Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184V05220300

Prædiktive biomarkører for lægemiddelbrug

Niels Westergaard[1], Charlotte Vermehren[2, 3] & Jan Trøst Jørgensen[4]

1) Center for Sygepleje, Professionshøjskolen Absalon, 2) Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 3) Medicinfunktionen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg, 4) Dx-Rx Institute, Fredensborg

Ugeskr Læger 2022;184:V05220300

HOVEDBUDSKABER

- Lægemiddelbehandling vil blive mere individuel og bero på prædiktive biomarkører.
- Mange danskere behandles med lægemidler, hvor der er udarbejdet farmakogenetik (PGx)-baserede doseringsanbefalinger.
- Information og retningslinjer for brug af compagnion diagnostics og PGx er delvis manglende i produktresuméer og på pro.medicin.dk.

Personlig medicin er baseret på de seneste 20-30 års udvikling inden for molekylærmedicinske teknologier. Disse har været instrumentelle i paradigmeskiftet hen imod en mere stratificeret og individuel tilgang til medicinsk behandling. Anvendelse af farmakogenetik, betegnet PGx, er et centralt værktøj til identifikation af prædiktive biomarkører på baggrund af genetisk profilering. Brugen af prædiktive biomarkører kan således være et hjælpeværktøj til at forudsige effekt og bivirkninger af lægemidler (LM) [1] ud fra farmakokinetiske og -dynamiske parametre. En PGx-test kan afsløre, om små ændringer i de gener, der koder for de LM-metaboliserende enzymer, receptorer og transportører, har betydning for deres funktionalitet og dermed kan være prædiktive biomarkører til identifikation af personer, der med større sandsynlighed vil reagere hensigtsmæssigt på en given medicinsk behandling. For at anvende prædiktive biomarkører skal disse have undergået en solid klinisk validering. Både de amerikanske (FDA) og europæiske (EMA) sundhedsmyndigheder samt en lang række internationale kliniske konsortier [2-4] og farmaceutiske virksomheder [3] har et øget fokus på anvendelse af prædiktive biomarkører. Bl.a. har FDA og EMA udarbejdet PGx-baserede anbefalinger [3, 5]. Derudover har en række LM, bl.a. inden for onkologien, knyttet prædiktive PGx-diagnostiske test til deres anvendelse og betegnes companion diagnostics (CDx) [3]. Både pro.medicin.dk og produktresuméer indeholder PGx-baseret information, dog uden klare retningslinjer for klinisk handling. Denne artikel giver en oversigt over retningslinjer, klinisk anvendelse og implementering af prædiktive biomarkører samt barrierer for klinisk brug i en dansk kontekst på baggrund af nationale og internationale erfaringer og anbefalinger med et særligt fokus på statintransportøren (solute carrier organic anion transporter 1B1 (SLCO1B1)), LM, der omsættes af cytokrom P450 (CYP450), samt LM med tilknyttet CDx.

CYTOKROM P450 OG SLCO1B1

CYP450 LM-metaboliserende enzymer spiller en central rolle i biotransformationen af 70-80% af LM i klinisk brug [6] til enten inaktive metabolitter eller aktive stoffer (prodrugs). Især er CYP450-subenzymerne CYP2C9,

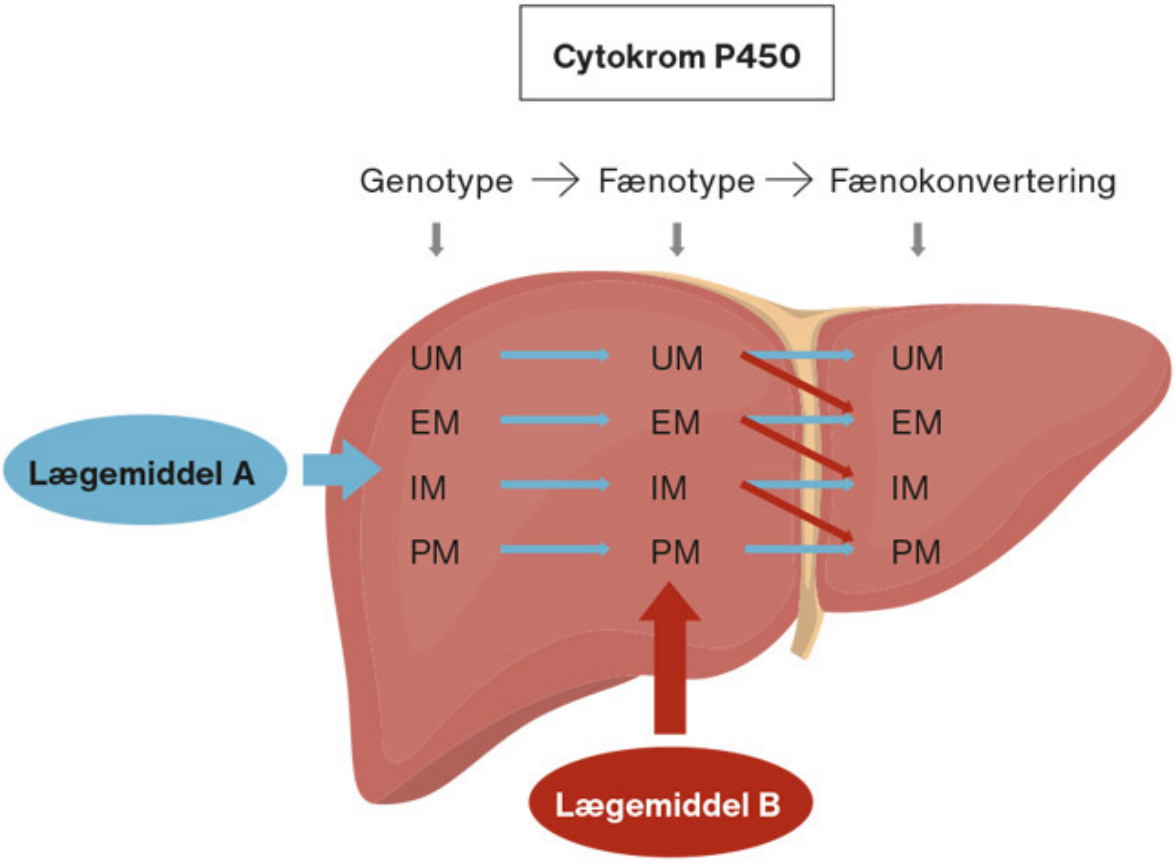
CYP2D6 og CYP2C19 centrale i at forstå forskelle i LM-respons og -bivirkninger [1, 7]. Variation i generne (genetisk polymorfi) kan medføre, at aktiviteten af CYP450-enzymerne er stærkt nedsat eller ikke til stede. Dette vil medføre, at LM ikke bliver metaboliseret og kan føre til utilsigtet overdosering og introduktion af bivirkninger [7]. På den anden side kan genet også være overudtrykt, hvilket fører til en øget aktivitet af CYP450-enzymerne og dermed en hurtigere omsætning af LM med deraf manglende farmakologisk virkning [6]. Undersøgelse for genetisk polymorfi vha. en PGx-test kan dermed være et nyttigt værktøj til at identificere en farmakologisk sammenhæng mellem et LM (drug) og en genetisk variant, kaldet »drug-gene interaction« (DGI), som kan påvirke en patients respons på LM-behandling. Baseret på DGI-scorer for metabolisk aktivitet [2] klassificereres disse i fem forskellige genotyper/fænotyper: poor metaboliser (PM), intermediate metaboliser (IM), extensive metaboliser (EM, normal aktivitet) og rapid og ultra-rapid metaboliser (RM og UM) (**Figur 1**). Vi bruger udtrykket UM for både RM og UM i denne artikel. Samme betragtninger gælder også for statintransportøren SCLO1B1, hvor en PGx-test kan identificere, om en person har normal function (NF), intermediate function (IF) eller low function (LF). Der ses en øget forekomst af myopati ved IF og LF [8] især ved høje doser af statiner. Fordelingen mellem de forskellige genotyper fremgår af **Tabel 1** for de forskellige CYP450-enzymer og SLCO1B1.

TABEL 1 Procentisk genotypefordeling blandt kaukasider.
Data er modificeret fra [9].

	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	SLCO1B1
Extensive metaboliser[a]	64,0	39,1	84,2	-
Intermediate metaboliser	20,8	26,9	6,2	-
Poor metaboliser	15,2	2,6	5,4	-
Rapid/ultrarapid metaboliser	0,0	31,5	4,2	
Normal function	-	-	-	72,3
Intermediate function	-	-	-	25,5
Low function	-	-	-	2,3

a) Normal aktivitet.

FIGUR 1 Illustration af fænotype og fænokonvertering. Samtidig indtagelse af flere lægemidler kan give anledning til »fænokonvertering«. F.eks. kan en person, der er EM eller IM for lægemiddel A, fænokonverteres til IM eller PM ved samtidig indtagelse af lægemiddel B. Hos en person i monoterapi med lægemiddel A vil fænotypen afspejle genotypen for drug-gene interaction.



EM = extensive metaboliser; IM = intermediate metaboliser; PM = poor metaboliser; UM = ultrarapid metaboliser.

Figur 1 er rettet den den 25.8.2022, idet der tidligere var anført »Lægemiddel A« i den røde oval. Det korrekte er »Lægemiddel B«

FARMAKOGENETIKBASEREDE KLINISKE DOSERINGSVEJLEDNINGER

PharmGKB [2] indeholder bredt anerkendte kliniske doseringsvejledninger (KDV) for DGI for en lang række LM. Disse KDV giver, baseret på DGI-score, anbefalinger for dosisjustering, dosisovervågning eller brug af alternative LM. FDA anerkender vigtigheden af DGI og har udarbejdet PGx-anmærkninger for et stort antal LM [10], ligesom EMA har [2], dog i mindre omfang. **Tabel 2** viser forbruget af lang række LM i Danmark med tilknyttet KDV baseret på PGx-information samt de af FDA tilknyttede anmærkninger. Som det ses, er der relativt mange

brugere af de forskellige LM. Tages genotypefordelingen i betragtning jf. Tabel 1, vil mange mennesker potentielt kunne have gavn af en PGx-test. Promedicin.dk og produktresuméerne indeholder PGx-baseret information, dog uden egentlige anbefalinger.

TABEL 2 Alfabetisk oversigt over ofte anvendte lægemidler med farmakogenetisk information i Danmark med ATC-koder og antal brugere i 2020 [11], hvortil der er knyttet doseringsvejledninger (PharmGKB), FDA-annotationer om pharmacogenetic associations: A1: the data support therapeutic management recommendations; A2: the data indicate a potential therapeutic impact on safety or response; A3: the data demonstrate a potential impact on pharmacokinetic properties only [12], samt oversigt over farmakogenetisk information i pro.medicin.dk og i produktresuméer relateret til: 1) dosering og indgivelsesmåde, 2) kontraindikationer, 3) særlige advarsler, 4) interaktioner, 5) graviditet og amning, 6) bivirkninger, 7) farmakodynamiske egenskaber og 8) farmakokinetiske egenskaber. Data indsamlet i februar og marts 2022.

					Pharmacogenetic associations,	Farmakogenetisk information	
Indholdsstof	ATC	Brugere, n	Biomarkør	Genotype, PharmGKB	FDA[a]	pro.medicin.dk	produktresumé
Amitriptylin	N06AA09	34.635	CYP2D6	RM/IM/PM	A3	1	1, 4
	-	-	CYP2C19	RM/IM/PM	-	-	-
Aripiprazol	N05AX12	13.360	CYP2D6	PM	A1	-	8
Atomoxetin	N06BA09	11.990	CYP2D6	RM/IM/PM	A1	1	1, 4, 6, 8
Atorvastatin	C10AA05	394.330	SLCO1B1	LF/IF	A3	-	8
Celecoxib	M01AH01	1.190	CYP2C9	IM/PM	A1	-	1, 3, 4, 8
Citalopram	N06AB04	76.935	CYP2C19	RM/PM	A1	-	1, 8
Clomipramin	N06AA04	2.425	CYP2D6	RM/IM/PM	A3	-	-
	-	-	CYP2C19	RM/IM/PM	-	-	-
Clopidogrel	B01AC04	138.280	CYP2C19	IM/PM	A1	-	3, 8
Codein	R05DA04	65.215	CYP2D6	RM/IM/PM	A1, A2	5, 8	2, 3, 5
Escitalopram	N06AB10	24.105	CYP2C19	RM/IM/PM	A3	-	1, 8
Ibuprofen	M01AE01	599.075	CYP2C9	IM/PM	A3	-	-
Imipramin	N06AA02	3.170	CYP2D6	RM/IM/PM	A3	-	-
	-	-	CYP2C19	RM/IM/PM	-	-	-
Lansoprazol	A02BC03	140.230	CYP2C19	RM		-	8
Metoprolol	C07AB02	285.920	CYP2D6	RM/IM/PM	A3	-	--
Nortriptylin	N06AA10	13.005	CYP2D6	RM/IM/PM	A3	-	4, 8
Omeprazol	A02BC01	110.945	CYP2C19	RM/IM/PM	A3	-	8
Ondansetron	A04AA01	16.665	CYP2D6	RM	-	-	4, 8
Pantoprazol	A02BC02	354.265	CYP2C19	RM	A1	-	8
Paroxetin	N06AB05	11.190	CYP2D6	RM/PM	A3		
Pimozid	N05AG02	470	CYP2D6	IM/PM	A1, test	1	1, 3
Sertralin	N06AB06	130.125	CYP2C19	PM			4, 8
Simvastatin	C10AA01	249.240	SLCO1B1	LF/IF	A2	3	8
Tamoxifen	L02BA01	835	CYP2D6	PM/IM	A3		3, 7, 8
Tramadol	N02AX02	163.750	CYP2D6	RM/IM/PM	A1	8	3
Venlafaxin	N06AX16	45.695	CYP2D6	RM/IM/PM	A1		8
Warfarin	B01AA03	46.655	CYP2C9	RM/IM/PM	A1	3	1, 3, 6, 8

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; IF = intermediate function; IM = intermediate metaboliser; LF = low function; PM = poor metaboliser; RM = rapid metaboliser.
a) Den amerikanske sundhedsmyndighed.

Et eksempel

Clopidogrel: PharmGKB anbefaler brug af et alternativt trombocytfunktionshæmmende middel til behandling af patienter med genotype PM og IM for CYP2C19 [13]. FDA oplyser, at disse genotyper har lavere plasmakoncentration af den aktive metabolit (clopidogrel er et prodrug), lavere trombocythæmmende funktion (fremgår også af produktresuméet), og dette kan resultere i højere risiko for kardiovaskulære events [12]. Derfor anbefaler disse kilder, at brug af alternativ trombocythæmmer bør overvejes. Pro.medicin.dk har imidlertid ingen omtale af dette. Ud fra det totale antal af clopidogrelbrugere (Tabel 2) og den forventede

genotypefordeling (Tabel 1) vil det svare til, at ca. 3.600 vil være PM og 37.200 være IM. Disse clopidogrelbrugere vil potentielt kunne have gavn af en PGx-test med en eventuel dosisjustering eller et præparatskift til følge.

POLYFARMACI

Forekomsten af multisygdom og dermed polyfarmaci stiger med alderen [14] og er forbundet med en øget risiko for en række LM-relaterede problemer [15], herunder indlæggelser [16] og død [17]. Nyere danske studier har vist, at en stor del af den danske befolkning, især plejehjemsbeboere og personer med diabetes, behandles med LM og/eller LM-kombinationer, hvortil der er udarbejdet PGx-baserede anbefalinger [18-21]. Eksempelvis er brugen af clopidogrel associeret med en øget tendens til gastrointestinal blødning og gives derfor ofte sammen med protonpumpehæmmere (PPI) [21]. Ca. 35% af clopidogrelbrugerne indtager samtidig PPI [21], og for personer med diabetes og blandt plejehjemsbeboere er det ca. 45% [19, 21]. Da PPI hæmmer CYP2C19-aktiviteten kan disse LM potentielt reducere den trombocythæmmende effekt af clopidogrel. Vurderes det nødvendigt med PPI-behandling, anbefales brug af lansoprazol eller pantoprazol frem for de mere potente hæmmere omeprazol og esomeprazol ifølge pro.medicin.dk. Valget af lansoprazol og pantoprazol afspejles i forbrugsmønsteret for PPI i kombination med clopidogrel [21]. Der kan stilles spørgsmål ved, om brugere af clopidogrel, der er CYP2C19 IM eller PM, samtidig bør behandles med PPI'er pga. forventet fænokonvertering (Figur 1). Hverken PharmGKB, FDA, EMA eller produktresuméerne tager højde for risikoen for fænokonvertering på baggrund af DGI. Dog anerkendes dette som en reel problemstilling [22].

BARRIERER FOR BRUG AF FARMAKOGENETIK

På trods af mange initiativer og fremskridt inden for PGx-implementering er der betydelige barrierer for at bruge PGx-test proaktivt i daglig klinisk praksis i Danmark. De store barrierer for at få PGx-test bredt ud i klinikken og indgå i den kliniske beslutningsproces kan primært relateres til kompleksiteten i fortolkning af testenes resultater [23], evidensgrundlaget for den kliniske relevans [24, 25], herunder veludførte kliniske studier, hvor den kliniske effekt af både DGI og fænokonvertering dokumenteres, samt de sundhedsprofessionelles manglende indsigt i og forståelse for muligheder og begrænsninger ved brug af PGx [23, 24]. Der vurderes nu at være en stigende interesse for anvendelse af PGx-test i Danmark [19, 21, 26].

COMPANION DIAGNOSTICS

Prædiktive biomarkører har igennem de seneste 20 år spillet en stadig større rolle ved brugen af målrettet LM inden for onkologi og hæmatologi. Det første LM, hvor der parallelt med udviklingen af lægemidlet blev udviklet en prædiktiv biomarkørtest, var det monokolonale antistof trastuzumab til behandling af HER2-postiv brystkræft. Da trastuzumab i 1998 blev godkendt af FDA, skete det sammen med et immunhistokemisk assay til detektion af HER2-ekspression i tumorvævet [27]. Siden er antallet af prædiktive biomarkørtest knyttet til målrettet LM steget støt, og i dag er der i Danmark ca. 40 LM, hvor det er anført i produktresuméet, at testning er påkrævet før ordination [28]. Disse LM og deres biomarkører er oplistet i **Tabel 3**. I den engelske litteratur betegnes denne type prædiktive biomarkørtest knyttet til et specifikt LM som CDx. I den nye EU-forordning for medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik (IVD) oversættes CDx til »udstyr til ledsagende diagnosticering« [29]. Anvendes LM i Tabel 3 uden en forudgående testning, vil det ofte betyde, at de vil miste deres værdi, idet LM's effekt specifikt er knyttet til detektion af molekylære forandringer ofte med meget lave prævalenser. For patienter med ikke småcellet lungekræft er 1-2% ROS1-positive og dermed kandidater for behandling med crizotinib eller entrectinib, og for de RET-positive er det ca. 1-2%, som vil have mulig gavn af behandling med selpercatinib [30] (Tabel 3).

TABEL 3 Alfabetisk oversigt over målrettede onkologiske og hæmatologiske lægemidler, som anvendes i Danmark, hvor der ifølge det danske produktresumé skal udføres biomarkørtestning før ordination [27].

Biomarkør	Indholdsstoffer
ALK/*ALK*	Alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib
BRAF V600E/ BRAF V600K	Binimetinib, cobimetinib, dabrafenib, encorafenib, trametinib, vemurafenib
BRCA1/BRCA2	Olaparib, talazoparib
EGFR	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib
FGFR2	Pemigatinib
FLT3	Gilteritinib, midostaurin
HER2/*HER2*	Lapatinib, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansin
KRAS/NRAS	Cetuximab, panitumumab
MSI-H/dMMR	Dostarlimab, nivolumab, pembrolizumab
NTRK	Entrectinib, larotrectinib
PDGFRA	Avapritinib
PD-L1	Atezolizumab, cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab
PIK3CA	Alpelisib
RET	Selpercatinib
ROS1	Crizotinib, entrectinib

I den nye EU-forordning defineres CDx som udstyr, der er afgørende for sikker og effektiv anvendelse af et tilknyttet LM mhp.: 1) før og/eller under behandling at identificere de patienter, som har størst sandsynlighed for at få gavn af det tilknyttede LM, eller 2) før og/eller under behandling at identificere de patienter, der sandsynligvis vil have en øget risiko for alvorlige bivirkninger som følge af behandling med det tilknyttede LM [29]. Lægemidlerne i Tabel 3 kan alle henføres til ovenstående punkt 1. FDA klassificerer CDx som højrisiko-klasse III IVD-test, hvor der stilles specifikke krav til både den analytiske og kliniske dokumentation, og før en test kan anvendes i klinisk praksis, skal den igennem en godkendelsesprocedure tilsvarende den, som kendes fra LM [27]. I Europa og herunder Danmark har vi haft en anden og noget mere afslappet holdning til godkendelse og anvendelse af CDx-test. Via en selvdeklaration har producenter og laboratorier selv kunnet CE-mærke deres test uden myndighedsinvolvering, og dette ændres nu med den nye EU-forordning. I lighed med i USA indføres der et risikoklassificeringssystem for IVD-test, og CE-mærkning af både CDx- og PGx-test vil ikke længere være muligt uden myndighedsinvolvering og vil i fremtiden tilhøre risikoklasse C (højrisiko medicinsk udstyr). Når den nye EU-forordning er fuldt implementeret i 2026, vil det betyde, at de kliniske laboratorier skal anvende CE-mærkede CDx- og PGx-test [29].

Årsagen til, at man i USA og nu også i Europa indfører regler for udvikling, godkendelse og anvendelse af CDx- og PGx-test, er deres direkte betydning i patientbehandlingen. Det er vigtigt, at de test, der anvendes i klinikken, har gennemgået en omfattende analytisk og klinisk validering for at sikre en høj grad af pålidelighed. Falsk positive og falsk negative testsvar kan have alvorlige terapeutiske konsekvenser for den enkelte patient, hvorfor en høj grad af klinisk nøjagtighed og rigtighed skal kunne dokumenteres [27]. I behandlingen af en række onkologiske og hæmatologiske patienter er testning med CDx af afgørende betydning for terapivalg, og derfor er det vigtigt, at det klart fremgår af den information, som gives om de enkelte LM, at testning er påkrævet. Ser

man på de danske produktresuméer for LM i Tabel 3, er de lidt inhomogene mht. oplysning om CDx-testning. Ofte findes informationen under afsnit 4.2 »Dosering og administration«, men for en del LM er informationen kun tilgængelig i afsnit 4.4 »Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen«. Ved en gennemgang af pro.medicin.dk for LM i Tabel 3 kan det konstateres, at der her ingen steder nævnes, at testning er påkrævet, og kun halvdelen havde henvisning/link til det danske produktresumé, så her synes der at være behov for forbedringer.

Rettelse: Figur 1 er rettet den den 25.8.2022, idet der tidligere var anført »Lægemiddel A« i den røde oval. Det korrekte er »Lægemiddel B«

Korrespondance *Niels Westergaard*. E-mail: niew@ pha.dk

Antaget 19. juli 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. august 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05220300

SUMMARY

Predictive biomarkers in medical treatment

Niels Westergaard, Charlotte Vermehren & Jan Trøst Jørgensen

Ugeskr Læger 2022;184: V05220300

Use of predictive biomarkers plays a promising role in stratifying patients to a more effective medical treatment with less side effects. This review provides a brief overview in a Danish context of the potential of applying pharmacogenomics (PGx) including companion diagnostics (CDx) in daily clinical practice based on the current knowledge and regulation from the FDA and EMA, Summary of Product Characteristics (SPC), PharmGKB (pharmacogenomics knowledge resource providing clinical dosing guidelines) and partly promedicin.dk. Also, the barriers to more widespread use are being addressed.

REFERENCER

1. Dong AN, Tan BH, Pan Y, Ong CE. Cytochrome P450 genotype-guided drug therapies: an update on current states. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018;45(10):991-1001.
2. Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: a worldwide resource for pharmacogenomic information. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2018;10(4):wsbm1417.
3. Jørgensen JT. Predictive biomarkers and clinical evidence. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021;128(5):642-648.
4. Larsen JB, Rasmussen JB. Pharmacogenetic testing revisited: 5' nuclease real-time polymerase chain reaction test panels for genotyping CYP2D6 and CYP2C19. Pharmgenomics Pers Med. 2017;10:115-128.
5. Shekhani R, Steinacher L, Swen JJ, Ingelman-Sundberg M. Evaluation of current regulation and guidelines of pharmacogenomic drug labels: opportunities for improvements. Clin Pharmacol Ther. 2020;107(5):1240-1255.
6. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41.
7. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12(5):407-42.

8. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(4):423-8.
9. Samwald M, Xu H, Blagec K et al. Incidence of exposure of patients in the United States to multiple drugs for which pharmacogenomic guidelines are available. PLoS One. 2016;11(10):e0164972.
10. FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labels, 2021. https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling (1. mar 2022).
11. MEDSTAT. https://medstat.dk/ (1. Juni 2022)
12. FDA. Table of pharmacogenetic associations, 2022. https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations (27. apr 2022).
13. PharmGKB. Clinical guideline annotations https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations (27. apr 2022).
14. Kornholt J, Christensen MB. Prevalence of polypharmacy in Denmark. Dan Med J. 2020;67(6):A12190680.
15. Bjerrum L, Lopez-Valcarcel BG, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. Eur J Gen Pract. 2008;14(1):23-9.
16. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(6):759-770.
17. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC et al. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. J Am Pharm Assoc (2013). 2017;57(6):729-738.e10.
18. Westergaard N, Nielsen RS, Jørgensen S, Vermehren C. Drug use in Denmark for drugs having pharmacogenomics (PGx) based dosing guidelines from CPIC or DPWG for CYP2D6 and CYP2C19 drug–gene pairs: perspectives for introducing PGx test to polypharmacy patients. J Pers Med. 2020;10(1):3.
19. Vermehren C, Søgaard Nielsen R, Jørgensen S et al. Drug use among nursing home residents in denmark for drugs having pharmacogenomics based (PGx) dosing guidelines: potential for preemptive PGx testing. J Pers Med. 2020;10(3):78.
20. Westergaard N, Tarnow L, Vermehren C. Comparison of multidrug use in the general population and among persons with diabetes in Denmark for drugs having pharmacogenomics (PGx) based dosing guidelines. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(9):899.
21. Westergaard N, Tarnow L, Vermehren C. Use of clopidogrel and proton pump inhibitors alone or in combinations in persons with diabetes in Denmark; potential for CYP2C19 genotype-guided drug therapy. Metabolites. 2021;11(2):96.
22. Bahar MA, Setiawan D, Hak E, Wilffert B. Pharmacogenetics of drug–drug interaction and drug–drug–gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. Pharmacogenomics. 2017;18(7):701-739.
23. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E et al. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(3):341-358.
24. Jürgens G, Herbild L, Jacobsen C et al. Rutinebrug af CYP-test ved antipsykotisk behandling – en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, 2012;12(4).
25. Damkier P. Farmakogenetiske tests i almen praksis. Sundhedsstyrelsen, 2019.
26. Lunenburg CATC, Gasse C. Pharmacogenetics in psychiatric care, a call for uptake of available applications. Psychiatry Res. 2020;292:113336.
27. Jørgensen JT, Hersom M. Clinical and regulatory aspects of companion diagnostic development in oncology. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(6):999-1008.
28. European medicines Agency. Produktresuméer. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine (11. mar 2022).
29. Europa-Parlamentets og rådets forordning (EU) 2017/746 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik og om ophævelse af direktiv 98/79/EF og Kommissionens afgørelse 2010/227/EU. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R1020&from=EN (22. jul 2022).
30. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 skipping mutations in non-small-cell lung cancer: an overview of biology, clinical outcomes, and testing considerations. JCO Precis Oncol. 2021;5:PO.20.00516.