdsvis interventions- og kontrolgruppe i det randomiserede, kontrollerede studie (Bilag 3). Patienterne fordeler sig i de to grupper med henholdsvis 103 i interventionsgruppen og 106 i kontrolgruppen. To patienter kan ikke genfindes i psykiatriregisteret og har ingen oplysninger om psykiatriske henvendelser, hverken som ambulans patient, indlagt eller på psykiatrisk skadestue. Begge patienter tilhører kontrolgruppen, og er ekskluderet fra analysegrundlaget. Bilag 15 viser fordelingen på de to interventionsgrupper for de variable, der indgår i analyserne. Der er overvejende rekrutteret fra Københavns Distriktskykiatriske Center og færrest fra Hvidovre. Gennemsnitsalderen er henholdsvis 41 og 42 år i de to grupper, fordelt mellem en minimumsalder på 19 år op til en maksimal alder på 73 år. For en enkelt af patienterne er der ingen oplysning om alder. Lidt mere end halvdelen af de inkluderede er kvinder.

6.3.1 De samlede omkostninger og omkostningerne i psykiatrien

De samlede omkostninger inden for sundhedsvæsenet for perioden på de 365 dage er gennemsnitligt på 142.393 kr. Skelnes der mellem omkostningerne i de to grupper, er de en smule højere end gennemsnittet i kontrolgruppen (153.536 kr.), mens de i interventionsgruppen er lavere (131.141 kr.). Som forventet, er der relativ stor variation i forbruget. En enkelt patient har et forbrug på kun 1.702 kr., svarende til lidt mere end et psykiatrisk ambulant besøg. Det højest observerede forbrug ligger på 1.189.742 kr. Begge ses hos patienter i interventionsgruppen. Tallene er vist i Tabel 6.

De gennemsnitlige årlige omkostninger til behandling i den psykiatriske hospitalssektor er 111.092 kr. Tallet afspejler, at det primært er i den psykiatriske hospitalssektor, at patienterne behandles, da andelen ud af de totale omkostninger er relativ høj (de psykiatriske omkostninger udgør 79 %). Der er også forskel på de psykiatriske omkostninger grupperne imellem. I interventionsgruppen er gennemsnitsomkostningen lavest.

Gennemsnittene er dog påvirket af en mindre andel patienter med meget høje omkostninger. Det mediane forbrug er således på ”kun” 47.618 kr. i interventionsgruppen og på ”kun” 76.348 kr. i kontrolgruppen. Tallene er vist i Tabel 6.

Tabel 6 Samlede omkostninger og omkostninger i behandlingspsykiatrien; gennemsnit, median, minimum og maksimum

	Samlede omkostninger i sundhedsvæsenet ¹			Omkostninger i behandlingspsykiatrien ¹		
	Interven-tions-gruppe	Kontrol-gruppe	Totalt	Interven-tions-gruppe	Kontrol-gruppe	Totalt
Gennemsnit	131 141 kr.	153 536 kr.	142 393 kr.	100 433 kr.	121 648 kr.	111 092 kr.
Median	86 388 kr.	105 392 kr.	93 130 kr.	47 618 kr.	76 348 kr.	59 112 kr.
Min.	1 702 kr.	12 033 kr.	-	1 642 kr.	1 642 kr.	-
Maks.	1 189 742 kr.	1 052 956 kr.	-	1 189 742 kr.	1 030 560 kr.	-

¹Omkostningerne er de observerede værdier, men eksklusiv omkostningerne til CYP-testen.

Kilde: Egen beregning på baggrund af data fra de danske patientregistre.

Tabel 7 viser resultaterne af analysen af de samlede omkostninger i sundhedsvæsenet og af omkostningerne i behandlingspsykiatrien. Resultaterne er vist både for modellen med og uden de to ekstra variable (1.1a og 1.1b). De udregnede koefficienter skal fortolkes som procentuelle ændringer. Referencen til analysen er en mand i diagnosegruppen ”øvrige”¹³, der er inkluderet i første halvdel af studiets forløb fra Københavns Distriktpsikiatriske Center.

For model 1.1b viser tabellen, at de ekstreme omsættere har højere omkostninger svarende til 177 % samlet set, end de med normal enzymaktivitet. Denne omkostningsforskel reduceres med 47,7 % gennem brugen af CYP-testen. For de øvrige patienter (med normal omsætningsevne) har CYP-testen ingen særskilt effekt, hvilket er i overensstemmelse med forventningen. Forskellene er ikke statistisk signifikante på et 5-procentniveau, om end grænsende til at være det med p-værdier i omegnen af 0,066-0,058.

Når der ses bort fra de ekstreme lægemiddelomsættere (model 1.1a) medfører CYP-testen fortsat en besparelse på de samlede omkostninger. De samlede omkostninger i sundhedsvæsenet er 76 % af de tilsvarende uden brug af CYP-testen. Forskellen er dog ikke statistisk signifikant ($p>|z|=0,072$). Alder og diagnose er forklarende for omkostningerne, ligesom patienter behandlet ved Hvidovre Distriktpsikiatriske Center er dyrere end de fra Købehavn.

CYP-testens effekt bliver mere klar, når omkostningerne i behandlingspsykiatrien analyseres for sig. De ekstreme omsættere er stadig dyrere at behandle end de med normal enzymaktivitet (svarende til 239 %). Ved brug af CYP-testen reduceres dette høje omkostningsniveau med 29 %. CYP-testen er ikke af betydning for omkostningerne hos de, der har normal enzymaktivitet. Patienter i interventionsgruppen med ”normal” enzymaktivitet har således ikke højere omkostninger end tilsvarende patienter i kontrolgruppen. Alder er ikke længere af betydning for omkostningerne. Diagnose samt behandling på Hvidovre Distriktpsikiatriske Center er fortsat af betydning. Uden de to variable for henholdsvis de ekstreme lægemiddelomsættere og effekten af interventionen hos disse (model 1.1a), forsvinder effekten af interventionen. Brugen af CYP-

¹³ ICD10 koder F22.8 (n=1), F22.9 (n=5), F25.0 (n=3), F25.1 (n=4), F25.2 (n=1), F25.9 (n=5), F28.9 (n=1), F29.9 (n=1).

testen reducerer omkostningerne i psykiatrien svarende til 77 % dog ikke med tilstrækkelig statistisk styrke ($p > |z| = 0,189$).

Tabel 7 CYP-testen indflydelse på de totale omkostninger og omkostninger i psykiatrien

	De totale omkostninger ¹		Omkostninger i psykiatrien ²	
	Model 1.1a Exp(β) (p> z)	Model 1.1b Exp(β) (p> z)	Model 1.1a Exp(β) (p> z)	Model 1.1b Exp(β) (p> z)
Intervention (CYP-test)	*0,760 (0,072)	0,942 (0,721)	0,774 (0,189)	1,078 (0,712)
Ekstrem omsætter ³	-	*1,769 (0,066)	-	**2,385 (0,005)
Ekstrem omsætter i interventionsgruppe y	-	*0,477 (0,058)	-	**0,284 (0,004)
Køn (kvinde)	1,213 (0,214)	1,192 (0,230)	1,170 (0,449)	1,200 (0,332)
Alder	**1,018 (0,018)	**1,016 (0,044)	1,010 (0,309)	1,008 (0,357)
Inklusionstidspunkt ⁴	0,998 (0,990)	0,895 (0,526)	0,959 (0,860)	0,837 (0,421)
Diagnosegruppe F20	0,639 (0,200)	*0,545 (0,085)	0,574 (0,154)	**0,480 (0,037)
Diagnosegruppe F21	**0,456 (0,022)	**0,442 (0,018)	**0,412 (0,024)	**0,391 (0,010)
Amager distrikt	0,700 (0,130)	0,836 (0,450)	0,755 (0,408)	0,953 (0,881)
Frederiksberg distrikt	0,823 (0,289)	0,859 (0,387)	0,730 (0,227)	0,793 (0,337)
Hvidovre distrikt	**2,121 (0,038)	**2,012 (0,035)	*2,056 (0,091)	**2,188 (0,042)
Konstant ⁵	**114 157 (0,000)	**134 529 (0,000)	**145 307 (0,000)	**156 680 (0,000)

¹Omfatter de totale omkostninger i hele sundhedsvæsenet jf. tidligere definition i perioden på de 365 dage og med inklusion af omkostningerne til CYP-testen i interventionsgruppen.

²Omfatter omkostninger i behandlingspsykiatrien til indlæggelser, ambulante besøg og skadestuebesøg samt omkostningerne til CYP-testen i interventionsgruppen.

³Personer, der har en ekstrem lægemiddelomsætning, som enten er dårlige omsættere eller ultra hurtige omsættere.

⁴Patienter, der er inkluderet i sidste halvdel af studiets levetid og for hvem, der kan være en afsmitning af effekt uanset intervention.

⁵Referencen er en mand, behandlet fra Københavns Distriktpsikiatriske Center i første halvdel af studiet.

*Grænsesignifikant på et 10 % niveau. **Statistisk signifikant på et 5 % niveau.

6.3.2 CYP-testens indflydelse på omkostningerne i den primære sektor, den somatiske hospitalssektor og lægemidler

21 patienter har ikke haft omkostninger i den primære sundhedssektor (egen læge, speciallæge, tandlæge m.fl.) i løbet af de 365 dage. Forbruget af sundhedsydelser i den primære sektor er desuden relativt lavt (gennemsnitlige omkostninger er på 2.408 kr.).

Tilsvarende, er det kun en mindre del af patienterne, der har haft en indlæggelse eller et ambulante besøg i den somatiske hospitalssektor i perioden. Totalt er 85 patienter registreret med en indlæggelse eller et ambulante- eller skadestuebesøg. Den gennemsnitlige omkostning er 7.018 kr.

Kun fjorten patienter er registreret uden et apoteksudleveret lægemiddelforbrug. Disse kan have fået medicin udleveret eller haft længerevarende indlæggelser. Det reelle forbrug er derfor næppe nul. De gennemsnitlige omkostninger til apoteksafhængede lægemidler er 22.129 kr.

Tabel 8 viser de gennemsnitlige omkostninger til henholdsvis ydelser under sygesikringen (den primære sektor), den somatiske hospitalssektor og lægemiddelforbrug fordelt på kontrolgruppen og interventionsgruppen. Tabellen viser ligeledes, hvor mange i hver af grupperne, der har haft et forbrug overhovedet.

Det kunne se ud som om, der er systematisk færre i interventionsgruppen, der har haft et forbrug af primære sundhedsydelser, somatiske hospitalsydelser og apoteksafhentet medicin. Dette er testet i en to-trins-model (se Bilag 14 for nærmere forklaring), hvorfra resultaterne er summeret i Tabel 8. For interventionsgruppen er forskellen i sandsynligheden for at have haft et forbrug (i forhold til kontrolgruppen) vist. Nedenunder er den procentuelle omkostningsforskel mellem de to grupper vist. Forskellen er udregnet blandt patienter, der har haft et positivt forbrug (det vil sige uden patienterne med nul-omkostninger). Analyserne er lavet med udgangspunkt i model (1.1b), det vil sige, der er inkluderet variable for både intervention, ekstreme lægemiddelomsættere og en kombination af disse.

Tabel 8 Gennemsnitlige omkostninger i de to grupper

	Primære sundhedsydelser		Somatiske hospitalsomkostninger		Lægemiddelforbrug, apoteksafhentet	
	*Antal m forbrug	Gennemsnitlige omkostninger	*Antal m forbrug	Gennemsnitlige omkostninger	*Antal m forbrug	Gennemsnitlige omkostninger
Kontrolgruppen	96	2 408 kr.	45	6 936 kr.	98	22 544 kr.
Interventionsgruppen	90	1 899 kr.	40	7 101 kr.	95	21 709 kr.

*Antal patienter, der har haft en omkostning på området inden for den 365 dages opfølgning.

Kilde: Egne beregninger på baggrund af data fra de danske patientregistre.

Det fremgår af Tabel 9, at sandsynligheden for at have haft et forbrug af primære sundhedsydelser er 22,9 % højere hos de ekstreme lægemiddelomsættere. Det er desværre ikke muligt at udregne, hvordan denne sandsynlighed påvirkes af CYP-testen. Blandt de, der har haft omkostninger til behandling i den primære sundhedssektor, er der dog ingen forskelle i omkostningerne afhængigt af omsætter-status eller på tværs af interventionsgrupperne.

Det er derudover fundet, at de ekstreme lægemiddelomsættere har lavere omkostninger til apoteksafhentet medicin, og at interventionen betyder en øgning i disse omkostninger. Der skal dog tages det forbehold for resultatet, at det ikke har været muligt at specificere en optimal model for omkostningerne¹⁴. De højere omkostninger til apoteksafhentede lægemidler i interventionsgruppen og tilsvarende lavere omkostninger blandt de ekstreme omsættere i kontrolgruppen skal sandsynligvis forklares ved graden af indlæggelser og udlevering af medicin fra eksempelvis de distriktspsykiatriske centre.

Specificeres to-trins modellerne for forbruget af primære sundhedsydelser, somatiske hospitalsydelser samt apoteksafhentede lægemidler; jf. model (1.1a), (det vil sige kun med en variabel for interventionen) er der kun effekt af CYP-testen på lægemiddelforbruget¹⁵. Dette er 1,5 % lavere i interventionsgruppen (koefficienten for CYP-testgruppen er 0,985, $P>|z|=0,000$).

14 Ved en specifikation af sammenhængen med den afhængige og de uafhængige variable som $E[y|x]=\exp(x'\beta)$ er det ikke muligt at finde en korrekt model for variansen, mens det med en korrekt specifikation af variansen giver problemer med funktionen for sammenhængen mellem den afhængige og de uafhængige variable. Under sidstnævnte bliver forskellene for samtlige forklarende variable højsignifikante ($p>|z| \leq 0,000$). Størrelsen på forskellen i omkostningerne for de ekstreme lægemiddelomsættere er dog i samme lag som i Tabel 6-7 (0,527), mens omkostningsforskellen hos de ekstreme omsættere i interventionsgruppen bliver mindre og er på 1,749 (i tabellen er den 2,589).

15 Problemet vedrørende analysen af lægemiddelomkostninger forsvinder under model 1.1a. Modellen passer nu med data under en specifikation af variansen hvor $\lambda=1$ (se bilag 14 (Modellspecifikation for den økonomiske analyse) for en nærmere forklaring af analyserne).

Tabel 9 Resultaterne fra to-trins-model af henholdsvis omkostninger i primærsektoren, den somatiske hospitalssektor og apoteksafhentet lægemiddelforbrug

	Primære sundhedsydelse		Somatiske hospitalsomkostninger		Lægemiddelforbrug, apoteksafhentet	
	Koefficient	Z (p> z)	Koefficient	Z (p> z)	Koefficient	Z (p> z)
¹Sandsynligheden for at have haft et forbrug						
Intervention y	-0,026	-1,29 (0,198)	-0,030	-0,39 (0,700)	-0,004	-0,12 (0,902)
Ekstrem omsætter	*0,229	*10,25 (0,000)	0,002	0,02 (0,986)	-0,001	-0,02 (0,984)
Intervention og ekstrem omsætter	-0,980	.	-0,124	-0,74 (0,462)	-0,036	-0,47 (0,641)
²Den procentuelle omkostningsforskel					³ OBS!	³ OBS!
Intervention y	0,869	-0,83 (0,404)	0,878	-0,34 (0,735)	0,869	-1,01 (0,311)
Ekstrem omsætter	0,736	-1,24 (0,216)	0,754	-0,48 (0,631)	*0,530	*-2,46 (0,014)
Intervention og ekstrem omsætter	1,122	0,32 (0,749)	1,488	0,46 (0,649)	*2,589	*2,29 (0,022)

¹Udtryk for den procentuelle ændring i sandsynligheden for at have haft et forbrug, jf. første trin i to-trins-modellen (se Bilag 14). Koefficienterne er resultaterne fra probit-analysen af en 0-1 variabel, der udtrykker, hvorvidt patienter har haft en omkostning eller ej. I tabellen vises kun resultaterne fra de variable, der er af primær interesse (funktionen er specificeret som i model (1.4)).

²Udtryk for den procentuelle omkostningsforskel betinget af, at man har haft et forbrug. Koefficienterne stammer fra anden del af to-trins-modellen, hvor der er lavet en GLM blandt de, der har haft en omkostning. Den fulde GLM består som tidligere af variable for også køn, alder, diagnose, inklusionstidspunkt og behandlingscenter. Kun de tre variable af interesse er vist her.

³For tilfældet med lægemiddelomkostningerne har det ikke været muligt at finde en optimal specifikation af variansen. Den afrapporterede værdi stammer fra en analyse, hvor der er anvendt en gamma-family ($\lambda=2$, det vil sige variansen er proportional med kvadratet af gennemsnittet). Med denne specifikation fejler park-testen for en korrekt specifikation af variansen (Prob >chi2=0,0164). Alternativet er en poisson-family ($\lambda=1$), som dog giver problemer med link-testen for korrekt specifikation af sammenhængen mellem den afhængige og de uafhængige variable ($\hat{P}>10,0721$ og $\hat{P}>10,0531$) og under hvilken, forskellene er højstsignifikante for alle forklarende variable. Z-testet, som rapporteret i tabellen, er lavet med robuste s.e. for denne analyse. Resultaterne skal dog fortolkes med ovennævnte forbehold in mente.

*Resultater markeret med fed er statistisk signifikante ($p>|z| \leq 0,05$).

Kilde: Egne beregninger på baggrund af data fra de danske patientregistre.

6.3.3 Vil rutinemæssig anvendelse af CYP-testen føre til en mere omkostningseffektiv udnyttelse af ressourcerne sammenlignet med en praksis uden brug af CYP-testen?

På baggrund af den sundhedsøkonomiske analyse kan det ikke konkluderes, hvorvidt rutinemæssig anvendelse af CYP-testen vil føre til en mere omkostningseffektiv udnyttelse af ressourcerne. Analysen peger på, at testen er omkostningsneutral, og at der kan være potentiale for besparelser i omegnen af 23 % i behandlingspsykiatrien første år efter CYP-testning. Herefter kendes omkostningerne ikke. I sundhedsvæsenet samlet set er den potentielle besparelse på 24 % det første år. På begge områder er resultaterne dog ikke statistisk signifikante på et 5-%niveau ($p>|z|=0,189$ for omkostninger i behandlingspsykiatrien og $p>|z|=0,072$ for de totale omkostninger i sundhedsvæsenet).

Analysen bekræfter tidligere studiers fund af højere omkostninger til den psykiatriske behandling blandt patienter med ekstrem lægemiddelomsætning (ekstrem langsom eller ekstrem hurtig) (11). I denne analyse er omkostningerne relativ til normale omsætter 239 % blandt de ekstreme omsættere. Rutinemæssig brug af CYP-testen reducerer dette høje niveau med 29 %. Begge fund er statistisk signifikante ($p > |z| \leq 0,005$).

6.4 Diskussion af resultater og opsummering

Den økonomiske analyse peger på, at rutinemæssig brug af CYP-testen er omkostningsneutral og med en tendens til at kunne foranledige besparelser. De potentielle besparelser ligger i omegnen af 23-24 % af de totale omkostninger til behandling inden for et år. Dette svarer til ca. 27.398 kr., afhængigt af prisen for CYP-testen. Den procentuelle besparelse er uændret, hvis omkostningen til CYP-testen sættes til nul samt, hvis den sættes meget højt. Resultatet er således ikke følsomt overfor en eventuel misspecifikation af denne størrelse (Bilag 11).

Der er konstateret et mer-forbrug i behandlingspsykiatrien svarende til 239 % hos patienter, der tilhører gruppen af ekstreme lægemiddelomsættere (det vil sige med en enten meget langsom eller meget hurtig lægemiddelomsætning). Dette er for de 365 dage, som omkostningerne er summeret over. Merforbruget reduceres med 29 % hos patienter behandlet med udgangspunkt i CYP-testen. Begge resultater er statistisk høj-signifikante og svarer til omkostninger på gennemsnitlig 373.681 kr. hos en patient med ekstrem lægemiddelomsætning i kontrolgruppen i forhold til omkostninger på 114.806 kr. hos en lignende patient i interventionsgruppen. Lignende tendenser med forøgede omkostninger til behandling blandt ekstreme lægemiddelomsættere er tidligere påvist (11) om end uden tilstrækkelig statistisk styrke.

Denne store og højsignifikante omkostningsforskel har ikke kunnet genfindes, når der er kigget på effekterne af intervention uagtet lægemiddelomsætterstatus. Dette skyldes dels den store spredning, der er på omkostningerne. Dertil kommer, at de ekstreme lægemiddelomsætter "kun" udgør 20 % af det samlede patientgrundlag¹⁶. For de øvrige 80 % af patienterne i interventionsgruppen er der ingen afledt gevinst ved CYP-testen.

Den manglende statistisk signifikante forskel på de totale omkostninger for henholdsvis interventionsgruppe og kontrolgruppe betyder dog ikke, at forskellen ikke eksisterer. Den har blot ikke kunnet vises med den givne studiestørrelse. Resultatet er således næppe irrelevant ud fra et prioriteringsperspektiv, idet analysen viser, at brugen af CYP-testen i værste fald er omkostningsneutral, og for en i øvrigt ellers udsat patientgruppe af behandlingssvære skizofrene patienter kan nedbringe omkostningerne til behandling med 29 % ved rutinemæssig brug af CYP-testning.

Analysen viser også, at sandsynligheden for at have et forbrug af ydelser i den primære sundhedssektor er påvirket af, hvorvidt patienten har en ekstrem lægemiddelomsætning eller ej. Dette er i overensstemmelse med forventningen og kan være et udtryk for sværere problemer med eksempelvis bivirkninger. Det har desværre ikke været muligt at estimere, hvorledes denne sandsynlighed påvirkes ved samtidigt tilhørsforhold i interventionsgruppen. Dette skyldes, at der hos de uden forbrug kun er en enkelt patient, der samtidigt også både er ekstrem lægemiddelomsætter og i interventionsgruppen.

Omkostningerne forbundet med apoteksafhængede lægemidler er desuden fundet at afhænge af lægemiddelomsætning (ekstrem omsætning eller ej). CYP-testen påvirker

¹⁶ De 20 % skyldes en opkoncentration af ekstreme lægemiddelomsættere i materialet. I en baggrundspopulation vil andelen forventes lavere

dette forbrug. Resultaterne viser således, at de ekstreme lægemiddelomsættere kun har halvt så store omkostninger til apoteksafhentet medicin (53 %) som de normale omsættere. Hos patienter interventionsgruppen er omkostningerne dog mellem 175-260 % af tilsvarende i kontrolgruppen. Opdeles det apoteksafhentede lægemiddelforbrug i omkostninger til psykofarmaka og omkostninger til ”anden medicin” består forskellen. Det skal dog erindres, at lægemiddelforbruget, som det er opgjort her, udgøres af det apoteksafhentede lægemiddelforbrug uden for den psykiatriske hospitalssektor. Resultatet kan således henføres til, at lægemiddelforbrug under indlæggelse eller eventuelt udleverede lægemidler ikke er medtaget her¹⁷. En optimeret behandling med brug af CYP-testen får således den konsekvens, at flere patienter får udleveret medicin på apoteket, hvorfor det indgår som øgede lægemiddelomkostninger i nærværende analyse. Resultatet er således ikke i modstrid med fundet i journalgennemgangen (studie I(20)), at de dårlige lægemiddelomsættere i hospitalsregi får mere medicin end normale omsættere.

Med et ønske om at kigge på de sektor-specifikke omkostninger, fremfor specifikt på en analyse af lægemiddelforbruget, er pågældende opgørelse dog retvisende (idet lægemiddelludgifterne på afdelingerne er indeholdt i de fastsatte takster på området). I en planlægningsmæssig sammenhæng må det således forventes, at rutinemæssig brug af CYP-testen medfører et omkostningsskift fra den psykiatriske behandlingssektor til lægemiddelområdet. Kigges der på effekterne af interventionen alene, uagtet lægemiddelomsætter status, tegner der sig dog et billede af en nettobesparelse også på det apoteksafhentede lægemiddelforbrug (forbrug uden for den psykiatriske hospitalssektor), om end på beskedne 1,5 % (svarende til 177 kr.).

Udover nærværende studie er der kun kendskab til tre andre studier, der har haft behandlingsomkostningerne som følge af farmakogenetisk testning i psykiatrien som omdrejningspunkt. Det ene studie af Chou et al. er allerede omtalt (11). Det er desuden lavet et andet dansk registerbaseret studie (Herbild), men dette var baseret på et økologisk design og anvendelsen af CYP-testen på interventionsafdelingerne var sporadisk. Studiet kunne således heller ikke dokumentere omkostningsforskelle mellem patienter behandlet på afdelinger, hvor der anvendtes CYP-test sammenlignet med patienter behandlet på afdelinger, der ikke brugte CYP-test. Det sidste studie vedrører testning for 5-HTTLPR-genet for serotonin-transporteren med henblik på at kunne forudsige, hvilke patienter, der vil få gavn af behandling med citalopram versus bupropion (121). Det er således ikke sammenligneligt med nærværende studie.

Vores studie bekræfter en allerede påvist tendens til øgede omkostninger blandt de ekstreme lægemiddelomsættere. Studiet bidrager dog med væsentlig ny viden om væsentlige potentielle besparelser i den psykiatriske behandling af disse patienter ved rutinemæssig brug af CYP-testen. Det skal dog holdes in mente, at de observerede besparelser forekommer i et studiemiljø, hvor der aktivt har været gjort en indsats for at fremme anvendelsen af CYP-testens resultater. Det kan således ikke umiddelbart forventes, at resultaterne er overførbare til et hverdagsmiljø, hvor CYP-testen tilbydes.

6.5 Kapitelsammenfatning

Den sundhedsøkonomiske analyse peger på, at rutinemæssig brug af CYP-testen er omkostningsneutral og med en tendens til at kunne foranledige besparelser. De potentielle besparelser ligger i omegnen af 23-24 % af de totale omkostninger til behandling i sundhedsvæsenet inden for et år. I løbet af de 365 dage som omkostningerne er summeret over, er der derudover konstateret et merforbrug i behandlingspsykiatrien svaren-

¹⁷ Forbrug under indlæggelse og udleveret medicin er ikke personhenførbart og indgår ikke i Lægemiddelstatistikregisteret. Det er dermed heller ikke medtaget i opgørelsen her.

de til 239 % hos patienter, der tilhører gruppen af ekstreme lægemiddelomsættere, det vil sige med en enten meget langsom eller meget hurtig lægemiddelomsætning. Dette merforbrug reduceres med 29 % blandt patienter behandlet med udgangspunkt i CYP-testen. Begge resultater er statistisk højsignifikante.

7 Samlet vurdering

Det overordnede formål med denne MTV er at undersøge, hvorvidt CYP-testen bør implementeres som en rutinemåling i psykiatrien med fokus på den medikamentelle antipsykotiske behandling.

Baggrunden herfor er, at antipsykotisk behandling er kompliceret med hyppig forekomst af bivirkninger og behandlingssvigt. Ud fra et teoretisk rationale vil en individualisering efter CYP-testresultatet forbedre disse forhold. Ud fra et patientperspektiv vil en sådan anbefaling blive anset som en fordel i det omfang, CYP-testresultatet kan bidrage til en mere informeret fælles beslutningstagning omkring patientens medicinering.

Anvendelsen af CYP-testen som redskab til valg og dosering af antipsykotika forudsætter imidlertid, at CYP-testresultatet, det vil sige CYP2D6 og/eller CYP2C19-genotypen, er associeret med et relevant klinisk effektmål. At dette er tilfældet, viser teknologiafsnittets litteraturstudie. Her findes en statistisk signifikant sammenhæng mellem den genetisk bestemte CYP2D6-metaboliseringsgruppe og forekomsten af antipsykotika inducerede bivirkninger. CYP2D6-genotypens kliniske validitet, det vil sige dens evne til at forudsige et klinisk udkomme bestyrkes også af fundene af teknologiafsnittets deskriptive studier (20, 21), hvor CYP2D6 metaboliseringsgruppen fremtræder som differentierende faktor i studiepopulationen. Desuden bliver der ved den økonomiske analyse konstateret et betydeligt mer-forbrug i behandlingspsykiatrien hos patienter, der tilhører gruppen af ekstreme lægemiddelomsættere, altså patienter med enten en meget langsom eller en meget hurtig lægemiddelomsætning for enten CYP2D6 eller CYP2C19. Ligesom fundene i de deskriptive studier tyder denne observation på, at disse patienters kliniske behov og fremtræden adskiller sig fra gruppen af normale lægemiddelomsættere.

En sammenhæng mellem CYP-metaboliseringsgruppe og klinisk effektmål er en væsentlig forudsætning for CYP-testens implementering. Sammenhængen er dog ikke ensbetydende med, at CYP-testen også fremadrettet er nyttig som et beslutningsredskab til at forbedre det kliniske effektmål i form af færre bivirkninger og bedre behandlingseffekt ved behandling med antipsykotika. Afprøvningen af CYP-testen som beslutningsredskab i RCT'et viser, at den rutinemæssige anvendelse af CYP-testen til styring af den medikamentelle antipsykotiske behandling ikke medfører bedre behandlingspersistens, færre bivirkninger, bedre behandlingseffekt eller bedre compliance. Det er imidlertid vigtigt at bemærke, at studiet undersøger den rutinemæssige anvendelse af CYP-testen, det vil sige anvendelsen uden konkret indikation og udelukker ikke dets nytte på specifikke indikationer, så som mistanke om nedsat metaboliseringssevne ved udvikling af bivirkninger (eller høje lægemiddelkoncentrationer) ved lave medicindoser eller mistanke om for hurtig omsætning ved manglende respons på trods af høje medicindoser.

MTV-rapportens kapitel om Organisation påpeger, at der er betydelige organisatoriske barrierer for en rationel anvendelse af CYP-testen. Lægerne er tøvende overfor, om den reelt bidrager klinisk relevant i dagligdagen. CYP-testen anvendes kun i meget begrænset omfang til valg og dosering af antipsykotisk medicin. Kun sjældent indgår CYP-testen i dokumenterede overvejelser omkring patientens lægemiddelbehandling (19). Således viser det etnografiske feltstudie, at en effektiv brug af CYP-testen kræver et omfattende arbejde for at sikre relevante fora for udveksling af information og refleksion om testens brug og relevans. Desuden kræves en tilpasning af eksisterende arbejdsgange og journaliseringssystemer for at sikre, at prøvesvarene bliver synlige og

let tilgængelige for rette person på rette tidspunkt. Dertil vil det være væsentligt at øge lægernes opmærksomhed på, at testen giver en viden, der kan have relevans for patienternes medicinering resten af livet. Patienterne skal være bedre informerede om CYP-testresultatet og dets mulige konsekvenser, og lægerne skal bevidstgøres om vigtigheden af, at de videreformidler CYP-testresultatet, når patienten udskrives.

RCT'et formår ikke at afdække CYP-testens potentielle fyldestgørende. Dette bliver tydeligt i den sundhedsøkonomiske analyse, der er baseret på data fra studiet. Analysen viser overordnet, at rutinebrug af CYP-testen er omkostningsneutral med en tendens til at foranledige besparelser. Samtidig vises, at et merforbrug kan konstateres i behandlingspsykiatrien hos patienter, der tilhører gruppen af ekstreme lægemiddelomsættere. Dette merforbrug reduceres i den behandlingsarm, hvor CYP-testen anvendes til styring af den medikamentelle behandling. Det skal dog bemærkes, at dette fund er knyttet til et studiemiljø, hvor der målrettet arbejdes på, at klinikerne tager aktivt stilling til testens resultat og mulige behandlingseksekvenser. Fundet vil således ikke nødvendigvis kunne genfindes i et klinisk hverdagsmiljø med brug af CYP-testen.

På grund af betydelige organisatoriske barrierer belyst i denne MTV-rapport samt manglende evidens for testens kliniske nytte som fremadrettet beslutningsredskab til forbedring af den antipsykotiske behandling synes der ikke at være belæg for at implementere CYP-testen som rutineundersøgelse i psykiatrien.

8 Referencer

1. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005 09/22;353(12):1209-1223.
2. NIP. Det Nationale Indikatorprojekt, Skizofreni, Dokumentalistrapport, version 2.03, juli 2011.
3. Brosen K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996 08;18(4):393-396.
4. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001 09;104(3):173-192.
5. Kirchheiner J, Henckel HB, Meineke I, Roots I, Brockmoller J. Impact of the CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype on mirtazapine pharmacokinetics and adverse events in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2004 12;24(6):647-652.
6. Chen S, Chou WH, Blouin RA, Mao Z, Humphries LL, Meek QC, et al. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther* 1996 11;60(5):522-534.
7. de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou WH, Wedlund PJ. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am J Psychiatry* 1998 09;155(9):1278-1280.
8. Vandel P, Haffen E, Vandel S, Bonin B, Nezelof S, Sechter D, et al. Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 1999 11;55(0031-6970; 9):659-665.
9. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(5):386-393.
10. Laika B, Leucht S, Heres S, Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J* 2009 May 19;9(6):395-403.
11. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000 04;20(2):246-251.
12. Shastry B. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *The Pharmacogenomics Journal* 2006;6:16-21.
13. Rothstein M.A. *Pharmacogenomics: Social, Ethical and Clinical Dimensions*. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons; 2003.

14. Hedgecoe A. *The Politics of Personalised Medicine: Pharmacogenetics in the Clinic*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
15. Sct. Hans Hospital. Instruks vedrørende Genetisk analyse af cytokrom P450 i klinisk psykiatri. Den Lokale Lægemedelkomite, 1. januar 2006. København: H:S; 2006.
16. De Sundhedsfaglige Råd i Psykiatri i Københavns Amt og H:S. *Behandling af patienter med debuterende psykose, med gentagne psykoser og med akutte psykotiske tilstande, del 1*. København: Københavns Amt & H:S; 2006.
17. Blue Cross and Blue Shield Association, Technology Evaluation Center. *Special Report: Genotyping for Cytochrome P450 Polymorphisms to Determine Drug Metabolizer Status*. Chicago, Ill.: Blue Cross Blue Shield Association; 2004.
18. Fleeman N, McLeod C, Bagust A, Beale S, Boland A, Dundar Y, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010 Jan;14(3):1-157, iii.
19. Jurgens G, Jacobsen CB, Rasmussen HB, Werge T, Nordentoft M, Andersen SE. Utility and adoption of CYP2D6 and CYP2C19 genotyping and its translation into psychiatric clinical practice. *Acta Psychiatr Scand* 2012 Mar;125(3):228-237.
20. Jurgens G, Rasmussen HB, Werge T, Dalhoff K, Nordentoft M, Andersen SE. Does the medication pattern reflect the CYP2D6 genotype in patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum? *J Clin Psychopharmacol* 2012 Feb;32(1):100-105.
21. Jurgens G, Rasmussen HB, Werge T, Dalhoff K, Nordentoft M, Andersen SE. Impact of Cytochrome P450 2D6 genotyping on the prescription of antipsychotic drugs in patients diagnosed within the schizophrenic spectrum. A retrospective longitudinal study. Unpublished Unpublished.
22. van der WJ, Steijns LS. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999 11;36 (Pt 6):722-729.
23. Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J, et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol* 2002 Aug 15;156(4):311-318.
24. Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, McCreadie RG, Steen VM. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 05;131(2):174-179.
25. Armstrong M, Daly AK, Blennerhassett R, Ferrier N, Idle JR. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenics in relation to CYP2D6 genotype. *Br J Psychiatry* 1997 01;170:23-26.
26. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002 10;72(4):438-452.

27. Ellingrod VL, Schultz SK, Arndt S. Abnormal movements and tardive dyskinesia in smokers and nonsmokers with schizophrenia genotyped for cytochrome P450 2D6. *Pharmacotherapy* 2002 11;22(11):1416-1419.
28. Fu Y, Fan CH, Deng HH, Hu SH, Lv DP, Li LH, et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin* 2006 03;27(3):328-332.
29. Inada T, Senoo H, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G. Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japanese schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 2003 09;13(3):163-168.
30. Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA, Vasar V, Vaan S, Svensson JO, et al. Maintenance therapy with zuclopentixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 06;162(1):67-73.
31. Kapitany T, Meszaros K, Lenzinger E, Schindler SD, Barnas C, Fuchs K, et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998 07/27;32(2):101-106.
32. Lam LC, Garcia-Barcelo MM, Ungvari GS, Tang WK, Lam VK, Kwong SL, et al. Cytochrome P450 2D6 genotyping and association with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2001 11;34(6):238-241.
33. Liou YJ, Wang YC, Bai YM, Lin CC, Yu SC, Liao DL, et al. Cytochrome P-450 2D6*10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2004;49(4):167-173.
34. Lohmann PL, Bagli M, Krauss H, Muller DJ, Schulze TG, Fangerau H, et al. CYP2D6 polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2003 03;36(2):73-78.
35. Nikoloff D, Shim JC, Fairchild M, Patten N, Fijal BA, Koch WH, et al. Association between CYP2D6 genotype and tardive dyskinesia in Korean schizophrenics. *Pharmacogenomics J* 2002;2(1470-269; 1470-269; 6):400-407.
36. Ohmori O, Suzuki T, Kojima H, Shinkai T, Terao T, Mita T, et al. Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophr Res* 1998 07/27;32(2):107-113.
37. Ohmori O, Kojima H, Shinkai T, Terao T, Suzuki T, Abe K. Genetic association analysis between CYP2D6*2 allele and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1999 10/11;87(2-3):239-244.
38. Plesnicar BK, Zalar B, Breskvar K, Dolzan V. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol* 2006 11;20(6):829-833.

39. Scordo MG, Spina E, Romeo P, Dahl ML, Bertilsson L, Johansson I, et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 12;56(9-10):679-683.
40. Topic E, Stefanovic M, Ivanisevic AM, Blazinic F, Culav J, Skocilic Z. CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy. *Clin Chem Lab Med* 2000 09;38(9):921-927.
41. Arthur H, Dahl ML, Siwers B, Sjoqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1995 Jun;15(3):211-216.
42. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet* 2002 03;12(1):55-58.
43. Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, Matsumoto C, Goto M, Kaji K, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol* 2005 03;20(2):71-78.
44. Kobylecki CJ, Jakobsen KD, Hansen T, Jakobsen IV, Rasmussen HB, Werge T. CYP2D6 genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: a retrospective matched case-control study. *Neuropsychobiology* 2009;59(4):222-226.
45. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol* 2006 04;26(2):128-134.
46. Mihara K, Kondo T, Higuchi H, Takahashi H, Yoshida K, Shimizu T, et al. Tardive dystonia and genetic polymorphisms of cytochrome P4502D6 and dopamine D2 and D3 receptors: a preliminary finding. *Am J Med Genet* 2002 08/08;114(6):693-695.
47. Panagiotidis G, Arthur HW, Lindh JD, Dahl ML, Sjoqvist F. Depot Haloperidol Treatment in Outpatients With Schizophrenia on Monotherapy: Impact of CYP2D6 Polymorphism on Pharmacokinetics and Treatment Outcome. *Ther Drug Monit* 2007 08;29(4):417-422.
48. Thanacoody RH, Daly AK, Reilly JG, Ferrier IN, Thomas SH. Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2007 11;82(5):555-565.
49. Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, Bhatia T, Lerer B, Nimgaonkar VL, et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005 06/01;75(1):21-26.
50. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2005 Mar;15(3):151-158.

51. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 2011 Feb;11(1):1-14.
52. Aitchison KJ, Munro J, Wright P, Smith S, Makoff AJ, Sachse C, et al. Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1999 09;48(3):388-394.
53. Arranz MJ, Dawson E, Shaikh S, Sham P, Sharma T, Aitchison K, et al. Cytochrome P4502D6 genotype does not determine response to clozapine. *Br J Clin Pharmacol* 1995 04;39(4):417-420.
54. Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Callegari-Jacques SM, Gesteira A, et al. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics. *Pharmacogenet Genomics* 2008 07;18(7):599-609.
55. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Muller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005 08;255(4):261-268.
56. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004 05;9(5):442-473.
57. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(5):359-388.
58. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003 Mar;28(2):99-112.
59. Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2006 Dec;28(6):744-749.
60. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(11):689-723.
61. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(12):761-804.
62. Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. *Clin Chem* 2004 Sep;50(9):1623-1633.
63. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 2010 Feb 1;67(3):255-262.

64. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002 Sep 18;288(11):1403-1409.
65. Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 2:10-12.
66. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 10:63-72.
67. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004 11;37(6):243-265.
68. DRUGDEX® System Internet database]. Greenwood Village, Colo: Updated periodically. 2010.
69. Albers LJ, Ozdemir V. Pharmacogenomic-guided rational therapeutic drug monitoring: conceptual framework and application platforms for atypical antipsychotics. *Curr Med Chem* 2004 02;11(3):297-312.
70. Wood M, Ferlie E, Fitzgerald L. Achieving Clinical Behaviour Change: a Case of Becoming Indeterminate. *Soc Sci Med* 1998;47(11):1729-1738.
71. Hedgecoe A. Education, ethics and knowledge deficits in clinical pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2007;8(3):267-270.
72. Hedgecoe A. 'At the point at which you can do something about it, then it becomes more relevant': Informed consent in the pharmacogenetic clinic. *Soc Sci Med* 2005;61(6):1201-1210.
73. Hedgecoe AM. It's money that matters: the financial context of ethical decision-making in modern biomedicine. *Sociol Health Illn* 2006;28(6):768-784.
74. Hoop JG, Lapid MI, Paulson RM, Roberts LW. Clinical and ethical considerations in pharmacogenetic testing: Views of physicians in 3 "early adopting" departments of psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2010 Jun;71(6):745-753.
75. Dunbar L, Butler R, Wheeler A, Pulford J, Miles W, Sheridan J. Clinician experiences of employing the AmpliChip(R) CYP450 test in routine psychiatric practice. *J Psychopharmacol* 2012 Mar;26(3):390-397.
76. Haga S, Burke W, Ginsburg G, Mills R, Agans R. Primary care physicians' knowledge of and experience with pharmacogenetic testing. *Clin Genet* 2012 Jun 14;9999(9999):10.1111/j.1399-0004.2012.01908.x.
77. Payne K, Fargher EA, Roberts SA, Tricker K, Elliott RA, Ratcliffe J, et al. Valuing pharmacogenetic testing services: a comparison of patients' and health care professionals' preferences. *Value Health* 2011 Jan;14(1):121-134.
78. Latour B. *Science in Action*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1987.

79. Cohen AP. Participant observation. In: Ellen RF, editor. *Ethnographic Research. A Guide to General Conduct*. London: Academic Press; 1987. p. 216-229.
80. Stige B, Malterud K, Midtgarden T. Toward an agenda for evaluation of qualitative research. *Qual Health Res* 2009;19(10):1504-1516.
81. Law J. *After Method. Mess in Social Science Research*. New York: Routledge; 2004.
- 82 Hetherington K. Secondhandedness: Consumption, disposal, and absent presence. *Environment and Planning D: Society and Space* 2004;22(1):157-173.
- 83 Timmermans S, Berg M. The practice of medical technology. *Sociol Health Illn* 2003;25(0141-9889):97-114.
84. Corkindale D, Ward H, McKinnon R. Low adoption og phamagogenetiv testning: an exploration and explanation of the reasons in Australia. *Personalized Medicine* 2007;4(2):191-199.
85. Dunbar L, Butler R, Pulford J, Wheeler A, Sheridan J, Miles W. An observational study of the effect of knowing CYP450 metaboliser status on clinician prescribing behaviour when treating psychosis with risperidone. Auckland: CRRC Clinical Research and Ressource Centre; 2008.
- 86 Lakoff A. *Pharmaceutical reason: knowledge and value in global psychiatry*. London: Cambridge UP; 2005.
- 87 Overgaard Mogensen H. AIDS is a kind of kahungo that kills: the challenge of using local narratives when exploring AIDS among the Tonga of southern Zambia. Copenhagen: Scandinavian UP; 1995.
88. Barr M, Rose D. The great ambivalence: factors likely to affect service user and public acceptability of the pharmacogenomics of antidepressant medication. *Sociol Health Illn* 2008 09;30(6):944-958.
89. Rudberg I, Solberg DK, Refsum H. CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2005;125(21):2953-2955.
90. Slaughter RL. Translation of pharmacogenetics to clinical practice: what will it take? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012 Mar;5(2):101-103.
91. Fargher EA, Eddy C, Newman W, Qasim F, Tricker K, Elliott RA, et al. Patients' and healthcare professionals' views on pharmacogenetic testing and its future delivery in the NHS. *Pharmacogenomics* 2007 Nov;8(11):1511-1519.
92. Robertson JA, Brody B, Buchanan A, Kahn J, McPherson E. Pharmacogenetic challenges for the health care system. *Health Aff (Millwood)* 2002 07;21(4):155-167.
93. Herbild L. *Anvendelse af farmakogenetisk testning i psykiatrien – omkostninger og betalingsvilje*. Ph.D. København: Dansk Sundhedsinstitut og Syddansk Universitet; 2010.

94. Kleinman A. *Writing at the Margin: Discourses between Anthropology and Medicine* Berkeley: University of California Press; 1995.
95. Good B. *Medicine, Rationality and Experience*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
96. Dalsgaard A. "Teksten: Kunsten at fortælle". I: Hastrup, K. (red) *Ind i Verden: En grundbog i antropologisk metode*. København: Reitzels Forlag; 2003.
97. Morley KI, Hall WD. Using pharmacogenetics and pharmacogenomics in the treatment of psychiatric disorders: some ethical and economic considerations. *J Mol Med (Berl)* 2004 Jan;82(1):21-30.
98. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and the future of medical practice. *J Mol Med (Berl)* 2003 Mar;81(3):141-153.
99. Filakovic P, Petek A. Personalized pharmacotherapy in psychiatry. *Psychiatr Danub* 2009 Sep;21(3):341-346.
100. Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001 Dec;19(12):491-496.
101. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007 Aug;12(8):707-747.
102. Paul NW, Roses AD. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: recent developments, their clinical relevance and some ethical, social, and legal implications. *Journal of Molecular Medicine* 2003 03/01;81(3):135-140.
103. Robertson JA. Consent and privacy in pharmacogenetic testing. *Nat Genet* 2001 07;28(3):207-209.
104. Romeo-Malanda S, Nicol D. Pharmacogenetic testing: legal considerations for consent, privacy and disclosure. *Personalized Medicine* 2008;5(2):155-161.
105. Strous RD. Ethical considerations in clinical training, care and research in psychopharmacology. pp 413-424 doi:10.1017/S1461145710001112. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011;14(3):413-424.
106. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: What does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social Science & Medicine* 1997;44(5):681-692.
107. Thompson D, Buesching D, Gregor KJ, Oster G. Patterns of Antidepressant Use and Their Relation to Cost of Care. *Am J Managed Care* 1996;2:1239-1246.
108. Munk-Jorgensen P, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Register. *Dan Med Bull* 1997 Feb;44(1):82-84.

109. Psykiatrisk Center Sankt Hans. CYP-test Region H. Available at: <http://www.psykiatri-regionh.dk/menu/Centre/Psykiatriske+centre/Psykiatrisk+Center+Sct.+Hans/Forskning+og+kvalitet/Forskningsinstitut+for+Biologisk+Psykiatri/CYPtest.htm>. Accessed 07/29, 2010.
110. Psykiatrisk Center Sankt Hans. Anvendelse af gentest på Psykiatrisk Center Sct. Hans. Available at: http://www.psykiatri-regionh.dk/NR/rdonlyres/5B7F64C2-6730-4671-9834-867861FBB5ED/0/Anvendelse_af_gentest.pdf. Accessed 07/29, 2010.
111. Kolonien Filadelfia. Laboratoriet i Dianalund [The laboratory at Dianalund]. Available at: <http://laboratoriet.epilepsihospitalet.dk/>. Accessed 08/09, 2007.
112. Kolonien Filadelfia. Tillæg til CYP2D6 svaret [Supplement to the CYP2D6 response]. Available at: <http://laboratoriet.epilepsihospitalet.dk/>. Accessed 08/09, 2007.
113. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009 Jul 21;339:b2700.
114. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006 01;47(1):75-85.
115. Nordentoft M, Kjær S. Skizofreni In: Simonsen E, Møhl B, editors. *Grundbog i psykiatri* København: Hans Reitzel; 2010. p. 287-311.
116. Simonsen E, Møhl B. Akutte, forbigående psykoser, andre psykoser og skizotypi. In: Simonsen E, Møhl B, editors. *Grundbog i psykiatri* København: Hans Reitzel; 2010. p. 313-330.
117. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
118. Caspersen F, Gottrup F, Mathiesen D, Brockdorff A. Sårteam – organisering af et behandlingstilbud til patienter med problemsår. En medicinsk teknologivurdering (Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2006; 6.4). København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering; 2006.
119. Jakobsen HN, Rytter L, Rønholt F, Hammer AV, Andreasen AH, Nissen A, et al. Opfølgende hjemmebesøg til ældre efter udskrivelse fra sygehus (Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2007; 7.4). København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering; 2007.
120. Møller AM, Kjellberg J, Pedersen T. Sundhedsøkonomisk analyse af rygestop før operation – baseret på et randomiseret studie. *Ugeskr Læger* 2006;168(10):1026-1030.

121. Olgiati P, Serretti A, Bigelli M, De Ronchi D, Bajo E. Is pharmacogenetic testing ready for antidepressant treatment? A Costeffectiveness simulation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(Supp. 3):S389.

122. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl. Pharpsychiatry* 1990; 24:73-88.

Bilag 1 Søgestrategi for Teknologi

Søgehistorik PubMed 29-03-2012

Søgning	Søgeudtryk	Resultat
#13	Search (#7) AND #10 Limits: Humans, English Sort by: Author	921
#12	Search (#7) AND #10	1 224
#11	Search (#8) AND #9 Limits: Humans, English Sort by: Author	1 783
#10	Search (#8) AND #9	2 424
#9	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6	596 733
#8	Search (#1) OR #2	131 152
#7	Search Effectiveness OR efficacy OR impact OR utility OR outcome OR response OR decision OR decision making OR prediction OR influence OR improvement OR management OR action OR feasibility	5 596 445
#6	Search phenotype\$ OR genotype\$	535 192
#5	Search pharmacogenetic\$	11 736
#4	Search cytochrome p-450 enzyme system	62 890
#3	Search Cytochrome P-450 CYP2D6 OR CYP2D6 OR Cytochrome P-450 CYP2C19 OR CYP2C19	6 361
#2	Search antipsychotic agents OR antipsychotic\$	120 263
#1	Search risperidone or olanzapine or thioridazine or perphenazine or fluphenazine or zuclopenthixol or haloperidol or chlorpromazine or clozapine or quetiapine or ziprasidone or flupentixol or flupenthixol or benperidol or levomepromazine or methotrimeprazine or pericyazine or periciazine or pimozide or promazine or sulphiride or trifluoperazine or amisulpride or aripiprazole or sertindole or zotepine	69 168

Søgehistorik EMBASE 29-03-2012

Søgning	Søgeudtryk	Resultat
#7	Search (#3) AND (#6)	1 000
#6	Search (#4) OR (#5)	11 074
#5	Search pharmacogenetic.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	4 372
#4	Search (cytochrome p-450 enzyme system or cytochrome p-450 cyp2d6 or cytochrome p-450 cyp2c19 or cyp2d6 or cyp2c19).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	7 071
#3	Search (#1) OR #2	130 761
#2	Search antipsychotics.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	15 828
#1	Search (risperidone or olanzapine or thioridazine or perphenazine or fluphenazine or zuclopenthixol or haloperidol or chlorpromazine or clozapine or quetiapine or ziprasidone or flupentixol or flupenthixol or benperidol or levomepromazine or methotrimeprazine or pericyazine or periciazine or pimozide or promazine or sulphiride or trifluoperazine or amisulpride or aripiprazole or sertindole or zotepine).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	126 279

Bilag 2 Metodebeskrivelse af metaanalyse

Formål

At undersøge hvorvidt en opdateret metaanalyse kan vise en hidtid ukendt sammenhæng mellem patientens genetisk prædikteret CYP2D6-metaboliseringssevne og hyppigheden af antipsykotikainducerede bevægelsesforstyrrelser.

Udvalg af studier

Følgende studier fra ovenstående litteratursøgning er inkluderet i metaanalysen

- 1) Kohortestudier, der undersøger effekten af den genetisk prædikterede CYP2D6-fænotype (PM, IM, EM på UM) på antipsykotikainducerede bevægelsesforstyrrelser.
- 2) Case-control studier, som undersøger hyppigheden af CYP2D6-genotyper hos patienter med eller uden antipsykotikainducerede bevægelsesforstyrrelser.

Ekstraktion af data

Effektområdet er antallet af personer med lægemiddelinducerede bevægelsesforstyrrelser (Tardiv dyskinesi (TD), akathisi, parkinsonisme (syndrom karakteriseret ved muskelstivhed, tremor, hypokinesi og balanceproblemer. Kan være en bivirkning til antipsykotisk behandling), og dystoni (syndrom af konstante ufrivillige muskelkontraktioner, der medfører unormale stillinger eller bevægelser), eller overordnet på ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)). I tilfælde af at et studie undersøger mere end et effektområde, er effektområdet med flest observationer registreret. Herudover er følgende data registreret i standardiseret form: Studiedesign, antal forsøgspersoner, etnicitet, CYP2D6-genotyper og alleler samt herudfra prædikterede fænotyper (metaboliseringsgrupper), antipsykotisk behandling (Bilag 4).

Datasyntese

CYP2D6 alleler er opdelt i funktionelle alleler (n, *1, and *2 i kaukasiske populationer), alleler med nedsat aktivitet (*10 and *2 i asiatiske populationer) og alleler med manglende funktion (*3, *4, *5, *6). På grund af forskelle i metaboliseringshastigheden/den fænotypiske udtryk af homocygote bærere af alleler med manglende funktion og homozygote bærere af alleler med nedsat funktion er disse to populationer, til forskel fra tidligere metaanalyser, hvor disse to grupper er poollet som PM'er (ref, ref) analyseret som adskilte metaboliseringsgrupper.

Effekten fra hvert studie er analyseret som odds ratio (OR) og 95 % sikkerhedsinterval. Den mulige heterogenitet mellem studierne er analyseret med en Q-test resulterende i I². Metaanalysen er i øvrigt udført i henhold til gældende PRISMA-guidelines (Preferred Reporting Items for systematic reviews and meta-analyses) (113). Analysen er udført i Review Manager (Version 5.1).

Bilag 3 Metodebeskrivelse af det randomiserede kontrollerede studie (RCT-studiet)

Formål

Studiedesign

Studiet er designet som et prospektivt blindet randomiseret parallelstudie med tre studierarme; to interventionsarme (studiearm 1 og 2) og én kontrolarm (studiearm 3). Patienterne følges i 12 måneder.

Studiepopulation

Studiepopulationen består af patienter (N=300) med en diagnose inden for det skizofrene spektrum (F2, ICD-10) og tilknytning til Distriktspsykiatrien i Region Hovedstaden, som ved studieinklusion ikke er CYP-testet; 240 normale omsættere og 60 ekstreme omsættere (PM eller UM for enten CYP2D6 eller CYP2C19).

Beregningen af studiepopulationens størrelse er baseret på at kunne foretage statistisk forsvarlige sammenligninger mellem de mindste subgrupper, det vil sige PMer/UMer for enten CYP2D6 eller CYP2C19 (20 versus 20). Hovedeffektparameteren i beregningen af materialestørrelsen er "tid til seponering af initial behandling". Ud fra litteraturen har vi skønnet den mindste relevante difference (miredif) til at være 45 dage og spredningen på denne parameter at være 39 (1). Med en type 1 fejl (fejl, hvor en sand nulhypotese forkastes) på 5 % og en type 2 fejl (fejl, hvor en falsk nulhypotese ikke forkastes) på 10 % beregnes n ud fra formlen: $n_1=n_2= 2(t_{2,\alpha}+t_{2,\beta})^2*SD^2/miredif^2=19,5$, det vil sige 20 patienter i hver arm.

Baseret på en forventet hyppighed af 10 % PMer/UMer for enten CYP2D6 eller CYP2C19, betyder dette at vi forventer at skulle screene 600 for at identificere 60 PMer/UMer og 540 EMer/IMer.

Rekruttering og randomisering

Efter informeret samtykke er patienterne CYP-testet. CYP-testen er gennemført på Research Institute, Psychiatric Centre Sct. Hans Hospital. Efter initial stratificering* i henhold til CYP2D6/CYP2C19 genotype/prædikeret CYP2D6/CYP2C19 fænotype er patienterne randomiseret til enten en af studiets tre arme (N=300) eller eksklusion (N=300). Formålet med stratificeringen er at sikre en ligelig fordeling af EM'ere, IM'ere og PM/UM'ere for CYP2D6 og CYP2C19 samt en ligelig fordeling af patienter i behandling med antipsykotika i depotformuleringer. Studiepersonale involveret i rekruttering og baseline undersøgelse er først informeret om patientens allokering efter afsluttet baseline-undersøgelse. Studiepersonale involveret i followup undersøgelser forbliver blindet under hele studiet.

Patientrekrutteringen fortsætter indtil 60 patienter med afvigende CYP-test (PM/UM for CYP2D6 eller PM for CYP2C19) er inkluderet (Figur 3).

Oplæring af personalet

Forud for opstart af studiet gennemgår personalet på de distriktspsykiatriske centre og relevante projektdeltagere et oplæringsprogram i bivirkningsregistrering ved hjælp af en forkortet udgave af UKU (114) (bivirkningsskala), systematisk udspørgen om symptomer med SAPS* (122) og brugen af udvalgte dele af interviewet til belysning af patientens opfattelse af den medicinske behandlings betydning, Rating of Medication

Influences (ROMI) (115, 116). Desuden modtog Distriktspsykiatriens lægefaglige personale en skriftlig vejledning om anvendelse og fortolkning af CYP-testresultater i henhold til gældende vejledning på Psykiatrisk Center Skt. Hans. I vejledningen oversættes den fundne genotype til det kliniske prædikat ”normal”, ”langsom”, og ”hurtig” omsætning af CYP2D6 eller CYP2C19 (der analyseres ikke for hurtig omsætning af CYP2C19). Afhængig af genotype lægges op til forskellige beslutningsalternativer beskrevet i en klinisk vejledning (Bilag 16, Bilag 17) og den behandlende læge blive bedt om at tage stilling til, hvorvidt testresultatet får umiddelbare behandlingsmæssige konsekvenser.

Intervention

I studiearm 1 udleveres CYP-test resultatet til den behandlende læge, således at den farmakologiske behandling kan justeres i henhold til CYP-testen. Afhængig af genotype lægges op til forskellige beslutningsalternativer beskrevet i en klinisk vejledning (Bilag 16, Bilag 17) (4, 15, 56). Den behandlende læge bliver bedt om at kvittere for modtagelsen af resultatet og tage stilling til, om testen skal få en umiddelbar behandlingsekvens. Der gives lejlighed for at justere behandlingen forud for registrering af effekt-målene.

Interventionen i studiearm 2 består i et intensiveret samarbejde mellem patient og kontaktperson med fokus på systematisk registrering af behandlingseffekt, bivirkninger og patientens opfattelse af den medicinske behandlings betydning (Bilag 7).

I studiearm 2 og 3 (kontrolarm) styres den farmakologiske/antipsykotiske behandling udelukkende klinisk, det vil sige i henhold til til effekt og bivirkninger, samt evt. lægemiddelkoncentrationsmålinger (kun hvis den behandlende læge finder det indiceret). Doseringen baseres således på den behandlende læges faglige vurdering. Kontakten mellem den behandlende læge og patient følger sædvanlig praksis i distriktspsykiatrien.

Blinding

Lægen, der styrer den farmakologiske behandling i henhold til CYP-testen, (Studiearm 1) er naturligvis oplyst om patientens genotype, mens lægen i studiearm 2 og kontrolarmen, er blindet med henblik på genotypen. Studiepersonalet, der gennemfører baseliner og follow-up undersøgelser af inkluderede patienter er blindet i forhold til hvilken studiearm, patienten er allokeret til samt patientens genotype. Det samme gælder studiepersonalet, der gennemfører statistiske analyser.

Effekt mål

Effektparametrene registreres til tiden nul og 12 måneder.

Primær effekt mål

- Tid til ophør af initial behandling, det vil sige dosisændring eller præparatskift af den antipsykotiske behandling (behandlingspersistens).

Sekundær effekt mål

- Antal præparat- og dosisskift (medikamentel antipsykotisk behandling)
- Hallucinationer og vrangforestillinger i henhold til Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (122). Bivirkninger i henhold til Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU)(117), som består af 48 bivirkninger opdelt i kategorierne psykiatriske, neurologiske, autonome and andre bivirkninger
- Compliance.

Statistiske analyser

Behandlingspersistensen er analyseret med en Kaplan-Meier analyse (time-to-event analyse). Overlevelseskurverne er sammenlignet mellem grupperne for at vurdere, om der er signifikant forskel på dem. Overlevelse er her udtrykt ved persistens, som er tid til seponering/ophør af initiale behandling.

Antal præparat- og dosisskift kan ikke approksimeres til en normalfordeling, og logaritme transformation betyder et ikke helt uvæsentligt tab af information, da 38 % af observationer for antal skift = 0. Data er derfor beskrevet med en negativ binomial fordeling (kaldes også en ventetids fordeling – hvilket har noget at gøre med, at man ser på tid til noget sker (her et skift)). Værdierne 7, 8 og 9 blev samlet i ét tal (da der var så få af hver i disse kategorier).

Hallucinationer og vrangforestillinger er analyseret for de globale scores på hallucinationer og vrangforestillinger. Disse scores har værdierne 0 til 5. Jo højere score, jo værre er symptomerne. Der er taget difference mellem follow-up og baseline. Hvis denne forskel er < 0 (baseline er højere end follow-up) får variabelen hall (eller del), værdien=1 (hvilket er en forbedring) og ellers værdien=0 (ingen forskel eller en forværring).

Hallucinationer og vrangforestillinger er analyseret ved en logistisk regression. Sansyndigheden er modelleret for at få en forbedring:hall (eller del) = 1.

Følgende forklarende variable indgår i analysen:

- Studiearm
- Ekstreme omsættere (PM eller UM for enten CYP2D6 eller CYP2C19)
- Behandling med lægemidler, der omsættes i CYP2D6
- Behandling med lægemidler, der omsættes i CYP2C19
- Køn
- Alder
- Sygdomsvarighed
- Bivirkninger ved baseline (standardiseret for køn).

To analyser er udført. Én med Proc Genmod, hvor alle forklarende variable, samt alle 2-faktor vekselvirkninger af de diskrete variable, er anvendt i startmodellen. Derefter er analysen gentaget, nu kun med hovedvirkningerne og med Proc Logistic. Grunden til, at der blev brugt to forskellige procedurer, er, at man får lidt forskelligt type output fra de to procedurer. Proc Logistic giver fx odds ratioer med konfidensinterval (men kun for hovedvirkninger, som ikke indgår i en vekselvirkning), mens Proc Genmod giver de sædvanlige parameter estimater og kontraster.

Bivirkningsdata er analyseret som summen af differencer fra followup – baseline af ”psykiske”, ”neurologiske”, ”autonome” og ”andre” bivirkninger i en almindelig lineær regressionsanalyse. Analysen blev udført med følgende forklarende variable, samt alle 2-faktor vekselvirkninger* af de diskrete variable:

- Studiearm
- Ekstreme omsættere (PM eller UM for enten CYP2D6 eller CYP2C19)
- Behandling med lægemidler, der omsættes i CYP2D6
- Behandling med lægemidler, der omsættes i CYP2C19
- Køn
- Opus
- Alder
- Sygdomsvarighed

- Baseline-delusions
- Baseline-hallucinationer.

Data for compliance data er delt i to grupper: compliant og delvis/non-compliant. Herefter kan de analyseres med logistisk regression.

Analysen er udført med følgende forklarende variable:

- Studiearm
- Ekstreme omsættere (PM eller UM for enten CYP2D6 eller CYP2C19)
- Behandling med lægemidler, der omsættes i CYP2D6
- Behandling med lægemidler, der omsættes i CYP2C19
- Køn
- Alder
- Sygdomsvarighed
- Baseline-delusions
- Baseline-hallucinations
- Bivirkninger ved baseline (standardiseret for køn).

Problemer omkring manglende værdier er håndteret på forskellige måder, hvorefter der er udført en sensitivitetanalyse for at se, om det har stor betydning, hvilken metode der er brugt.

Følgende analyser er udført:

- a. De manglende observationer får samme værdier som ved baseline (BOCF/LOCF) eller
- b. Analysen udføres uden dem, der manglede observationer
- c. Worst og best care scenarie sensitivitetanalyse, hvor dem med manglende værdier behandles i) som non-compliance (worst case scenarie) og ii) hvor dem med manglende værdier behandles som compliance (best case scenario).

Bilag 4 Skemaer over fundne studier til Teknologi

Oversigt over studier, der belyser sammenhængen mellem CYP2D6 polymorfisme og bivirkninger hos patienter i behandling med antipsykotika.

Studier inkluderet i metaanalysen:

Reference	Design	CYP2D6 alleles	Population	Antipsychotics	Outcome measure	Outcome
Andreassen 1997 (24)	Cohort 1) Prospect. cross-sect. 2) Retrospect. longitudinal (2-14 years)	*3,*4,*5, *6,*7	N=75 Caucasian Schizophrenia (ICD-9) 25 Cases (5PMs), 50 Controls (3PMs)	Any APD	1) ADRs: TD, Parkinson, Akathisia 2) ADRs: TD	1) NS (Stated) 2) PM vs. EM: NS: OR =3.85 [95% CI: 0.80, 18.53] [C], IM vs. EM: NS: OR = 0.95 [95% CI: 0.32, 2.84] [C]
Armstrong 1997 (25)	Cohort Retrospect. Longitudinal (duration NR)	*3,*4, *5	N=76 Caucasian Schizophrenia (DSM-IIIIR) 43 EMs, 28 IMs, 5 PMs	NR	ADRs: TD (AIMS)	PM vs. EM: NS: OR = 5.56 [95% CI: 0.57, 53.97] [C] IM vs. EM: NS: OR =1.20 [95% CI: 0.46, 3.14] [C]
Brockmüller 2002 (26)	Cohort study Prospect. Bayesian approach Longitudinal (28 days)	*2, *3, *4, ..., *15, *17 duplications	N=175 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Germany) Schizophrenia (N=114), schizoaffective psychosis (N=40), other diagnoses (N=21) (ICD-10): Inpatients 106 EMs, 56 IMs, 2 UMs, 5 PMs	Haloperidol (both decanoate and non depot preparations)	ADRs: EPS scale Efficacy : (PANNS) Kinetics: trough conc. on day 3, 14 and 28 after admission, modelled concentration curves based on Bayesian approach	EPS: PM vs. EM: p=0.02: OR =21.67 [95% CI: 2.32, 202.34] No significant difference in changes in psychotic symptoms (between day 14 and 3) between genotype groups.
Ellingrod (1) 2002 (27)	Cohort Prospect. Cross-sect.	*3,*4	N=37 Ethnicity NR Schizophrenia (DSM-IV) 11 EMs, 26 IMs, 0 PMs	Any FGA (mostly haloperidol)	ADRs: TD (AIMS)	IM vs. EM: NS: OR = 3.14 [95% CI: 0.71, 13.96] [C]
Fu 2006 (28)	1) Cohort element 2) Case control element Prospect. Cross-sect.	*10	N=159 Asians Schizophrenia (DMS IV) 82 Cases (15 CC, 30 CT, 37 TT), 77 Controls (20 CC, 34 CT, 23 TT)	Any FGA	ADRs: TD (AIMS)	1) Cohort: IM vs. EM: NS: OR = 2.14 [95% CI: 0.92, 5.01] [C] 2) Case-control: Association between TD and allele frequency (p = 0.038) [5]

Reference	Design	CYP2D6 alleles	Population	Antipsychotics	Outcome measure	Outcome
Inada 2003 (29)	Cohort Prospect Cross sect.	*2,*3,*4, *10,*12	1) N= 309 genotyped for CYP2D6*2,*3,*4 234 (*1/*1), 68 (*1/*2), 7 (*2/*2) 2) N=214 genotyped for CYP2D6*10,*12 78 (*1/*1), 97 (*1/*10), 39 (*10/*10) Asian Schizophrenia (DSM-IIIIR)	Any APD > 6 month before inclusion	ADRs: TD (AIMS), EPS (DISS)	1) IM(4) vs. EM: NS: OR = 6.70 [95% CI: 1.26, 35.65] [C] 2) IM (10) vs. EM: NS: OR= 1.33 [95% CI: 0.54, 3.31] [C]
Jaanson 2002 (30)	Cohort study Prospect. Longitudinal (8 weeks)	*3,*4	N=52 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Estonia) Schizophrenia or Schizoaffective disorder (ICD-10) Outpatients (35 EMs, 13, IMs, 4 PMs)	Zuclopenthixol (only decanotate)	ADRs: PS (ESRS), TD (AIMS) Kinetics: SS-conc.	ADRs: PM vs. EM: NS: OR = 6.80 [95% CI: 0.34, 136.02] [C] IM vs. EM: NS: OR = 1.20 [95% CI: 0.33, 4.41] [C] Kinetics: Higher median C/D-ratio in PM and IM vs. EM (p<0.03 and 0,014).
Kapitany 1998 (31)	Cohort Prospect. Cross sect.	*3,*4,*5	N= 44 Caucasian (28 EMs, 16 IMs) Chronic course of Schizophrenia (DSM IV) Outpatients	Any APD (FGA?)	ADRs: Persistent TD (TARDS)	IM vs. EM: p = 0.024 (S) OR = 5.00 [95% CI: 1.16, 21.50] [C]
Lam 2001 (32)	1) Cohort 2) Case control Matched gender and age Prospect. Cross-sect.	*10	N=76 Asian (Chinese) Schizophrenia DSM-IV Inpatients 38 cases, 38 controls	NR	ADRs: TD (AIMS, Schooler and Kane criteria), parkinsonism (SAS)	1) Cohort: IM vs. EM: NS: OR = 1.24 [95% CI: 0.50, 3.04] 2) Case-control: No differences in mean BPRS between TD and non-TD patients (p=0.74)
Liou 2004 (33)	Cohort Prospect Cross-sect.	188 C/T polymorphism (*10)	N = 216 Asian (Taiwan) Schizophrenia (DSM-IV) (48 CC, 81 CT, 87 TT)	Any APD	ADRs: TD (RDC/Schooler and Kane criteria)	IM vs. EM: NS: OR = 0.63 [95% CI: 0.31, 1.28]
Lohmann 2003 (34)	1) Cohort 2) Case control Retrospect. Longitudinal	*3,*4,*5, *6 duplications	N=109 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Germany) Schizophrenia DSM-IV Inpatients 50 cases, 59 controls	Any APD (long time treatment)	ADRs: TD (TDRS)	1) PM vs. EM: NS: OR = 1.59 [95% CI: 0.03, 86.03] [C] IM vs. EM: NS: OR = 0.94 [95% CI: 0.41, 2.16] [C]

Reference	Design	CYP2D6 alleles	Population	Antipsychotics	Outcome measure	Outcome
Nikoloff 2002 (35)	Cohort element Case control element Prospect. Longitudinal (3 month)	*2,*,*1, *14,*18,*19,*25,*26, *31	N=202 Asians Schizophrenia (DSM-IV) 110 cases with TD (20 (WT/WT), 57 (WT/DF), 7 (WT/LF), 24 (DF/DF), 2 (DF/LF)) 92 controls without TD (23(WT/WT), 45 (WT/DF), 21 (DF/DF),2 (DF/LF))	Any FGA unchanged total CPZEq ≥3 month before inclusion	ADRs, TD (AIMS)	Cohort: IM vs. EM: NS: OR =1.31 [95% CI: 0.57, 3.04] [C] Case-control: No association between TD and allele frequencies
Ohmori (1) 1998 (36)	Cohort Prospect. Cross sect.	*3,*4,*9,*10	N=99 Asian (Japan) Schizophrenia (DSM-IV) 26 (*1/*1), 43 (*1/*10), and 30 (*10/*10)	Any APD (mostly haloperidol)	ADRs: TD (AIMS)	ADRs: IM vs. EM: NS:OR = 3.18 [95% CI: 0.87, 11.67] [C] Significant association between genotype and AIMS score) (p= 0.02) (S).
Ohmori(2) 1999 (37)	Cohort Prospect. Cross sect.	*2	N=99 Asian (Japan) Schizophrenia (DSM-IV) 26 (*1/*1), 43 (*1/*10), and 30 (*10/*10)	Any APD (mostly haloperidol)	ADRs: TD (AIMS)	ADRs: IM vs. EM: NS: OR = 0.54 [95% CI: 0.06, 4.98] [C]
Plesnicar 2006 (38)	Cohort Prospect. Cross sect.	*2,*,*6, *8,**,*12, *14,*15	N=131 Caucasians Schizophrenia or schizoaffective disorder (DSM-IV) Outpatients 6 PMs, 125 non PMs	Haloperidol, Zuclophenxio, fluphenazine or risperidon (maintenance therapy)	Efficacy: (PANNs) ADRs: EPS (Parkinsonism (SAS)), (TD (AIMS)), (akathisia (BAS))	Efficacy: PM vs. EM/IM/UM: NS EPS: PM vs. EM/IM/UM: NS: OR =1.19 [95% CI: 0.21, 6.78] [C]
Scordo 2000 (39)	Cohort Prospect Cross sect.	*3,*4,*5, *6 duplications	N=119 Caucasian Schizophrenia (DSM-IV) (32 EMs, 21 IMs, 3 UMIs, 0 PMs)	Any APD, ≥ one CYP2D6 dependent AP	ADRs: TD (AIMS), parkinsonism (SAS)	PM vs. EM: NS: OR = 8.73 [95% CI: 0.45, 168.71] [C] IM vs. EM: NS: OR = 1.06 [95% CI: 0.49, 2.28] [C]
Topic 2000 (40)	Case control Retrospect. Cross-sect.	*3,*4,*5,*6,*7,*8	N=64 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Croatia) Schizophrenia (ICD 10) 27 cases (12 EMs, 10 IMs, 5 PMs) , 37 controls (26 EMs, 10 IMs, 1 PMs)	Haloperidol, clozapin, or thioridazine (> 5 years before inclusion)	ADRs: EPS (SAS, Leo's criteria)	PM vs. EM: p = 0.029, OR =10.83 [95% CI: 1.14, 103.13] [C] IM vs. EM: NS: OR = 2.17 [95% CI: 0.71, 6.59] [C]

Studier ekskluderet fra metaanalysen:

Reference	Design	CYP2D6 alleles	Population	Antipsychotics	Outcome measure	Outcome	Reason for exclusion from meta-analysis
Arthur 1995 (41)	Case series Retrospect. Cross-sect.	*3,*4	N = 16 Schizophrenia DSM-III-R Patients selected with TD, no controls (8 EMs, 7 IMs, 1 PM)	Any APD	TD (AIMS, Schooler and Kane criteria)	NS: No overrepresentation of PMs	No controls.
Ellingrod 2002 (42)	Cohort Prospect. Longitudinal (11.6-15.7 month)	*3,*4	N=11 Caucasian Schizophrenia (DMS-IIIR and DSM-IV) (6 EMs, 5 IMs, 0 PMs)	Olanzapine	ADRs: Weight, BMI	BMI gain in IMs vs. EMs (p<0.001) (Stated)	Continuous data.
Kakihara 2005 (43)	Cohort Prospect. Longitudinal (2 weeks)	*5, *10	N=41 Asian Schizophrenia, Schizoaffective disorder or brief psychotic disorder (DSM-IV) 16 (*1/*1), 2 (*5/*1), 9 (*10/*10)	Risperidon (+/- comedication)	ADRs: EPS (SAS) Efficacy: Improvement (%) (PANNS) Kinetics: Plasma conc., MR	No differences (NS) between genotype groups regarding kinetics, efficacy and ADRs	Continuous data.
Kobylecki 2009 (44)	Matched Case control, Retrospect. Longitudinal (duration NR)	*3,*4,*5,*6 duplications	N=54 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Denmark) Schizophrenic spectrum (F2) (ICD-10) (18 EMs, 18 IMs and 18 PMs)	Any APD	ADRs: EPS/TD, weight gain, sedation, Noncompliance, Suicidal behaviour	Higher EPS frequency in PMs vs. IMs and EMs (p<0.001)	Possible selection bias of PMs.
Lane 2006 (45)	Cohort Prospect. Longitudinal (6 weeks)	188 C/T polymorphism (*10)	N=123 Asian (Chinese) Acute Schizophrenia DSM-IV inpatients	Risperidon for 42 days (mono therapy)	ADRs: Weight gain	CYP2D6 188 C/T polymorphism significantly associated with weight gain.	Outcome presented as regression coefficient.
Mihara 2002 (46)	Observational cohort, no control Retrospect. Cross sect.	*3, *4, *5, *10	N=9 Asians Schizophrenia (DSM-IV) with TD 3 (*1/*1), 3 (*1/*10), 3 (*10/*10)	Haloperidol (n=8, +/- comedication) Risperidon (n=1) (≥6 month)	ADRs, TD (AIMS)	No genotype is overrepresented in this population	No controls.

Reference	Design	CYP2D6 alleles	Population	Antipsychotics	Outcome measure	Outcome	Reason for exclusion from meta-analysis
Panagiotidis 2007 (47)	Cohort Prospect. Cross sect.	*3, *4, *5 duplication	N=26 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Sweden) Schizophrenia and schizoaffective disorder (DSM-IV) Outpatients (1 PM, 8 IMs, 16 EMs and 1 UM)	Haloperidol deca-noate (maintenance monotherapy)	ADRs: EPS (ESRS) Efficacy (PANNS) Kinetics: Peak and trough SS-conc.	ADRs: EM vs IM: EPS: NS (p=0.24) PANNS: EM vs. IM: NS: (p=0.63)	Continuous data.
Thanacoody 2007 (48)	Cohort Prospect Cross sect.	*2,*,*6, *8,*,*12, 14,*15	N=97 Caucasians Diagnosis NR (9PMs, 31 IMs, 51 EMs)	thioridazine (+/- comidication)	ADR: QTc intervals Kinetic: Conc./dose, metabolic ratios	Thioridazine concentration higher (p=0.03) and, QTc intervals longer (p=0.016) in PMs.	Continuous data.
Tiwari 2005 (49)	Cohort Retrospect Cross sect.	*4	N=96 Ethnicity NR, assumed Caucasian (India) Schizophrenia (DSM-IV)	Any APD	ADRs: TD (AIMS)	No association of CYP2D6*4 allele and TD was found (p=0.935).	Continuous data.

Oversigt over studier, der belyser sammenhængen mellem CYP2D6 polymorfisme og behandlingseffekt hos patienter i behandling med antipsykotika.

Reference	Design	CYP2D6 alleles	Population	Antipsychotics	Outcome measure	Outcome
Aitchison 1999 (52)	1) Case control 2) Cohort Retrospective Longitudinal (1-5 years)	*3, *4, *5 duplications	N=308 Caucasian Schizophrenia or schizoaffective (DSM-III-R) 287 EMs, 16 PMs, 5 UMs 235 cases (2UMs), 73 controls (3UMs)	Cases: Clozapine Controls: Any FGA	Efficacy: treatment-resistance	2) UM vs. EM: NS: OR = 0.20 [95% CI: 0.03, 1.24] [C]
Arranz 1995 (53)	Cohort Retrospective Longitudinal (minimal 2 month)	*3, *4	N =123 Caucasian Schizophrenia (DSM-III-R) 77 EMs, 38 IMs, 8 PMs	Clozapine	Efficacy. (GAS)	PM vs. EM/IM: NS: R =1.74 [95 % CI 0.31-9.80] (S)
Brockmüller 2002 (26)	Cohort study Prospective Bayesian approach Longitudinal (28 days)	*2, *3, *4, ..., *15, *17 duplications	N=175 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Germany) Schizophrenia (N=114), schizoaffective psychosis (N=40), other diagnoses (N=21) (ICD-10): Inpatients 106 EMs, 56 IMs, 2 UMs, 5 PMs	Haloperidol (both decanoate and non depot preparations)	ADRs: EPS scale Efficacy: (PANNS) Kinetics: trough conc. on day 3, 14 and 28 after admission, Modeled concentration curves based on Bayesian approach	EPS: PM vs. EM: p=0.02: OR =21.67 [95% CI: 2.32, 202.34] No significant difference in changes in psychotic symptoms (between day 14 and 3) between genotype groups.
Kakihara 2005 (43)	Cohort Prospective Longitudinal (2 weeks)	*5, *10	N=41 Asian Schizophrenia, Schizoaffective disorder or brief psychotic disorder (DSM-IV) 16 (*1/*1), 2 (*5/*1), 9 (*10/*10)	Risperidon (+/- comedication)	ADRs: EPS (SAS) Efficacy: Improvement (%) (PANNS) Kinetics: Plasma conc., MR	No differences (NS) between genotype groups regarding kinetics, efficacy and ADRs Excluded from meta-analysis: Continuous data

Reference	Design	CYP2D6 alleles	Population	Antipsychotics	Outcome measure	Outcome
Kohlrausch 2008 (54)	Cohort Retrospective Longitudinal (12-24 weeks)	*2,*,*,*,*6,*9,*10,*15, *17,*35,*40,*41 duplications	N=183 Caucasian (7 PMs, 15 IMs, 152 EMs, 9 UMs)	Any FGA (mostly haloperidol and chlorpromazine)	Efficacy: Treatment-refrac- tory	PM vs. EM: NS: OR = 0.73 [95% CI: 0.14, 3.87][C]
Panagiotidis 2007 (47)	Cohort Prospective Cross sectional	*3,*4,*5 duplication	N=26 Ethnicity NR, assumed Caucasian (Sweden) Schizophrenia and schizoaffective disorder (DSM-IV) Outpatients (1 PM, 8 IMs, 16 EMs and 1 UM)	Haloperidol deca- noate (maintenance mo- notherapy)	ADRs: EPS (ESRS) Efficacy (PANNS) Kinetics: Peak and trough SS-conc.	ADRs: EM vs. IM: EPS: NS (p=0.24) PANNS: EM vs. IM: NS: (p=0.63) Excluded from meta-analysis: Conti- nuous data.
Plesnicar 2006 (38)	Cohort Prospective Cross sectional	*2,*,*,*,*6,*8, *12,*14,*15	N=131 Caucasians Schizophrenia or schizoa- ffective disorder (DSM-IV) Outpatients (6 PMs, 125 non PMs)	Haloperidol, zuclophenixol, fluphenazine or risperidon (maintenance therapy)	Efficacy: (PANNS) ADRs: EPS (Parkinsonism (SAS)), (TD (AIMS)), (akathisia (BAS))	Efficacy: PM vs. EM/IM/UM: NS EPS: PM vs. EM/IM/UM: NS: OR =1.19 [95% CI: 0.21, 6.78] [C]
Riedel 2005 (55)	Cohort Prospective Longitudinal (6 weeks)	*4,*6,*14	N=51 Ethnicity not reported, assumed Caucasian (Germany) chizophrenia (DSM-IV) (45 EMs, 6 IMs, 0 PMs)	Risperidon	Efficacy: Treatment response, e.g. improve >30% (PANNS) Kinetics: Plasma conc., MR	Efficacy: IMs vs. EMs: NS Kinetics: IMs vs. EMs: NS Excluded from meta-analysis: Conti- nuous data.

ADRs = Adverse drug reactions

BPRS= Brief Psychiatric Rating Scale

DISS = Drug induced extrapyramidal symptom Score

ESRS= Extra pyramidal symptoms rating scale

IM=Intermediate metabolizer

MR=Metabolic Ratio

SADS= Schedule for affective Disorders and Schizophrenia

[S]=Stated in manuscript

UM= Ultra rapid metabolizer

AIMS = abnormal involuntary movement scale

[C]= Calculated by reviewer (G) using Review Manager 5.1,

EM=Extensive metabolizer

FGA=First Ggeneration antipsychotics

NS=Non significant

PANNS=Positive and negative syndrome scale

TD = Tardive dyskinesia

SAS=Simpson and Angus

BAS= Barnes akathisia scale

CGI= Clinical Global Impression Scale

EPS= Extra pyramidal side effects

GAS = Global Assessment Scale

NR=Not reported

PM = Poor metabolizer

TDRS=Tardive dyskinesia rating scale

SS=steady state

¹Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

Bilag 5 PM'ere versus EM'ere metaanalysetabel

	PM	PM	EM	EM	Vægt	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Note
	(bivirkninger)	(total)	(bivirkninger)	(total)			
C Andreassen (Nor)(TD) 1997	5	8	13	43	17.4%	3.85 [0.80, 18.53]	
C Armstrong 1997	4	5	18	43	8.5%	5.56 [0.57, 53.96]	
C Brochm (GER)(EPS) 2002	4	5	24	154	3.4%	21.67 [2.32, 202.34]	EM'ere og IM'ere er poollet i kontrolgruppen. Dette betyder, at studiet bidrager med et konservativt estimat. Selvom studiet fjernes fra analysen forbliver det samlede resultatet højsignifikant.
C Jaanson (Est)(EPS) 2002	4	4	20	35	5.7%	6.80 [0.34, 136.04]	
C Lohmann (GER) (TD) 2003	4	7	31	68	28.3%	1.59 [0.33, 7.66]	
C Plesnicar (Slo) (EPS) 2006	2	6	36	125	25.0%	1.24 [0.22, 7.05]	
C Scorda (Swe) (EPS) 2000	4	4	33	65	5.4%	8.73 [0.45, 168.72]	
C Topic (Cro) (EPS) 2000	5	6	12	38	6.2%	10.83 [1.14, 103.13]	
Total (95% CI)		45		571	100.0%	4.18 [2.14, 8.16]	
Total events	32		187				
Heterogeneity: Chi ² = 6.51, df = 7 (P = 0.48); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 4.19 (P < 0.0001)							

C: Caucasian, A: asian, TD: tardive dyskinesia, PM: poor metabolizer, EM: extensive metabolizer, M-H: Mantel-Haenszel, CI: confidence interval, EPS: extrapyramidal side effects

Bilag 6 IM'ere versus EM'ere metaanalysetabel

	IM bivirkninger	IM total	EM bivirkninger	EM total	Vægt	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Note
A Fu (Chi;2) (TD) 2006	37	60	15	35	6.9%	2.14 [0.92, 5.01]	
A Inada(Jap;10)(TD+EPS) 2003	10	31	20	76	7.4%	1.33 [0.54, 3.31]	
A Lam (Chi;10) (TD) 2001	19	36	19	40	8.1%	1.24 [0.50, 3.04]	IM (heterozygot*10 mutation) er inkluderet i EM gruppen
A Liou (Tai)(TD) 2004	39	87	27	48	18.2%	0.63 [0.31, 1.29]	
A Nikoloff (Kor)(TD) 2002	31	53	20	43	8.7%	1.62 [0.72, 3.65]	Her er tallene korregeret i forhold til tidligere analyse ved, at vi har inkluderet wt/loss som IM sammen med decreased function/decreased function.
A Ohmo (Jap;10)(TD) 1998	11	30	4	26	2.6%	3.18 [0.87, 11.67]	
C Andreassen (Nor)(TD) 1997	7	24	13	43	6.3%	0.95 [0.32, 2.84]	
C Armstrong 1997	13	28	18	43	7.2%	1.20 [0.46, 3.14]	
C Ellingrod (USA) (TD) 2002	12	26	3	11	2.2%	2.29 [0.49, 10.61]	
C Jaanson (Est)(EPS) 2002	8	13	20	35	3.9%	1.20 [0.33, 4.41]	
C Kapitany (A) (TD) 1998	13	16	13	28	1.7%	5.00 [1.16, 21.50]	
C Lohmann (GER) (TD) 2003	15	34	31	68	10.9%	0.94 [0.41, 2.16]	UMerne er i dette studie formentligt inkluderet i EM gruppen (funktionelle alleler > eller = 2)
C Scorda (Swe) (EPS) 2000	23	44	33	65	12.1%	1.06 [0.49, 2.28]	
C Topic (Cro) (EPS) 2000	10	20	12	38	3.9%	2.17 [0.71, 6.59]	Antal personer udtrukket af opgivne frekvenser, som ved omregning ikke giver hele tal
Total (95% CI)		502		599	100.0%	1.33 [1.03, 1.71]	
Total events	248		248				
Heterogeneity: Chi ² = 13.24, df = 13 (P = 0.43); I ² = 2%							
Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)							

C: Caucasian, A: asian, TD: tardive dyskinesia, PM: poor metabolizer, EM: extensive metabolizer, M-H: Mantel-Haenszel, CI: confidence interval, EPS: extrapyramidal side effects

Bilag 7 Manual til kontaktperson

Forskning
Region Hovedstadens Psykiatri
Psykiatrisk Center Bispebjerg

Manual til kontaktperson

Intensiveret fokus på regelmæssig undersøgelse af patientens medikamentelle behandling

Patient (label) _____

Dato _____

Center _____

Kontaktperson (undersøger) _____

Til intensiveret fokus på en regelmæssig og fyldestgørende registrering af bivirkninger og behandlingseffekt under inddragelse af patientens opfattelse af behandlingen samt konsekvent opfølgning.

Interviewguide:

Få viden til samarbejdet mellem kontaktperson og patient med afsæt i patientens opfattelse af den medicinske behandling, oplevede bivirkninger samt positive symptomer.

Tekst i interviewguide markeret med kursiv læses højt for patienten.

Alle spørgsmål er nummereret.

Vurdering (ratings) af spørgsmål markeres med en ring "O" omkring tal/bogstav.

For at invitere patienten til et samarbejde indledes interviewet med tre åbne spørgsmål. Formålet er at vise interesse for og få viden om patientens oplevelse af den medicinske behandling i dagligdagen samt at få kendskab til patientens rutiner og håndtering af behandlingen.

1. "Prøv at beskrive hvad det betyder for dig at skulle tage medicin (hver dag)?"
 - Undersøg besvarelsen med spørgsmål som:
 - "hvad mener du med...(patientens ord)..." eller
 - "prøv at beskrive en konkret situation, hvor det var sådan (som du beskriver) for dig", "– hvor det betød noget for dig at tage din medicin?"
2. "Beskriv hvornår og i hvilke sammenhænge du tager din medicin?"
 - Spørg evt. konkret med:
 - "Prøv at beskrive hvornår på dagen du tager din medicin".
 - Spørg ind til konkrete detaljer såsom bestemte situationer (måltider, på badeværelset, inden sengetid ect.)
 - "prøv at beskrive, hvornår du tog din medicin i går", "hvad foretog du dig inden, under og efter".
3. "Ud fra din erfaring med at tage medicin, hvad betyder så noget for, om du får taget din medicin (regelmæssigt/uregelmæssigt evt. hver dag)?"
 - "Er der noget særligt eller nogen, der hjælper til at du får taget din medicin?"

Undersøg hvorvidt patienten gør en særlig indsats for at tage medicin.

- "gør du noget særligt for (at huske) at tage din medicin" (har sat alarmen på mobiltelefonen, en person minder mig om det ect.)

Herefter fortsætter samtalen med strukturerede interview omkring patientens holdning, bivirkninger og symptomer.

Interviewskemaerne er opdelt i spalter, hvor første spalte er beskrevet påvirkninger/symptomer (information til kontaktperson). Anden spalte er det spørgsmål, som stilles til patienten og tredje/fjerde spalte er vurderingen/ratingen af svaret.

Undersøgelse af patientens holdning til medicinens betydning (Udvalgte items fra ROMI – Rating of Medication Influences Scale)

Læs tekst med kursiv for din patient

Årsager til compliance

"Nu vil jeg læse nogle grunde til, at andre gerne tager deres medicin, op for dig. Fortæl mig venligst om nogle af disse grunde har haft betydning for din motivation til at tage medicinen den seneste måned?"

"Tager du din medicin fordi"

Påvirkning	Spørgsmål	Rating af indflydelse
1. Oplevet gavnlige virkning	"Den får dig til at føle dig bedre tilpas?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
2. Forebygge tilbagefald	"Du mener, at medicinen forhindrer sygdom eller symptomer i at komme igen"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
3. Frygt for rehospitalisering	"Er du bange for at blive indlagt igen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
4. Positivt forhold til behandler/kontaktperson	"Forholdet til din læge/kontaktperson påvirker dig?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
5. Positivt familieforhold	"Nogen i din familie eller en ven mener du skal tage medicinen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
6. Tvang eller pres	"Du presses eller tvinges til at tage medicinen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates

Årsager til non-compliance

"Selv om du tager din medicin, kan der være tidspunkter, hvor du er tøvende eller ønsker at du ikke behøvede at tage den. Hvad er hovedgrunden til, at du var tøvende overfor eller ønskede at du ikke behøvede at tage medicinen den sidste måned?"

"Nu vil jeg fortælle dig nogle årsager til at andre mennesker kan være i tvivl om de skal tage deres medicin. Fortæl mig venligst, om nogle af disse grunde gælder for dig?"

"Er du ikke meget for at tage din medicin fordi"

Påvirkning	Spørgsmål	Rating af indflydelse
7. Ingen oplevet gavnlige virkning	"Den får dig ikke til at føle dig bedre tilpas?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
8. Medicin unødvendig aktuelt	"Du mener ikke at du har brug for medicinen i øjeblikket?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates

Påvirkning	Spørgsmål	Rating af indflydelse
9. Fornægten af sygdom	"Du mener ikke at du har en psykisk sygdom?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
10. Ønsker genindlæggelse	"Du føler dig bedre tilpas på hospitalet?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
11. Negativt forhold til behandler/kontaktperson	"Dit dårlige forhold til din læge/kontaktperson?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
12. Praktiserende læge er imod medicinen	"Din praktiserende læge mener ikke du skal tage medicinen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
13. Familien/venner er imod medicinen	"En person hvis mening er vigtig for dig er imod at du tager medicinen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
14. Behandlingsadgangsproblemer	"Det er besværligt at komme til aftaler og/eller skaffe medicinen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
15. Økonomiske problemer	"Du har ikke råd til medicinen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
16. Flovhed/stigma over sygdom/medicin	"Du er flov over at tage medicinen?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
17. Misbrug	"Du vil hellere tage stoffer eller alkohol?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates
18. Generet af bivirkninger	"Medicinens bivirkninger er for generende for dig?"	0 – Ingen 1 – Mild 2 – Stærk 3 – Kan ikke rates

Undersøgelse af bivirkninger (Udvalgte items fra UKU)

Spørg til symptomer oplevet inden for de seneste 3 dage, som skyldes medicin.

Symptom	Spørgsmål	Rating af sværhedsgrad	Årsagssammenhæng Skyldes bivirkning medicin?
19. Asteni, træthed og øget trætharhed	"Føler du træthed, eller bliver du måske udtrættet, eller må du ofte hvile dig for at overkomme at fortsætte det, du er i gang med?"	0 – Slet ikke 1 – Lidt mere end sædvanligt 2 – Mere end sædvanligt 3 – Meget mere end sædvanligt	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
20. Søvn	"Føler du dig mere søvngig end sædvanligt, eller har du svært ved at holde dig vågen i løbet af dagen?"	0 – Slet ikke 1 – Lidt mere end sædvanligt 2 – Mere end sædvanligt 3 – Meget mere end sædvanligt	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
21. Øget søvnlængde	"Sover du mere, længere eller tungere end sædvanligt?"	0 – Slet ikke 1 – Lidt mere end sædvanligt 2 – Mere end sædvanligt 3 – Meget mere end sædvanligt	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
22. Rigiditet	"Har du problemer i form af stivhed i musklerne, når du hviler eller bevæger dig?"	0 – Slet ikke 1 – Let, lejlighedsvis 2 – Moderat, ja bestemt 3 – Svært, hyppigt forekommende	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
23. Tremor	"Har du flere problemer end sædvanligt i form af rysten på hænderne, fødderne eller i øvrigt?"	0 – Slet ikke 1 – Af og til 2 – Ofte 3 – Næsten hele tiden	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
24. Akatasi	"Har du bemærket et øget behov for at være i bevægelse, vandre omkring eller har du svært ved at sidde eller stå stille?"	0 – Slet ikke 1 – Vil gerne bevæge mig omkring, men kan godt sidde og stå stille 2 – Må tvinge mig til at sidde eller stå stille 3 – Må op og gå hele tiden	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
25. Øget spytksekretion	"Har du problemer i form af øget spytksekretion?"	0 – Slet ikke 1 – Øget, men udgør intet problem 2 – Må ofte spytte 3 – Mange problemer, må tørre mig om munden, hovedpuden bliver våd i løbet af natten	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
26. Nedsat spytksekretion	"Har du problemer i form af mundtørhed?"	0 – Slet ikke 1 – Noget mere end sædvanligt 2 – Mere end sædvanligt 3 – Meget mere end sædvanligt	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
27. Orthostatisk Svimmelhed	"Har du problemer i form af svimmelhed eller besvimmelstilfælde, eller sortner det for øjnene af dig, når du rejser dig op fra liggende stilling?"	0 – Slet ikke 1 – Undertiden, men kan stå oprejst uden problemer 2 – Må sidde en stund og rejse mig langsomt 3 – Har svært ved at stå oprejst p.g.a. svimmelhed	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt

Symptom	Spørgsmål	Rating af sværhedsgrad	Årsagssammenhæng Skyldes bivirkning medicin?
28. Vægtøgning	"Er du steget i vægt inden for de seneste måneder?"	0 – Nej, slet ikke 1 – Øget 1-2 kg 2 – Øget 3-4 kg 3 – Øget mere end 4 kg	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
29. Kun kvinder – Blødningsforstyrrelser, amenoré	"Har du haft mindre blødning end sædvanligt ved sidste menstruation?"	0 – Slet ikke 1 – Noget mindre end sædvanligt 2 – Mindre end sædvanligt 3 – Menstruationen udeblev	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
30. Galaktoré	"Har du bemærket, om der kommer mælk fra brysterne?"	0 – Slet ikke 1 – Ganske lidt 2 – Ja, men ikke særligt generende 3 – Meget, pletter undertøjet	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
31. Nedsat Seksuellyst	"Har du bemærket en nedsat seksuel interesse eller seksuel lyst?"	0 – Slet ikke 1 – Noget mere end sædvanligt 2 – Mere end sædvanligt Meget mere end sædvanligt	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt
32. Seksuelle Bivirkninger	"Har du problemer med seksuelle bivirkninger?"	0 – Slet ikke 1 – Noget mere end sædvanligt 2 – Mere end sædvanligt Meget mere end sædvanligt	U – Usandsynligt T – Tvivlsomt S – Sandsynligt

Undersøgelse af positive symptomer (udvalgte items fra SAPS)

Hallucinationer ¹⁸	Spørgsmål	Rating
33. Hørehallucinationer Hører stemmer, støj, lyde, musik. Stemmer rates kun her hvis de ikke er kommenterende eller konverserende.	"Har du hørt stemmer eller andre lyde som ikke var der i virkeligheden?" "Hvad hørte du?"	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: lyde eller enkelte ord, lejlighedsvist 3 – Moderat: Stemmer tydelige mindst ugentligt 4 – Markant: Stemmer optræder hyppigt 5 – Alvorligt: Stemmer optræder næsten hver dag
34. Kommenterende Stemmer Stemmer der kommenterer patientens opførsel eller tanker	"Har du hørt stemmer der kommenterede hvad du gjorde eller tænkte?" "Hvad sagde de?"	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Har optrådt en eller to gange 3 – Moderat: Optræder mindst ugentligt 4 – Markant: Optræder hyppigt 5 – Alvorligt: Optræder næsten dagligt
35. Konverserende stemmer. To eller flere stemmer der taler med hinanden, for det meste om patienten	"Har du hørt to eller flere stemmer, der talte med hinanden?" "Hvad sagde de?"	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Har optrådt en eller to gange 3 – Moderat: Optræder mindst ugentligt 4 – Markant: Optræder hyppigt 5 – Alvorligt: Optræder næsten dagligt

¹⁸ Hallucinationer under indsovning, opvågning eller ruspåvirkning rates ikke. Bed altid om detaljeret beskrivelse

Undersøgelse af positive symptomer (udvalgte items fra SAPS)

Hallucinationer¹⁸	Spørgsmål	Rating
36. Somatiske eller taktile Hallucinationer Mærkelige fysiske oplevelser, brændende fornemmelser, snurren, berøring, ændringer af kroppen	<i>"Har du mærket brændende eller snurrende fornemmelser, berøring – eller har du oplevet at din krop ændrede sig i form eller størrelse?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Har optrådt en eller to gange 3 – Moderat: Optræder mindst ugentligt 4 – Markant: Optræder hyppigt 5 – Alvorligt: Optræder næsten dagligt
37. Lugthallucinationer Usædvanlig lugtoplevelse (ikke kun forestillinger om lugt), oftest ubehagelig	<i>"Har du oplevet en usædvanlig lugt som andre ikke kunne lugte?"</i> <i>"Hvad var det?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Har optrådt en eller to gange 3 – Moderat: Optræder mindst ugentligt 4 – Markant: Optræder hyppigt 5 – Alvorligt: Optræder næsten dagligt
38. Synshallucinationer Kan være figurer eller farver, men for det meste figurer, mennesker eller menneskelignende	<i>"Har du set noget som andre ikke kunne se?" "Hvad så du?"</i> <i>"Var det mens du var ved at falde i søvn eller vågne?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Har optrådt en eller to gange 3 – Moderat: Optræder mindst ugentligt 4 – Markant: Optræder hyppigt 5 – Alvorligt: Optræder næsten dagligt
40. Samlet vurdering af hallucinationer		0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Hall. sikkert tilstede, optræder uregelmæssigt. Pt kan stille spørgsmålstejn ved deres eksistens 3 – Moderat: Hall. livlige, optræder lejlighedsvist, generer pt i nogen grad 4 – Markant: Livlige hall., optræder hyppigt, har stor indflydelse på pt. 5 – Alvorligt: Optræder næsten dagligt, kan være usædvanlig og bizarre. Er livlige og meget generende

Vrangforestillinger	Spørgsmål	Rating
41. Persekutoriske Konspirations, overvågnings (aflytning, videooptagelse) og forfølgelsesforestillinger. Tanker om chikane	<i>"Har du følt andre var imod dig?"</i> <i>"Er der nogen der vil skade dig?"</i> <i>"Har der været et komplot imod dig?"</i> <i>"Bliver du overvåget?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: forestillingerne er enkle, evt flere typer. Pt kan tvivle på dem 3 – Moderat: Klare konsistente forestillinger, som pt tror fast på 4 – Markant: Klare, konsistente forestillinger som pt handler på 5 – Alvorligt: Komplekse velformede forestillinger, som pt handler på, som optager det meste af tiden, forestillinger og reaktioner kan være bizzarre
42. Grandiose Særlig evner eller kræfter, kan være en berømt. Pt kan tro han skiver et definitivt værk, et særligt storladent stykke musik eller en fantastisk opfindelse	<i>"Er du en usædvanlig person?"</i> <i>"Har du særlige evner, som andre ikke har?"</i> <i>"Har du fornemmelsen af at du skal opnå noget stort?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: forestillingerne er enkle, evt flere typer. Pt kan tvivle på dem 3 – Moderat: Klare konsistente forestillinger, som pt tror fast på 4 – Markant: Klare, konsistente forestillinger som pt handler på 5 – Alvorligt: Komplekse velformede forestillinger, som pt handler på, som optager det meste af tiden, forestillinger og reaktioner kan være bizzarre
43. Somatiske Forestillinger om at kroppen er syg eller ændret, organer er rådne, forstørrede, kroppen forandret	<i>"Er der noget i vejen med din krop?"</i> <i>"Har du lagt mærke til at noget ved dit udseende er forandret?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: forestillingerne er enkle, evt flere typer. Pt. kan tvivle på dem 3 – Moderat: Klare konsistente forestillinger, som pt tror fast på 4 – Markant: Klare, konsistente forestillinger som pt handler på 5 – Alvorligt: Komplekse velformede forestillinger, som pt handler på, som optager det meste af tiden, forestillinger og reaktioner kan være bizzarre
44. Selvhøfrende Insignifikante bemærkninger eller begivenheder tillægges særlig betydning for pt. Følelse af bagtalelse. Specielle beskeder i tv eller andre medier.	<i>"Har du følt det som om folk snakkede om dig eller grinede af dig?"</i> <i>"Har du oplevet at der i tv eller aviser var omtale af dig eller beskeder til dig?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Lejlighedsvis selvhøfrende ideer 3 – Moderat: Har optrådt få gange 4 – Markant: Optræder ugentligt eller mere 5 – Alvorligt: Optræder næsten dagligt

Vrangforestillinger	Spørgsmål	Rating
45. Tankelæsning Andre kan kende indholdet af pt's tanker, men de kan ikke høres højt. Der er ikke kun tale om god intuition	<i>"Har du haft oplevelsen af at nogen kunne læse dine tanker?"</i>	0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: Har oplevet tankelæsning, men er ikke overbevist om det 3 – Moderat: Klar oplevelse af tankelæsning to eller tre gange 4 – Markant: Klar oplevelse af tankelæsning, optræder hyppigt 5 – Alvorligt: Klar oplevelse af tankelæsning, optræder hyppigt, gennemsyrrer pts liv og påvirker pt's adfærd
46. Samlet vurdering af Vrangforestillinger		0 – Ikke tilstede 1 – Tvivlsomt 2 – Mild: forestillingerne klart tilstede, men pt. kan tvivle på dem 3 – Moderat: Overbevist om forestillingerne, optræder uregelmæssigt og har begrænset indflydelse på pt's adfærd 4 – Markant: Overbevist om forestillinger, de optræder hyppigt og pt. handler på dem. 5 – Alvorligt: Komplekse velformede gennemsyrende forestillinger, som pt handler på, har afgørende betydning for pt's adfærd, kan være bizarre

Kontaktperson bruger besvarelsen til samarbejdet med læge og andre samarbejdspartnere (konferencer) og til udvikling af fortsat samarbejde med patient omkring den medicinske behandling.

Bilag 8 Søgebeskrivelse: socioetiske konsekvenser af genotypisk testning

Litteratursøgningen er baseret på ønsket om at skaffe viden om de socioetiske konsekvenser af genotyping, herunder klinikers og patienters etiske forbehold, testningens betydning for behandlingsforløb og concordance/compliance og sociokulturelle barrierer for at testen finder nytte i daglig klinisk praksis.

Der er ved litteratursøgningen søgt i følgende databaser:

PubMed, Embase, PsychInfo og Cinahl – en søgning foretaget i Sociological Abstract, synes ikke relevant. Søgningerne er foretaget uge 20 2009 med opfølgende søgninger i uge 47 2011 og dækker alle perioden 1996-2011, for at søge så bredt som muligt er der i PubMed søgt på såvel MeSH termer som ”fri-tekst”, der er desuden søgt på ”related articles”, og foretaget citationsanalyse i udvalgte relevante tidsskrifter/artikler – både i 2009 og i 2011.

Søgning på dansk litteratur er foretaget i Danbib/Netpunkt og på Google – dog uden resultater. Sideløbende er Psykiatrisk bibliotek på Risskov blevet konsulteret med henblik på yderligere relevante kilder.

Ved gennemgang af litteraturen har det været tydeligt, at de mest relevante artikler er fundet inden for emnet etik. Under emnet patient concordance/compliance var også relevante artikler hvorimod under emnet: organisation fandtes mange artikler med ingen eller lille relevans.

Begrænsninger ved søgningen

Der er søgt litteratur inden for:

Personområde: voksne, psykiatriske patienter

Sprog: engelsk, tysk, nordiske sprog

Periode: 1996-maj 2009 – nov 2011

PubMed

(Tallene refererer til fundne referencer. Tal før skråstreg (/) refererer til antal referencer fundet ved søgning i 2009, tal efter skråstreg (/) refererer til referencer fundet ved opfølgende søgning i november 2011)

		Fundne referencer
	(Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*) AND Pharmacogenetics) [Mesh])	602/180
#1	(Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*) AND Pharmacogenetics) [Mesh]) AND Ethics	37/6
#2	(Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*) AND Pharmacogenetics) [Mesh]) AND organization and administration	86/18
#3	(Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*) AND Pharmacogenetics) [Mesh]) AND "Patient Compliance"[Mesh]	8/3
	#1 OR #2 OR #3	131/19 gennemgået
	(Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*) AND Pharmacogenetics) [Mesh]) AND (cyp2d6 OR cyp2C19)	77/30
#4	((Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*)) AND (pharmacogenetics) OR (CYP2d6 OR CYP2C19)) AND clinical practice	22/10
#5	((Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*)) AND (pharmacogenetics) OR (CYP2d6 OR CYP2C19)) AND Ethics	1/0
#6	((Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*)) AND (pharmacogenetics) OR (CYP2d6 OR CYP2C19)) AND organization and administration	9/12
#7	((Mental disorders [Mesh] OR ("PsychiatryMesh] OR psychiatry*)) AND (pharmacogenetics) OR (CYP2d6 OR CYP2C19)) AND AND "Patient Compliance"[Mesh]	3/1
	#4 OR #5 OR #6 OR #7	12/3 gennemgået
#8	(genotyp* and (psychiatry OR Mental disorders [Mesh]) and medication*	Mange dubletter -118, -5 gennemgået
#9	genotyp* AND (psychiatry OR Mental disorders [Mesh]) AND manag*	0
#10	(genotyp* and (psychiatry OR Mental disorders [Mesh]) AND ("organization and administration"[Subheading])	70, -12 gennemgået
#11	("Family Practice"[Mesh]) AND (genotyp* and psychiatry)	2 – ikke relevante
#12	family practice AND pharmacogenetics	28, -10 gennemgået
#13	("Pharmacogenetics"[Mesh]) AND (genotype [Mesh]) AND (psychiatry OR Mental disorders [Mesh])	Mange dubletter -89, -8 gennemgået
#14	(Genotype [Mesh] and Psychiatry [Mesh]) and test*	64 gennemgået
#15	("Patient Compliance"[Mesh] OR Concordance) AND (Psychiatry) AND test	35, -7 gennemgået
#16	("Mental Disorders"[Mesh]) AND "Qualitative Research"[Mesh] AND (Denmar* OR danish) –	5 gennemgået
#17	((("Mental Disorders"[Mesh]) AND ("Qualitative Research"[Mesh] OR qualitative study)) and pharmacogenetics	Ingen relevante

Embase

	Fundne referencer
((Mental disease.mp. or mental disease/or Psychiatry/or psychiatry.mp) AND (genotyping.mp. or genotype/OR pharmacogenetics.mp. or pharmacogenetics/)) AND (ethics/or medical ethics/or ethics.mp.)	26/13 gennemgået
((Mental disease/or Psychiatry/or psychiatry.mp.) AND) ((pharmacogenetics.mp. or Pharmacogenetics/)) AND (Ethics/or Medical Ethics/or ethics.mp)	17/5 gennemgået
((Mental disease.mp. or mental disease/or Psychiatry/or psychiatry.mp) AND (genotyping.mp. or genotype/OR pharmacogenetics.mp. or pharmacogenetics/)) AND (exp mental compliance/OR exp patient compliance/)	74/2 gennemgået
((Mental disease.mp. or mental disease/or Psychiatry/or psychiatry.mp) AND (genotyping.mp. or genotype/OR pharmacogenetics.mp. or pharmacogenetics/)) AND organization and administration).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, keyword]	0
((Mental disease.mp. or mental disease/or Psychiatry/or psychiatry.mp)) AND cytochrome P450 2D6/AND ethics/or medical ethics/or ethics.mp.	5/3 gennemgået
((Mental disease.mp. or mental disease/ or Psychiatry/or psychiatry.mp) AND cytochrome P450 2D6/) AND (exp mental compliance/OR exp patient compliance/)	14/8 gennemgået
((Mental disease.mp. or mental disease/ or Psychiatry/or psychiatry.mp)) AND cytochrome P450 2D6/AND organization and administration).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, keyword]	0
Relations søgning: find similar to Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19 (DeLeon)–	22, -4 gennemgået

Web-of Science

	Fundne referencer
(Topic=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(genotyping* or pharmacogenetics) AND Topic=(ethics)	2/1 gennemgået
Topic=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(genotyping* or pharmacogenetics) AND Topic=(compliance* or concordance)	10/8 gennemgået
Topic=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(genotyping* or pharmacogenetics) AND Topic=(organization and administration)	0
Topic=(mental disorders) AND Topic=(genomics)	9/5 gennemgået
Topic=(mental disorders) AND Topic=(Pharmacogenetics)	45/6 gennemgået
Title=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(genotyping* or pharmacogenetics) AND Ethics	0
Title=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(genotyping* or pharmacogenetics) AND Topic=(compliance* or concordance)	2/1 gennemgået
Title=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(genotyping* or pharmacogenetics) AND Topic=(Organization and administration)	0
Title=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(cyp 2d6)	5 gennemgået
Topic=(mental disorders or psychiatry) AND Topic=(cyp 2d6)	12 gennemgået

PsycInfo

	Fundne referencer
(mental disorders.mp. or exp Mental Disorders) AND (Pharmacogenetics kw OR pharmacogenetics.mp. OR genotyping.mp.) AND (ethics.mp. or exp Ethics)	8/2 gennemgået
(mental disorders.mp. or exp Mental Disorders) AND Pharmacogenetics kw AND (ethics.mp. or exp Ethics)) AND (exp Social Psychiatry/or exp Psychiatry/)	0
((mental disorders.mp. or exp Mental Disorders) AND pharmacogenetics.mp.) AND (clinical practice.mp. or exp Clinical Practice/)	16/20 gennemgået
((mental disorders.mp. or exp Mental Disorders) AND pharmacogenetics.mp.) AND (exp Health Personnel Attitudes/AND (exp Primary Health Care/or exp Family Physicians/or exp Physicians/)	3 dubletter
((mental disorders.mp. or exp Mental disorders) AND pharmacogenetics.mp.) AND exp Drug Administration Methods	0
((mental disorders.mp. or exp Mental Disorders) AND pharmacogenetics.mp.) AND (exp Treatment Compliance/or exp Compliance/or compliance.mp.)	10/2 gennemgået
((exp Social Psychiatry/or exp Psychiatry/) AND (genotype.mp. or exp Genotypes/)) AND (exp Testing Methods/or exp Testing/or testing.mp.)	7/3 gennemgået

Cinahl – søgning i ALL Text

	Fundne referencer
mental disorders AND TX Pharmacogenetics	14/2 gennemgået
(mental disorders AND TX Pharmacogenetics) AND ethics	0
(mental disorders AND TX Pharmacogenetics) AND Patient	7/0 gennemgået
(mental disorders AND TX Pharmacogenetics) AND (concordance or compliance)	2/0 gennemgået
((mental disorders AND TX Pharmacogenetics) AND concordance or compliance))	0
(TX qualitative research OR TX qualitative study) AND and pharmacogenetics AND ethics	0

Sociological Abstract

	Fundne referencer
mental disorder) AND all(pharmacogenetics) found 0 results	0
(mental illness) AND all(pharmacogenetics) found 0 results.	0
all(mental illness) OR all(psychiatry) AND all(pharmacogenetics)	0
all(mental illness) OR all(psychiatry) AND all(pharmacogenetics) OR genotyp*	0
Det synes ikke relevant at søge emnet i denne database	

York CRD-databaserne

Pharmacogenetics	2 HTA/Medicinsk teknologivurdering
------------------	------------------------------------

SWEMed+

	Fundne referencer
(exp:"Mental Disorders" OR Mental disorders) AND pharmacogenetics	3/1
Pharmacogenetics AND psychiatry	0
psychiatry AND genotype*	2/1
mental disorders AND genotype*	6/2

DanBib/Netpunkt

	Fundne referencer
farmakoterapi og psykiatri	2/0
genotyping og psyki?	0
cyp? og psyk?	0/1

Ved dubletsøgning ved hjælp af Refworks 2087 er derefter udvalgt 2009: 76 og 2011 37 referencer

2012-04-12

Bilag 9 Spørgsmål til læger om CYP-projektet

Vi er i gang med et projekt om CYP-testens brug i klinisk praksis. Afdelingslæge Gesche Jürgens er leder for projektet.

Du er en af de læger, som har modtaget svar på CYP-test i forsøgsperioden. Dine erfaringer med brugen af testen vigtige. Derfor vil vi bede dig bruge fem minutter til at besvare dette korte spørgeskema. I er kun meget få læger, som har været med i forsøgsperioden, så vi har hårdt brug for dit svar.

Dine oplevelser kan hjælpe os til at forstå, hvorfor testen bruges – eller ikke bruges – som den gør. Dine erfaringer og holdninger kan også hjælpe os til at definere bedre anbefalinger for den eventuelle fremtidige brug af CYP-testen.

Husk, at der er forhold, som taler både for og imod brugen af CYP-test. Og husk, at der ikke er rigtige eller forkerte svar.

Data opbevares naturligvis efter datatilsynets forskrifter, og din besvarelse er anonym.

Hvis du har nogen spørgsmål, er du velkommen til at kontakte Charlotte Jacobsen på tlf. 35 29 84 18 eller cbj@dsi.dk

Med venlige hilsener,
Gesche Jürgens og Charlotte Jacobsen

Allerførst har vi brug for en smule baggrundsinformation om dig..

Hvad er din stillingsbetegnelse?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Ledende overlæge | <input type="checkbox"/> Overlæge |
| <input type="checkbox"/> Afdelingslæge | <input type="checkbox"/> Reservelæge |
| <input type="checkbox"/> 1. reservelæge | <input type="checkbox"/> Andet, angiv: _____ |

Hvad er eller bliver dit medicinske speciale?

- | | | |
|------------------------------------|--|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Psykiatri | <input type="checkbox"/> Almen medicin | <input type="checkbox"/> Andet |
|------------------------------------|--|--------------------------------|

Hvornår blev eller forventer du at blive speciallæge? Vælg år.

- | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 2020 | <input type="checkbox"/> 2011 | <input type="checkbox"/> 2002 | <input type="checkbox"/> 1993 |
| <input type="checkbox"/> 2019 | <input type="checkbox"/> 2010 | <input type="checkbox"/> 2001 | <input type="checkbox"/> 1992 |
| <input type="checkbox"/> 2018 | <input type="checkbox"/> 2009 | <input type="checkbox"/> 2000 | <input type="checkbox"/> 1991 |
| <input type="checkbox"/> 2017 | <input type="checkbox"/> 2008 | <input type="checkbox"/> 1999 | <input type="checkbox"/> 1990 |
| <input type="checkbox"/> 2016 | <input type="checkbox"/> 2007 | <input type="checkbox"/> 1998 | <input type="checkbox"/> 1989 |
| <input type="checkbox"/> 2015 | <input type="checkbox"/> 2006 | <input type="checkbox"/> 1997 | <input type="checkbox"/> 1988 |
| <input type="checkbox"/> 2014 | <input type="checkbox"/> 2005 | <input type="checkbox"/> 1996 | <input type="checkbox"/> 1987 |
| <input type="checkbox"/> 2013 | <input type="checkbox"/> 2004 | <input type="checkbox"/> 1995 | <input type="checkbox"/> 1986 |
| <input type="checkbox"/> 2012 | <input type="checkbox"/> 2003 | <input type="checkbox"/> 1994 | <input type="checkbox"/> 1985 |

- | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1984 | <input type="checkbox"/> 1980 | <input type="checkbox"/> 1976 | <input type="checkbox"/> 1972 |
| <input type="checkbox"/> 1983 | <input type="checkbox"/> 1979 | <input type="checkbox"/> 1975 | <input type="checkbox"/> 1971 |
| <input type="checkbox"/> 1982 | <input type="checkbox"/> 1978 | <input type="checkbox"/> 1974 | <input type="checkbox"/> 1970 |
| <input type="checkbox"/> 1981 | <input type="checkbox"/> 1977 | <input type="checkbox"/> 1973 | <input type="checkbox"/> Før 1970 |

Hvornår blev du cand.med.? Vælg år.

- | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 2010 | <input type="checkbox"/> 1998 | <input type="checkbox"/> 1986 | <input type="checkbox"/> 1974 |
| <input type="checkbox"/> 2009 | <input type="checkbox"/> 1997 | <input type="checkbox"/> 1985 | <input type="checkbox"/> 1973 |
| <input type="checkbox"/> 2008 | <input type="checkbox"/> 1996 | <input type="checkbox"/> 1984 | <input type="checkbox"/> 1972 |
| <input type="checkbox"/> 2007 | <input type="checkbox"/> 1995 | <input type="checkbox"/> 1983 | <input type="checkbox"/> 1971 |
| <input type="checkbox"/> 2006 | <input type="checkbox"/> 1994 | <input type="checkbox"/> 1982 | <input type="checkbox"/> 1970 |
| <input type="checkbox"/> 2005 | <input type="checkbox"/> 1993 | <input type="checkbox"/> 1981 | <input type="checkbox"/> 1969 |
| <input type="checkbox"/> 2004 | <input type="checkbox"/> 1992 | <input type="checkbox"/> 1980 | <input type="checkbox"/> 1968 |
| <input type="checkbox"/> 2003 | <input type="checkbox"/> 1991 | <input type="checkbox"/> 1979 | <input type="checkbox"/> 1967 |
| <input type="checkbox"/> 2002 | <input type="checkbox"/> 1990 | <input type="checkbox"/> 1978 | <input type="checkbox"/> 1966 |
| <input type="checkbox"/> 2001 | <input type="checkbox"/> 1989 | <input type="checkbox"/> 1977 | <input type="checkbox"/> 1965 |
| <input type="checkbox"/> 2000 | <input type="checkbox"/> 1988 | <input type="checkbox"/> 1976 | <input type="checkbox"/> Før 1965 |
| <input type="checkbox"/> 1999 | <input type="checkbox"/> 1987 | <input type="checkbox"/> 1975 | |

De næste spørgsmål handler om, hvor hyppigt du er stødt på CYP-testen. Anfør dine estimater i absolutte tal og så godt, som du nu husker dem.

Hvor mange af dine patienter kan du huske at have modtaget CYP-test svar for i perioden januar 2008 og frem til i dag?

- | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0-5 | <input type="checkbox"/> 16-20 | <input type="checkbox"/> 31-35 |
| <input type="checkbox"/> 6-10 | <input type="checkbox"/> 21-25 | <input type="checkbox"/> 36-40 |
| <input type="checkbox"/> 11-15 | <input type="checkbox"/> 26-30 | <input type="checkbox"/> Over 40 |
| <input type="checkbox"/> Ved ikke | | |

Hvor mange af disse patienter havde et afvigende CYP-resultat?

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 12 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 7 | <input type="checkbox"/> 13 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 14 |
| <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 9 | <input type="checkbox"/> 15 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Mere end 15 |
| <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 11 | <input type="checkbox"/> Ved ikke |

For hvor mange af dine patienter har CYP-resultatet haft en umiddelbar behandlingskonsekvens (fx øget observation, koncentrationsmåling, præparatskifte, dosisjustering)?

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 12 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 7 | <input type="checkbox"/> 13 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 14 |
| <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 9 | <input type="checkbox"/> 15 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Mere end 15 |
| <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 11 | <input type="checkbox"/> Ved ikke |

For hvor mange af dine patienter har CYP-resultatet haft konsekvenser for deres behandling senere hen?

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 12 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 7 | <input type="checkbox"/> 13 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 14 |
| <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 9 | <input type="checkbox"/> 15 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Mere end 15 |
| <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 11 | <input type="checkbox"/> Ved ikke |

Hvor mange patienter har du talt med om CYP-testen, før prøven blev taget?

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 12 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 7 | <input type="checkbox"/> 13 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 14 |
| <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 9 | <input type="checkbox"/> 15 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Mere end 15 |
| <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 11 | <input type="checkbox"/> Ved ikke |

Hvor mange patienter har du talt med om CYP-testen, da testresultatet lå klar?

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 12 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 7 | <input type="checkbox"/> 13 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 14 |
| <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 9 | <input type="checkbox"/> 15 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Mere end 15 |
| <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 11 | <input type="checkbox"/> Ved ikke |

For hvor mange patienters vedkommende har CYP-testens resultat været samtaleemne i senere konsultationer?

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 12 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 7 | <input type="checkbox"/> 13 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 14 |
| <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 9 | <input type="checkbox"/> 15 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Mere end 15 |
| <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 11 | <input type="checkbox"/> Ved ikke |

Dine erfaringer med brugen af CYP-test

Hvor meget kendte du til CYP-testen, før forskningsforsøget gik i gang i 2008?

- Jeg havde tilstrækkelig viden til at benytte CYP-testen allerede før forskningsforsøget.
- Jeg kendte til testens eksistens, men jeg havde ikke tilstrækkelig viden til at benytte den før forskningsforsøget.
- Jeg kendte ikke til testens eksistens før forskningsforsøget.

I hvilket omfang føler du dig klædt på til at...

	Slet ikke	Lidt	Delvist	Ganske godt	Glimrende godt
Forstå hvilke behandlingskonsekvenser, du skal overveje, hvis en patient har afvigende omsætning?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kunne give patienten en god forklaring?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kunne diskutere et bestemt testresultat og dens behandlingskonsekvens med andre psykiatere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kunne diskutere CYP-testen i en psykofarmakologisk debat med andre læger?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Information om CYP-testen undervejs i forskningsforsøget

Hvilket af følgende udsagn passer bedst på din oplevelse af den information, du har fået om CYP-testen ifm. forskningsforsøget?

- Den information, jeg modtog ifm. forsøget, gav mig ikke tilstrækkelig viden til at udnytte testens muligheder.
- Den information, jeg modtog ifm. forsøget, gav mig en basisviden, men jeg har brug for/måtte selv søge mere viden for at kunne udnytte testens muligheder
- Den information, jeg modtog ifm. forsøget, har givet mig tilstrækkelig viden til at udnytte testens muligheder.

Handlinger ifm. normale CYP-resultater

Hvad har du typisk gjort, når du har modtaget svar på en CYP-test, som viste normal omsætning?

Markér evt. flere svar:

- Jeg har typisk ikke foretaget mig noget klinisk, hvis jeg har modtaget en CYP-test, der viste normal omsætning.
- Jeg har typisk overvejet, om patienten aktuelt fremstår velmedicineret.
- Jeg har typisk indkaldt patienten til en ekstra konsultation.
- Jeg har typisk haft det i baghovedet ved næste konsultation, men ikke talt om det.
- Jeg har typisk diskuteret det med patienten til næste konsultation.
- Jeg har typisk ikke talt med patienten om CYP-testresultatet, fordi jeg opfatter det som en information til mig som læge.
- Jeg har typisk ikke talt med patienten om CYP-testresultatet, fordi en kontaktperson eller forskerne har gjort det.

Handlinger ifm. afvigende CYP-resultater

Hvad har du typisk gjort, når du har modtaget svar på en CYP-test, som viste afvigende omsætning?

Markér evt. flere svar:

- Jeg har typisk ikke foretaget mig noget klinisk, når jeg har modtaget en CYP-test, der vist afvigende omsætning.
- Jeg har typisk tjekket patientens aktuelle medicinering for at se, om noget var 2D6- eller 2C19-afhængigt.
- Jeg har typisk overvejet, om patienten aktuelt fremstår velmedicineret.
- Jeg har typisk indkaldt patienten til en ekstra konsultation.
- Jeg har typisk haft det i baghovedet ved næste konsultation, men ikke talt om det.
- Jeg har typisk ikke talt med patienten om CYP-testresultatet, fordi jeg opfatter det som en information til mig som læge.
- Jeg har typisk ikke talt med patienten om CYP-testresultatet, fordi en kontaktperson eller forskerne har gjort det.
- Jeg har typisk talt om CYP-testresultatet med patienten, når prøvesvaret krævede en behandlingskonsekvens.
- Jeg har typisk talt om CYP-testresultatet med patienten, også når resultatet ikke krævede en behandlingskonsekvens.

Samtale med patienter om CYP-test

Hvad har grunden(e) været, når du har valgt at tale med en patient om CYP-testen?

Beskriv.

Hvad har grunden(e) været, når du har valgt ikke at tale med en patient om CYP-testen?

Beskriv.

Indtryk af CYP-testen

I hvilket omfang er du enig eller uenig i følgende udsagn?

	Overvejende enig	Hverken enig eller uenig	Overvejende uenig	Ej relevant
CYP-testen forbedrer min alliance med patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-testen er svær at bruge samtidig med, at jeg søger inddragelse af patienten i den medicinske beslutningstagning.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Indhentning af information om 2D6 og 2C19-afhængig medicin

Hvad gør du for at finde ud af, om patienten er i behandling med medicin, som er 2D6- eller 2C19-afhængig?

Markér evt. flere svar:

- Jeg undersøger ikke, om patienten er i 2D6- eller 2C19-afhængig medicinsk behandling.
- Jeg kender præparaterne så godt, at jeg husker det.
- Jeg slår op i Psykiatrifondens lille medicinskema i lommeformat.
- Jeg slår præparaterne op på medicin.dk.
- Jeg ser i informationsmaterialet udleveret ifm. CYP-forskningsprojektet.
- Jeg tjekker andre ressourcer; angiv: _____

Tidsforbrug ifm. CYP-test

Oplever du, at det tager ekstra tid for dig som læge at benytte CYP-testen (fx til bestilling af test, vurdering, evt. at informere om den, etc.)?

- Ja
- Nej

Hvor meget ekstra tid har du brugt pr. patient på at benytte CYP-testen? Angiv i minutter:

Vurdering af CYP-test ift. andre redskaber

Vi vil også gerne vide noget om, hvordan du vurderer nytten af CYP-testen i forhold til andre redskaber, som du benytter til den løbende justering af medicin. I det følgende beder vi dig besvare spørgsmål ift. tre scenarier: ét hvor patienten har bivirkninger, ét hvor patienten ikke responderer adækvat på behandling, samt ét hvor patienten er nydiagnosticeret.

Hvor hyppigt bruger du følgende redskaber til medicinjustering med patienter, som har bivirkninger?

	Bruger altid	Bruger ofte	Bruger nogle gange	Bruger sjældent	Bruger aldrig
Klinikken (observationer og samtaler)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UKU-bivirkningsskala	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medicinsk anamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serumkoncentration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blodprøver som kontrol for metaboliske komplikationer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blodprøver for patienter på Leponex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psykiatrifondens medicinskema i lommeformat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interaktionsdatabasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-test	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nævn eventuelt andre redskaber som du benytter ofte til patienter med bivirkninger:

Hvor hyppigt bruger du følgende redskaber til medicinjustering med patienter, som ikke responderer adækvat på aktuelle behandling?

	Bruger altid	Bruger ofte	Bruger nogle gange	Bruger sjældent	Bruger aldrig
Klinikken (observationer og samtaler)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UKU-bivirkningsskala	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medicinsk anamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serumkoncentration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blodprøver for patienter på Zyprexa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blodprøver for patienter på Leponex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psykiatrifondens medicinskema i lommeformat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interaktionsdatabasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-test	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nævn eventuelt andre redskaber som du benytter ofte til patienter med inadækvat behandlingsrespons:

Hvor hyppigt ville du bruge følgende redskaber til medicinjustering med patienter, som er nydiagnosticerede? (Vi ved godt, I ikke har mange af denne type patienter i DPC, så her må du svare hypotetisk.)

	Ville altid bruge	Ville ofte bruge	Ville bruge nogle gange	Ville sjældent bruge	Ville aldrig bruge
Klinikken (observationer og samtaler)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UKU-bivirkningsskala	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medicinsk anamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serumkoncentration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blodprøver for patienter på Zyprexa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blodprøver for patienter på Leponex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psykiatrifondens medicinskema i lommeformat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interaktionsdatabasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-test	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nævn eventuelt andre redskaber som du ville benytte ofte til nydiagnosticerede patienter:

Holdninger til CYP-testen

Afslutningsvis vil vi gerne høre om dine holdninger til CYP-testen og dens brugbarhed i klinikken.

I hvilket omfang er du enig i følgende udsagn?

	Meget enig	Noget enig	Hverken/ eller	Noget uenig	Meget uenig
CYP-testen er et vigtigt redskab for mig i klinikken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-testen kan i enkelte tilfælde vise sig nyttig for nogle patienter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-testen er nyttig i distriktspsykiatri.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-testen har ikke været et nyttigt redskab for mig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-testen giver ikke tilstrækkelig entydig information.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP-testen fanger for få af de patienter, som har bivirkninger eller inadækvat behandlingsrespons.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De gange, CYP-testen har vist et afvigende resultat, har den blot bekræftet min vurdering i øvrigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I hvilket omfang vil du bestille CYP-test fremadrettet?

- Jeg vil ikke bestille testen
- Jeg vil bestille testen ved indikation
- Jeg vil bestille testen rutinemæssigt på alle mine patienter
- Ved ikke

Hvorfor vil du bestille testen i det angivne omfang? Forklar:

Afsluttende bemærkninger ...

Hvad mener du, der skal til for at CYP-testen kan blive et (mere) nyttigt redskab i klinikken?

Har du øvrige erfaringer med eller holdninger til CYP-testen, må du meget gerne skrive lidt om dem her:

Vi siger mange tak for hjælpen!

Du kan evt. printe din besvarelse ved at klikke på printerikonet nedenfor.

Afslut og send din besvarelse ved at klikke på krydset til højre.

Bilag 10 Søgestrategi for den Sundhedsøkonomiske analyse

Der er i marts 2005 foretaget en systematisk litteratursøgning, som omfattede følgende søgeord:

1. pharmacogenetic* OR pharmacogenomic* OR CYP2D6 OR Cytochrome P450 OR CYP450 [AND Health Technology Assessment OR HTA]
2. pharmacogenetic* OR pharmacogenomic* OR CYP2D6 OR Cytochrome P450 OR CYP450 [AND cost-of-illness OR cost-effectiveness OR cost-benefit]

Denne søgestrategi er i perioden marts 2005 til september 2012 blevet fulgt op af en bred søgning på søgeordene pharmacogenetic* OR pharmacogenomics* OR CYP2D6 OR Cytochrome P450 OR CYP450, som i projektperioden er blevet ugentligt opdateret.

Den initiale søgning har omfattet databaserne Pub Med, EMBASE, Cochrane og York-CRD-databaserne. Den opfølgende overvågning har omfattet dels digital overvågning af relevante tidsskrifter, dels fri-tekst søgning i databaserne: PubMed og EMBASE.

Den litteratur, som er fundet ved denne søgestrategi er blevet screenet på overskrift og/eller abstraktniveau. Der ved er der udvalgt 163 artikler gennemlæsning og 69 artikler udvalgt og anvendt i denne rapport.

Bilag 11 Følsomhedsanalyse af omkostningen ved CYP-testen

Tabel 10 Følsomhedsanalyser af de totale omkostninger i forhold til omkostningerne ved CYP-testen

	Interventionsomkostning			
	Interventionsomkostning 1000kr. Exp(β) (p> z)	Interventionsomkostning 1194,65 kr. "Base case" Exp(β) (p> z)		Interventionsomkostning 2674,30kr. Exp(β) (p> z)
Intervention y	0,940 (0,711)	0,942 (0,721)	0,760 (0,072)	0,959 (0,801)
Ekstrem omsætter	*1,768 (0,066)	*1,769 (0,066)	-	*1,775 (0,061)
Ekstrem omsætter i interventionsgruppe y	*0,477(0,058)	*0,477 (0,058)	-	**0,476 (0,054)
Køn (kvinde)	1,193 (0,229)	1,192 (0,230)	1,213 (0,214)	1,186 (0,242)
Alder	**1,016 (0,044)	**1,016 (0,044)	**1,018 (0,018)	**1,016 (0,042)
Inklusionstidspunkt	0,895 (0,525)	0,895 (0,526)	0,998 (0,990)	0,899 (0,538)
Diagnosegruppe F20	*0,545 (0,086)	*0,545 (0,085)	0,639 (0,200)	*0,545 (0,082)
Diagnosegruppe F21	**0,442 (0,018)	**0,442 (0,018)	**0,456 (0,022)	**0,445 (0,017)
Amager distrikt	0,836 (0,449)	0,836 (0,450)	0,700 (0,130)	0,839 (0,454)
Frederiksberg distrikt	0,859 (0,387)	0,859 (0,387)	0,823 (0,289)	0,859 (0,382)
Hvidovre distrikt	**2,016 (0,035)	**2,012 (0,035)	**2,121 (0,038)	**1,981 (0,037)
Konstant	**134 560 (0,000)	**134 529 (0,000)	**114 157 (0,000)	**134 273 (0,000)

Tabel 10 viser resultaterne fra en generaliseret lineær model for de totale omkostninger i sundhedsvæsnen ved tre forskellige specificationer af omkostningerne forbundet med rutinemæssig brug af CYP-testen. For "Base case" tilfældet er der vist to modeller jf. model (1.1a) og (1.1b), henholdsvis med og uden særskilte variable for de ekstreme lægemiddel-omsættere og effekten af CYP-testen i denne gruppe.

*Statistisk signifikant på et 10 % niveau. ** Statistisk signifikant på 5 % niveau.

Bilag 12 Resultaterne fra den blindede analyse

Den første del af analysearbejdet på de totale omkostninger er gennemført blindet i forhold til interventionen. Interventionen har i disse tilfælde ikke været prissat.

Resultaterne fra den blindede analyse af de totale omkostninger i sundhedsvæsenet jf. (1.1a) i form af en GLM med log-link og inverse-gaussian family specifikation er vist i tabellen nedenfor. Koefficienternes transformerede værdi er vist ($\exp(B)$), hvilket jf. modelspecifikationen skal fortolkes som en procentuel difference. Det skal understreges, at de totale omkostninger nedenfor IKKE omfatter omkostninger forbundet med interventionen.

Tabel 11 Resultater af GLM (log link, inverse gaussian) af de totale omkostninger i sundhedsvæsenet

Totale omkostninger	Coefficient (Exp(B))	Std. Err.	Z (P> z)
Intervention y*	0,748	0,115	-1,89 (0,059)
Køn (kvinde)	1,219	0,190	1,27(0,205)
Alder**	1,018	0,008	2,38(0,017)
Inklusionstidspunkt (sidst)	0,994	0,186	-0,03(0,973)
Diagnosegruppe F20	0,639	0,225	-1,27(0,203)
Diagnosegruppe F21**	0,453	0,156	-2,30(0,022)
Amager distrikt	0,699	0,165	-1,51(0,130)
Frederiksberg distrikt	0,824	0,152	-1,05(0,294)
Hvidovre distrikt**	2,156	0,788	2,10(0,036)
_konstant**	114 077,1	67 876,74	19,57(0,000)

Antal obs.: 206, AIC 36,2125

Linktest: $P>|z|_{\hat{}}: 0,238$, $_{\text{hatsq}}: 0,269$. Parktest: $\ln\text{pred}=3$, $\text{Prob } >\chi^2: 0,3196$.

*Statistisk signifikant på et 10 % niveau. ** Statistisk signifikant på 5 % niveau.

Som det fremgår af ovenstående tabel, er der en statistisk grænse-signifikant forskel på omkostningerne i de to grupper, med laveste omkostninger i gruppe y. Der er en statistisk signifikant forskel på omkostningerne mellem patienter behandlet ved Købehavns Distriktspsykiatriske Center og Hvidovre Distriktspsykiatriske Center, og diagnosegruppen F21 (skizotypisk lidelse) har et statistisk signifikant mindre omkostningstræk end referencegruppen. Herudover har kun alder en statistisk signifikant betydning for omkostningerne i retning af stigende omkostninger med stigende alder.

Gentages analysen jf. 1.1b med en variabel for de ekstreme lægemiddelomsættere samt særskilt effekt af interventionen blandt disse, ser resultaterne ud som vist i nedenstående tabel.

Der er et statistisk grænse-signifikant højere omkostningstræk blandt de ekstreme lægemiddelomsættere sammenlignet med de "normale". For de ekstreme omsættere, der er i interventionsgruppen y, reduceres dette merforbrug. Dog stadig kun statistisk grænse-signifikant ($p=0,061$). Diagnose, alder og behandlingscenter er fortsat forklarende i forhold til omkostningerne.

Tabel 12 Resultater af GLM af de totale omkostninger i sundhedsvæsnets jf. 1.1b.

Totale omkostninger	Coefficient (Exp(B))	Std. Err.	Z (P> z)
Intervention y	0,928	0,157	-0,44 (0,659)
Ekstrem omsætter*	1,764	0,552	1,81 (0,070)
Ekstrem omsætter i interventionsgruppe y*	0,478	0,188	-1,87 (0,061)
Køn (kvinde)	1,199	0,177	1,22 (0,221)
Alder**	1,016	0,008	2,00 (0,045)
Inklusionstidspunkt (sidst)	0,892	0,157	-0,65 (0,517)
Diagnosegruppe F20*	0,545	0,194	-1,70 (0,088)
Diagnosegruppe F21**	0,439	0,152	-2,37 (0,018)
Amager distrikt	0,834	0,199	-0,76 (0,446)
Frederiksberg distrikt	0,859	0,152	-0,86 (0,390)
Hvidovre distrikt**	2,038	0,685	2,12 (0,034)
Konstant**	134 706	79 026	20,13 (0,000)

Antal obs.: 206, AIC 36,2319

Linktest: P>|z|_hat: 0,851, _hatsq: 0,925. Parktest: Inpred==3, Prob >chi2: 0,2797.

*Statistisk signifikant på et 10 % niveau. ** Statistisk signifikant på 5 % niveau.

Bilag 13 Variable i den økonomiske model

	Variabelbeskrivelse
Intervention	0-1 variabel, hvor 1 angiver at patienten har været i interventionsgruppen.
Ekstrem omsætter	0-1 variabel, hvor 1 angiver at patienten har en enten ekstrem langsom lægemiddelomsætning eller en ekstrem hurtig omsætning.
Ekstrem omsætter i interventionsgruppen	0-1 variabel, hvor 1 angiver at patienten er i interventionsgruppen og samtidigt ekstrem lægemiddelomsætter.
Køn	0-1 variabel, hvor 1 angiver at patienten er en kvinde.
Alder	Alder ved inklusionstidspunktet.
Inklusionstidspunkt	0-1 variabel, der angiver, hvorvidt patienten er inkluderet i studiets første (0) eller sidste halvdel (1).
Diagnosegruppe F20	0-1 variabel, hvor 1 betyder at patientens diagnose ligger inden for ICD10 grupperingen F20, der angiver skizofreni. Referencen er en gruppe af "øvrige diagnoser".
Diagnosegruppe F21	0-1 variabel, hvor 1 betyder at patientens diagnose ligger inden for ICD10 grupperingen F21, der angiver skizotypiske lidelser. Referencen er en gruppe af "øvrige diagnoser".
Amager distrikt	0-1 variabel, hvor 1 angiver at patienten er inkluderet fra Amager distriktspsykiatriske center. Referencen (0) er Københavns distriktspsykiatriske center.
Frederiksberg distrikt	0-1 variabel, hvor 1 angiver at patienten er inkluderet fra Frederiksberg distriktspsykiatriske center. Referencen (0) er Københavns distriktspsykiatriske center.
Hvidovre distrikt	0-1 variabel, hvor 1 angiver at patienten er inkluderet fra Hvidovre distriktspsykiatriske center. Referencen (0) er Københavns distriktspsykiatriske center.

Bilag 14 Modelspecifikation i den økonomiske analyse

Som det ofte er tilfældet, er fordelingen af de totale direkte omkostninger højreskæv med en overvægt af patienter med relativt små omkostninger og så en mindre andel med meget høje omkostninger, der trækker fordelingen skæv. Forudsætningerne for at anvende de mest gængse statistiske metoder (OLS) i analyserne er derfor ikke til stede. Data er analyseret på baggrund af en generaliseret lineær model (GLM), ikke at forveksle med en general lineær model, hvor der er valgt en funktion for sammenhængen mellem den afhængige og de uafhængige variable, som tager højde for skævheden i data (log-link):

$$E[y|x] = \exp(x'\beta) \quad (1.2)$$

Funktionen tillader en direkte fortolkning af resultaterne som $\exp(\beta)$, der er udtryk for en procentuel forskel i omkostningerne. Det er ligeledes taget højde for potentielle problemer med variansheterogenitet gennem en specificering af variansen jf. (1.3). I størsteparten af analyserne er λ sat til 2 eller 3, hvilket betyder, at de ekstreme omkostninger tillægges mindre vægt i analyserne¹⁹.

$$\text{var}[y|x] \approx (E[y|x])^\lambda \quad (1.3)$$

Omkostninger forbundet med behandling i den psykiatriske hospitalssektor er ligeledes analyseret efter ovenstående modeller (1.1a) og (1.1b). Forbruget af ydelser i den primære sundhedssektor (Sygesikringen), den somatiske hospitalssektor og lægemiddelforbruget er karakteriseret ved flere patienter, der slet ikke har haft omkostninger i den pågældende periode. Dette gør GLM uegnet som analyseværktøj. Data er derfor analyseret på baggrund af en to-trins model. Første trin i modellen består af en analyse af, hvorvidt sandsynligheden for overhovedet at have en omkostning er påvirket af interventionen. Denne er gennemført som en probit regression. Sandsynligheden for at have et forbrug er antaget at afhænge af samme forklarende variable som i model (1.1a):

$$P(\text{omk} > 0 | x) = G(\alpha + \beta_{\text{køn}} d_{\text{køn}} + \beta_{\text{alder}} x_{\text{alder}} + \beta_{\text{diagn}} d_{\text{diagn}} + \beta_{\text{psykke}} d_{\text{psykke}} + \beta_{\text{inkl tid}} d_{\text{inkl tid}} + \beta_{\text{int}} d_{\text{int}}) \quad (1.4)$$

Andet trin i modellen er en analyse af omkostningerne hos de, der har haft et forbrug. Denne del er gennemført som en generaliseret lineær model (GLM) identisk med den, der blev anvendt ved analysen af de totale omkostninger og omkostningerne i behandlingspsykiatrien, jf. model (1.1b).

For hver GLM er funktionen for sammenhængen mellem den afhængige og de uafhængige variable (kaldet link-funktionen) testet (link test), og det er ligeledes testet, hvorvidt den rette specifikation af variansen er anvendt (park test). Relevansen af de anvendte modeller for omkostningerne er desuden tjekket på baggrund af forskellige diagnostiske plots.

¹⁹ Ved $\lambda=2$ er variansen proportional med kvadratet af gennemsnittet, ved $\lambda=3$ er variansen proportional med gennemsnittet opløftet i tredje potens.

Bilag 15 Studiepopulation i den økonomiske analyse

Tabel 13 Beskrivende karakteristika for de to studiegrupper

Variable	Interventionsgruppen n (%)	Kontrolgruppe n (%)	Total n
Diagnosegrupper (ICD10)			
F20 – skizofreni	74	71	145
F21 – skizotypiske lidelser	24	21	45
Øvrige diagnoser ¹	5	12	17
Inklusionstidspunkt			
Første halvdel af studieførløbet	57 (55 %)	63 (61 %)	120
Sidste halvdel af studieførløbet	46 (45 %)	41 (39 %)	87
Andel Kvinder	45 %	44 %	
Alder			
Gennemsnitsalder ved inklusion	41 år	42 år	-
Minimums alder/maksimale alder	19 år/68 år	20 år/73 år	-
Distrikt psykiatrisk center			
Københavns distrikt	63 (61 %)	65 (63 %)	128
Hvidovre distrikt	11 (11 %)	7 (7 %)	18
Frederiksberg distrikt	18 (17 %)	16 (15 %)	34
Amager distrikt	11 (11 %)	16 (15 %)	27

¹Øvrige diagnoser: F22.8 (n=1), F22.9 (n=5), F25.0 (n=3), F25.1 (n=4), F25.2 (n=1), F25.9 (n=5), F28.9 (n=1), F29.9 (n=1), en enkelt registreret med ”mv”.

Anm.: Diagnosefordelingen adskiller fra den tidligere beskrevne, idet dels to patienter er ekskluderet grundet manglende data (fra kontrolgruppen) og dels idet patienten med den registrerede diagnose ”mv” slutte­ligt blev diagnosticeret som tilhørende gruppen af patienter med skizotypiske lidelse (F21).

Kilde: Egne data, på baggrund af det klinisk randomiserede studie.

Bilag 16 INSTRUKS vedrørende Genetisk analyse af Cytokrom P450 i klinisk psykiatri



Instruks

vedrørende
Genetisk analyse af cytokrom P450 i klinisk psykiatri

Den Lokale Lægemedelkomite
1. januar 2006

Indholdsfortegnelse

- Side 2: Introduktion:
Hvilke patienter?
Hvad undersøges?
Hvem anvender undersøgelsen?
- Side 3: Analyseresultater:
Genotypen for hvert CYP-enzym.
Klinisk prædikat for hver genotype.
Klinisk vejledning for hvert prædikat.
- Side 4: Samtlige genotyper:
CYP 2D6 genotyper og kliniske prædikater.
CYP 2C19 genotyper og kliniske prædikater.
- Side 5: CYP2D6 vejledninger:
Tabel 1. Hurtig (CYP2D6)
Tabel 2. Normal (CYP2D6)
Tabel 3. Langsom (CYP2D6)
- Side 6: CYP2C19 vejledninger:
Tabel 4. Normal (CYP2C19)
Tabel 5. Langsom (CYP2C19)

Introduktion

Genetisk undersøgelse af cytokrom P450 systemet har siden den 1. august 2003 været implementeret som fast tilbud til patienter ved indlæggelse på Sct. Hans Hospital.

På baggrund af den erfaring der er blevet indhentet fra de første fire måneders prøveordning tilbydes analysen nu til hospitaler og privat praktiserende læger uden for Sct. Hans Hospital.

Hvilke patienter:

Undersøgelsen kan med udbytte tilbydes til patienter ved indlæggelse eller ved opstart af psykofarmakologisk behandling samt til patienter, som der på klinisk indikation mistænkes for at have abnorm lægemiddelomsætning.

“H:S Sundhedsfaglige Råd for Psykiatri har i november 2005 konkluderet, at de ikke finder evidens (videnskabelig bevis) for at anbefale en screening af en given patientkategori.

Med henblik på, at opnå øget læring kan man imidlertid overveje at anvende gentest i følgende situationer:

1. Hos patienter, som ikke tidligere har været i behandling med medicin, m.h.p. fravælgelse af psykofarmaka, som omsættes langsomt af patienten.
2. Mistanke om udeblivende effekt på grund af hurtig metabolisme (omsætning).
3. Mistanke om bivirkninger eller intoksikation (forgiftning) på grund af langsom/manglende metabolisme.
4. Mistanke om farmakokinetisk interaktion (medicinpræparaters gensidige indvirkning), med andre lægemidler.
5. Mistanke om ændret farmakokinetik på grund af alder, somatisk sygdom (lever), særlig diæt (overdreven indtagelse af kaffe, broccoli, grillet kød, grapefrugt/juice, m.fl.), tobaksrygning.

Vi ved i dag ikke, om resultatet af en gentest har indflydelse på ovenfor nævnte situationer og om den kan anvendes til at angive hvilket præparat eller dosis, der vil give et terapeutisk gavnligt og/eller bivirkningsfrit behandlingsforløb. Vi ved heller ikke, om testen kan anvendes til fastsættelse af vejledende doseringsangivelser for antipsykotisk medicin.

H:S Sundhedsfaglige Råd for psykiatri anbefaler med henblik på, at opnå øget læring, at gentesten anvendes i psykiatrien i H:S i situationerne svarende til punkt 1–3. Samtidig foregår en pågående drøftelse vedrørende monitorering med fx blodprøver og EKG hos psykiatriske patienter i forbindelse med anvendelse af psykofarma.”

Hvad undersøges:

Der undersøges for de hyppigste funktionelle variationer i gener, der har umiddelbar relevans for omsætningen af antipsykotika og antidepressiva. Disse gener er CYP2D6 og CYP2C19.

Der findes andre gener, der er vigtige for omsætningen af psykofarmaka, men det er ikke blevet (overbevisende) påvist, at varianter i disse gener er af betydning for enzymaktivitet og dermed lægemiddel omsætning.

Hvem anvender undersøgelsen:

Rekvirering af undersøgelsen sker på baggrund af lægelig ordination og svar afgives kun til rekvirerende læge.

Kontakt til analyselaboratoriet:

Yderligere oplysninger kan fås ved henvendelse til laboratoriet på Sct. Hans Hospital ved:

Thomas Werge, Forskningschef
Forskningsinstitut for Biologisk Psykiatri
H:S Sct. Hans Hospital
4000 Roskilde
Tlf. 4633.4968
thomas.werge@shh.hosp.dk

Analysesvar:

Analysesvarene vil angive "genotype", "klinisk prædikat" og "Vejledning" for hver af de to undersøgte gener.

1. Den specifikke genotype, fx

Genotype*	Forklaring	Antal normale§ gener i alt
n/n	To normale gener	To normale gener
n/*3	Et normalt gen og et muteret gen (mutation nr. 3)	Et normalt gen
*2/*2	To muterede gener (mutation nr. 2)	Ingen normale gener
n/nx2	Et normalt gen og et duplikeret gen	Tre normale gener

* Samtlige mulige genotyper er angivet i tabelform på side 4

§ 'Normalt gen' betyder, at de undersøgte mutationer ikke er fundet i genet.

Genet kan dog indeholde meget sjældne mutationer, som der ikke undersøges for.

2. Det tilsvarende kliniske prædikat

Prædikat	Antal normale gener
Normal	Et eller to normale gener
Langsom	Ingen normale gener
Hurtig	Tre eller flere normale gener

3. Det tilsvarende kliniske vejledning

Prædikat	CYP 2D6	CYP 2C19
Normal	Se tabel 2	Se tabel 4
Langsom	Se tabel 3	Se tabel 5
Hurtig	Se tabel 1	Prædikatet "hurtig" findes ikke for CYP 2C19

Samtlige genotyper:

CYP2D6		
Genotype	Antal normale gener	Klinisk prædikat
nx2/nx2	4+	HURTIG omsætter:
n/nx2	3	Der formodes at være betydeligt forhøjet CYP2D6-aktivitet hos individer med 3 eller flere aktive 2D6 gener. Der vil følgelig være risiko for suboptimale lægemiddelkoncentrationer og manglende terapeutisk effekt. Øget risiko for interaktion ved forhøjede doser af antipsykotika med lægemidler, der hæmmer 2D6-aktivitet.
n/n	2	NORMAL omsætter:
nx2/*3 nx2/*4 nx2/*5 nx2/*6 nx2/*4x2		Der formodes at være normal CYP2D6-aktivitet hos individer med to aktive 2D6 genvarianter.
n/*3 n/*4 n/*5 n/*6 n/*4x2	1	NORMAL omsætter: Der formodes at være næsten normal CYP2D6-aktivitet hos individer med en aktiv 2D6 genvariant.
*3/*3 *3/*4 *3/*5 *3/*6 *4/*4 *4/*5 *4/*6 *5/*5 *5/*6 *6/*6 *3/*4x2 *4/*4x2 *5/*4x2 *6/*4x2 *4x2/*4x2	0	LANGSOM omsætter: Der forventes ikke at være nogen CYP2D6-aktivitet hos individer uden aktive 2D6 genvarianter. En række lægemidler, der ellers omsættes af 2D6 (se tabel 1) vil omsættes betydeligt langsommere af andre CYP-enzymmer. Ved standarddosering vil der være risiko for forhøjede koncentrationer af 2D6-afhængige lægemidler og deraf følgende risiko for bivirkninger.

CYP2C19		
Genotype	Antal normale gener	Klinisk prædikat
n/n	2	NORMAL omsætter: Der formodes at være normal CYP2C19-aktivitet hos individer med to aktive 2D6 genvarianter.
n/*2	1	NORMAL omsætter:
n/*3	1	Der formodes at være næsten normal CYP2C19-aktivitet hos individer med en aktiv 2D6 genvariant.
*2/*2	0	LANGSOM omsætter:
*2/*3		Der forventes ikke at være nogen CYP2C19-aktivitet hos individer uden aktive CYP2C19 varianter.
*3/*3		En række lægemidler, der ellers omsættes af 2C19 vil omsættes betydeligt langsommere af andre CYP-enzymet. Ved standarddosering vil der være risiko for forhøjede koncentrationer af 2C19-afhængige lægemidler og deraf følgende risiko for bivirkninger.

CYP 2D6 vejledninger:

Tabel 1. Hurtig (CYP2D6): tre eller flere normale gener.

Tolkning:

Øget CYP2D6 aktivitet og derfor øget risiko for suboptimale lægemiddelkoncentrationer og manglende terapeutisk effekt.

Overvejelser (antipsykotika + antidepressiva):

1. Observation for manglende effekt af CYP2D6-afh. præparater
2. Regelmæssig bestemmelse af se-koncentration
3. Højere dosering med CYP2D6-afh. præparater end standarddosis
4. Præparat ændres fra et CYP2D6-afh. til et -uafh. præparat

Interaktioner:

Ved øget dosis af CYP2D6-afh. antipsykotika er konsekvensen af interaktioner særlige alvorlige. Øget risiko for alvorlig lægemiddelforgiftning ved samtidig anvendelse af CYP2D6 hæmmere.

Tabel 2. Normal (CYP2D6): et eller to normale gener.

Tolkning:

Gennemsnitlig CYP2D6-aktivitet.

Overvejelser (antipsykotika + antidepressiva):

1. Observation: Standard procedure
2. Standarddosering med CYP2D6-afh. præparater.
3. Ingen forskel mellem CYP2D6-afh. og -uafh. præparater.

Interaktioner:

Standard procedure

Tabel 3. Langsom (CYP2D6): ingen normale gener.

Tolkning:

Ingen CYP2D6 aktivitet: øget risiko for forhøjede lægemiddel-koncentrationer og deraf følgende bivirkninger.

Overvejelser (antipsykotika + antidepressiva):

1. Observation for bivirkninger af CYP2D6-afh. præparater.
2. Regelmæssig bestemmelse af se-koncentration
3. Lavere dosering med CYP2D6-afh. præparater end standarddosis
4. Præparat ændres fra et CYP2D6-afh. til et -uafh. præparat.

Interaktioner:

Ingen interaktion med medikamenter, der hæmmer CYP2D6.
Andre former for interaktioner kan forekomme.

CYP 2C19 vejledninger:

Tabel 4. Normal (CYP2C19): ét eller to normale gener.

Tolkning:

Gennemsnitlig CYP2C19 aktivitet.

Overvejelser (antidepressiva):

1. Observation: Standard procedure
2. Standarddosering af CYP2C19-afh. antidepressiva
3. Ingen forskel mellem CYP2C19-afh. og -uafh. antidepressiva

Interaktioner:

Standard procedure

Tabel 5. Langsom (CYP2C19): ingen normale gener.

Tolkning:

Ingen CYP2C19 aktivitet: øget risiko for forhøjede lægemiddel-koncentrationer og deraf følgende bivirkninger.

Overvejelser (antidepressiva):

1. Observation for bivirkninger af CYP2C19-afh. antidepressiva.
2. Regelmæssig bestemmelse af se-koncentration
3. Lavere dosering med CYP2C19-afh. antidepressiva end standarddosis.
4. Præparat ændres fra et CYP2C19-afh. til et -uafh. antidepressiva.

Interaktioner:

Ingen risiko for interaktion med medikamenter, der påvirker CYP2C19.
Andre typer af interaktioner kan forekomme.

Bilag 17 APPENDIKS til instruks vedrørende Genetisk analyse af Cytokrom P450



Appendiks

til instruks vedrørende
Genetisk analyse af cytokrom P450
om PSYKOfarmakologi*

Den Lokale Lægemiddelkomite
1. januar 2006

cyp2d6 analyse:

Tabel 1. CYP2D6-afhængig metabolisme af udvalgte præparater.

Tabel 2. CYP2D6-tilpasset dosering med antidepressiva.

Tabel 3. CYP2D6-interaktion for udvalgte præparater.

cyp2C19 analyse:

Tabel 4. CYP2C19-afhængig metabolisme af udvalgte præparater

Tabel 5. CYP2C19-tilpasset dosering med antidepressiva.

Tabel 6. CYP2C19-interaktion for udvalgte præparater.

* Følgende dokument er et forsøg på at samle relevante farmakologiske oplysninger, som kan være nyttige ved anvendelse af genetiske CYP-test. Dokumentet skal ikke gøre det ud for officielle eller bindende retningslinier.

Anbefalede kilder:

- Lægemiddelstyrelsens produktresuméer, som for adskillige præparater indeholder vejledende retningslinier for dosering af psykofarmaka til patienter med nedsat CYP-aktivitet.
- Interaktionsdatabasen, der findes som en genvej på alle EPJ-computere, samt på Intranettet øverst på skærmen under LINKS.

Spørgsmål kan stilles til:

- Klinisk Farmakologisk Enhed, Bispebjerg Hospital, 3531 2332.

CYP 2D6 analyse

Tabel 1. CYP 2D6-afhængig metabolisme af udvalgte præparater

Generiske navne med fed/rød. Handelsnavne med kursiv. ATC-kode fx: N06

ANTIPSYKOTIKA N05A			ANTIDEPRESSIVA N06		
CYP 2D6 afhængig	CYP 2D6 uafhængig	CYP 2D6 ukendt a)	CYP 2D6 afhængig	CYP 2D6 uafhængig	CYP 2D6 ukendt a)
aripiprazol <i>Abilify</i>	amisulprid <i>Solian</i>	chlorprotixen <i>Truxal</i>	amitriptylin <i>Amitriptylin</i> <i>Saroten</i>	bupropion d) <i>Zyban</i>	dosulepin <i>Prothiaden</i>
fluphenazin <i>Siqualone</i>	clozapine <i>Clozapin</i> <i>Leponex</i>	flupentixol <i>Fluanxol</i>	clomipramin <i>Anafranil</i> <i>Klomipramin</i>	citalopram <i>Akarin</i> <i>Cipramil</i> <i>Citadur</i> <i>Citalopram</i> <i>Citapram</i>	
haloperidol <i>Aloperidin</i> <i>Serenase</i>	quetiapin <i>Seroquel</i>	penfluridol <i>Semap</i>	fluoxetin <i>Afeksin</i> <i>Fluoxetin</i> <i>Flutin</i> <i>Folizol</i> <i>Fontex</i>	escitalopram <i>Cipralext</i>	
levomepromazin <i>Nozinan</i>	ziprasidon <i>Zeldox</i>	lithium <i>Litarex</i> <i>Litiumkarbonat</i>	fluvoxamin <i>Fevarin</i>	moclobemin <i>Aurorix</i> <i>Moclomine</i> <i>Moclastad</i>	
melperon <i>Buronil</i>			imipramine <i>Imipramin</i>	mirtazapin <i>Arintapin</i> <i>Combar</i> <i>Mirtazapin</i> <i>Remeron</i>	
olanzapin b) <i>Zyprexa</i>			mianserin <i>Mianserin</i> <i>Tolmin</i> <i>Tolvon</i>	reboxetin <i>Edronax</i>	
perphenazin <i>Trilafon</i>			nortriptylin <i>Noritren</i>	sertraline <i>Sertraline</i> <i>Zoloft</i>	
pimozide <i>Orap</i>			paroxetin <i>Paroxetin</i> <i>Seroxat</i>		
risperidon c) <i>Risperdal</i>			venlafaxin <i>Dobupal</i> <i>Efexor</i> <i>Effexor</i> <i>Vandral</i>		
zuclophen- thixol <i>Cisordinol</i>					

”Ukendt” betyder, at præparatet har været eksperimentelt undersøgt, uden at det har været muligt at drage en endelig konklusion.

Olanzapin nedbrydes primært af CYP1A2 og er i mindre udstrækning også afhængig af CYP2D6.

Risperidon nedbrydes af CYP3A4, hvorimod CYP2D6 omsætter risperidon til en anden ligeså aktiv forbindelse

(19-hydroxy-risperidon).

Det må forventes, at CYP2D6 har en begrænset betydningen for nedbrydningshastigheden af risperidon. Bupropion er i udlandet et godkendt antidepressiva, men i DK godkendt som 'hjælpemiddel til rygeophør'.

Table 2. CYP 2D6-tilpasset dosering med antidepressiva N06 a)

Generiske navne med fed/rød. Handelsnavne med kursiv. ATC-kode fx: N06

generisk navn Handelsnavne	S = Startdosis V = Vedligeholdelsesdosis	Standarddosis (mg) b) e)	Metaboliseringssevne c)	
			Normal	Langsom
amitriptylin d) <i>Amitriptylin</i> <i>Saroten</i>	S V	25-50 150-200	100% 100%	70% 50%
clomipramin d) <i>Anafranil</i> <i>Klomipramin</i>	S V	25-50 75-150	100% 100%	60% 60%
fluoxetin <i>Afeksin</i> <i>Fluoxetin</i> <i>Flutin</i> , <i>Folizol</i> <i>Fontex</i>	S V	20 -	100% -	70% -
fluvoxamin <i>Fevarin</i>	S V	100-200 100-200	100% 100%	60% 90%
imipramin d) <i>Imipramin</i>	S V	25-50 150-200	100% 100%	60% 30%
mianserin <i>Mianserin</i> <i>Tolmin</i> <i>Tolvon</i>	S V	30 60-90	100% 100%	70% 70%
nortriptylin <i>Noritren</i>	S V	25-50 100-150	100% -	50% 50%
paroxetin <i>Paroxetin</i> <i>Seroxat</i>	S V	20 20-50	100% 100%	20% 70%
venlafaxin <i>Dobupal</i> <i>Efexor</i> <i>Effexor</i> <i>Vandral</i>	S V	- 150	- 100%	- 20%

a) Data baseret på Kircheiner et al. (2001) og Lægemedelkataloget.

b) Standarddosis er den normalt anbefalede dosis uden hensyntagen til CYP2D6 genotype.

Bemærk at metaboliseringen hos ældre ofte er langsom med heraf følgende lavere anbefalet start- og vedligeholdelsesdosis.

c) Der gives ikke konkrete dosis anbefalinger ved HURTIG metabolisering.

d) Omkring 1 ud af 500 individer i en europæisk befolkningsgruppe mangler både funktionelle CYP2D6 og CYP2C19 gener, der begge er involverede i nedbrydningen af nogle antidepressiva, herunder amitriptylin, clomipramin og imipramin. Anvendes disse lægemidler til patienter, der hverken har CYP2D6 eller CYP2C19 aktivitet, skal dosisreduktionerne for hvert af de to enzymer kombineres.

e) Værdier i parentes angiver det konc-interval som har været anvendt til farmakogenetiske studier.

Table 3. CYP 2D6-interaktion for udvalgte præparater

Generiske navne med fed/rød. Handelsnavne med kursiv. ATC-kode fx: N06

Hæmmer CYP-2D6 enzymet (Inhibitorer)			
Antipsykotika N05	Antidepressiva N06	Misbrugsrelaterede	Andre stoffer
haloperidol <i>Aloperidin</i> <i>Serenase</i>	amitriptylin <i>Amitriptylin</i> <i>Saroten</i>	Kokain	amiodarone C01 <i>Amiodaron</i> <i>Cordarone</i>
levomepromazin <i>Nozinan</i>	bupropion (d) <i>Zyban</i>	methadon	buspiron N05B <i>Buspar</i> <i>Buspiron</i>
melperon <i>Buronil</i>	citalopram <i>Akarin</i> <i>Cipramil</i> <i>Citadur</i> <i>Citalopram</i> <i>Citapram</i>	Buprenorfin <i>Subutex</i> <i>Temgesic</i>	cimetidin A02 <i>Acinil</i> <i>Cimecodan</i> <i>Cimetidin</i> <i>Novamet</i>
perphenazine <i>Trilafon</i>	clomipramin <i>Anafranil</i> <i>Klomipramin</i>		propafenon C01 <i>Rytmonorm</i>
pimozid <i>Orap</i>	escitalopram <i>Cipralax</i>		ranitidin A02 <i>Ranicodan</i> <i>Ranitidin</i> <i>Zantac</i>
	fluoxetin <i>Afeksin</i> <i>Fluoxetin</i> <i>Flutin,</i> <i>Folizol</i> <i>Fontex</i>		ritonavir J05 <i>Kaletra</i> <i>Norvir</i>
	fluvoxamin <i>Fevarin</i>		terbinafin D01 <i>Lamicil</i>
	moclobemid <i>Aurorix</i> <i>Moclamine</i> <i>Moclastad</i>		
	nortriptylin <i>Noritren</i>		
	paroxetin <i>Paroxetin</i> <i>Seroxat</i>		
	sertralin <i>Sertralin</i> <i>Zoloft</i>		

d) Bupropion er i udlandet et godkendt antidepressiva, men i DK godkendt som "hjælpemiddel til rygeophør".

CYP 2C19 analyse

Tabel 4. CYP 2C19-afhængig metabolisme af udvalgte præparater

Generiske navne med fed/rød. Handelsnavne med kursiv. ATC-kode fx: N06

ANTIDEPRESSIVA N06			ANXIOLYTIKA N05B	ANDRE
CYP 2C19 afhængig	CYP 2C19 uafhængig	CYP 2C19 ukendt (a)	CYP 2C19 afhængig	CYP 2C19 afhængig
amitriptylin <i>Amitriptylin</i> <i>Saroten</i>	fluoxetin <i>Afeksin</i> <i>Fluoxetin</i> <i>Flutin,</i> <i>Folizol</i> <i>Fontex</i>	bupropion (b) <i>Zyban</i>	diazepam <i>Apozepam</i> <i>Diazepam</i> <i>Hexalid</i> <i>Stesolid</i> <i>Valaxona</i> <i>Valium</i>	esomeprazol A02 <i>Nexium</i>
citalopram <i>Akarin</i> <i>Cipramil</i> <i>Citadur</i> <i>Citalopram</i> <i>Citapram</i>	fluvoxamin <i>Fevarin</i>	dosulepin <i>Prothiaden</i>	flunitrazepam <i>Flunipam</i> <i>Flunitrazepam</i> <i>Ronal</i>	omeprazol A02 <i>Losec</i> <i>Omeprazol</i>
clomipramin <i>Anafranil</i> <i>Klomipramin</i>	mianserin <i>Mianserin</i> <i>Tolmin</i> <i>Tolvon</i>	nortriptylin <i>Noritren</i>		propranolol C07 <i>Inderal</i> <i>Propal</i> <i>Propranolol</i>
escitalopram <i>Ciprax</i>	mirtazapin <i>Arintapin</i> <i>Combar</i> <i>Mirtazapin</i> <i>Remeron</i>	reboxetin <i>Edronax</i>		
imipramin <i>Imipramin</i>	paroxetin <i>Paroxetin</i> <i>Seroxat</i>	venlafaxin <i>Dobupal</i> <i>Efexor</i> <i>Effexor</i> <i>Vandral</i>		
moclobemid <i>Aurorix</i> <i>Moclamine</i> <i>Moclastad</i>	sertralin <i>Sertralin</i> <i>Zoloft</i>			

a) "Ukendt" betyder, at præparatet har været eksperimentelt undersøgt uden at det har været muligt at drage en endelig konklusion. Se evt. tabel 17 for præparater fra Sct. Hans Hospitals top-40 liste, som endnu ikke har været genstand for en litteratursøgning og derfor ikke er behandlet under de enkelte CYP gener

b) Bupropion er i udlandet et godkendt antidepressiva, men i DK godkendt som "hjælpemiddel til rygeophør".

Tabel 6. CYP 2C19-interaktion for udvalgte præparater

Generiske navne med fed/rød. Handelsnavne med kursiv. ATC-kode fx: N06

Hæmmere (Inhibitorer)		Stimulerende (Induktorer)
Antidepressiva N06	Andre stoffer	
fluoxetin <i>Afeksin</i> <i>Fluoxetin</i> <i>Flutin,</i> <i>Folizol</i> <i>Fontex</i>	cimetidin A02 <i>Acinil</i> <i>Cimecodan</i> <i>Cimetidin</i> <i>Novamet</i>	carbamazepine N03 <i>Karbamazepin</i> <i>Tegretol</i> <i>Trimonil</i>
fluvoxamin <i>Fevarin</i>	esomeprazol A02 <i>Nexium</i>	phenytoin N03 <i>Fenytoin</i>
moclobemid <i>Aurorix</i> <i>Moclamine</i> <i>Moclastad</i>	lansoprazol A02 <i>Lanzo</i>	prednison H02 <i>Prednison</i>
paroxetin <i>Paroxetin</i> <i>Seroxat</i>	omeprazol A02 <i>Losec</i> <i>Omeprazol</i>	
sertralín <i>Sertralín</i> <i>Zoloft</i>	Orale antikonceptionsmidler <i>Diverse</i>	
	oxcarbazepin N03 <i>Apydan</i> <i>Trileptal</i>	
	topiramát N03 <i>Epitomax</i> <i>Topamac</i> <i>Topimax</i>	
	acetylsalicylsyre N02 <i>Asperin</i> <i>Idotyl</i> <i>Kodimagnyl</i> <i>Magnyl</i> <i>Treo</i>	

Tabel 5. CYP 2C19-tilpasset dosering med antidepressiva N06 a)

Generiske navne med fed/rød. Handelsnavne med kursiv. ATC-kode fx: N06

generisk navn Handelsnavne	S = Startdosis V = Vedligeholdelsesdosis	Standarddosis (mg) b) e)	Metaboliseringssevne c)	
			Normal	Langsom
amitriptylin d) <i>Amitriptylin</i> <i>Saroten</i>	S V	- 150-200	- 110%	- 60%
citalopram <i>Akarin</i> <i>Cipramil</i> <i>Citadur</i> <i>Citalopram</i> <i>Citapram</i>	S V	- 20-40	- 100%	- 60%
clomipramin d) <i>Anafranil</i> <i>Klomipramin</i>	S V	25-50 -	100% -	70% -
imipramin d) <i>Imipramin</i>	S V	25-50 150-200	100% 100%	70% 60%
moclobemid <i>Aurorix</i> <i>Moclamine</i> <i>Moclastad</i>	S V	300 300-600	110% 100%	40% 60%

a) Data baseret på Kircheiner et al. (2001) og Lægemiddeldkataloget.

b) Standarddosis er den normalt anbefalede dosis uden hensyntagen til CYP2C19 genotype.

Bemærk at metaboliseringen hos ældre ofte er langsom med heraf følgende lavere anbefalet start- og vedligeholdelsesdosis.

c) Der gives ikke konkrete dosis anbefalinger ved HURTIG metabolisering.

d) Omkring 1 ud af 500 individer i en europæisk befolkningsgruppe mangler både funktionelle CYP2D6 og CYP2C19 gener, der begge er involverede i nedbrydningen af nogle antidepressiva, herunder amitriptylin, clomipramin og imipramin. Anvendes disse lægemidler til patienter, der hverken har CYP2D6 eller CYP2C19 aktivitet, skal dosisreduktionerne for hvert af de to enzymer kombineres.

e) Værdier i parentes angiver det konc-interval som har været anvendt til farmakogenetiske studier.

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv