

p-239 Legemiddelbehandling i persontilpasset medisin

Øyvind Melien, Annetine Staff, Kristina Hermann Haugaa, Mouldy Sioud

Innhold

p-239.1	Generelt.....	s.1	p-239.7	Etablering av algorit mestyrt legemiddelbehandling.....	s.8
p-239.2	Genetisk variasjon.....	s.2	p-239.8	Aktuelle nettressurser.....	s.9
p-239.3	Kjønn.....	s.6	p-239.9	Figurer.....	s.9
p-239.4	Alder.....	s.7	p-239.10	Kilder.....	s.9
p-239.5	Samtidig sykdom og endring i organfunksjon.....	s.7			
p-239.6	Interaksjoner, kost og omgivelsesfaktorer.....	s.8			

p-239.1. Generelt

Revidert: 05.11.2024

Generelt

Legemiddelintervensjon representerer en av de viktigste innsatsfaktorene i pasientbehandlingen og er støttet av betydelige ressurser fra samfunnet. Dette stiller krav om at helsetjenesten skal bidra til å utvikle og forbedre legemiddelprinsipper og regimer som er basert på kunnskap om hvordan en tilsiktet effekt best kan oppnås, samtidig som risikoen for utilsiktede hendelser, bivirkninger og toksisitet kan reduseres. Utviklingen innen persontilpasset medisin, gir stadig ny kunnskap om ulike typer av mekanismer og faktorer som kan påvirke utfallet av legemiddelbehandling på subgruppenivå eller individuelt nivå. Dette gjør det tydelig hvor viktig det faglige grunnlaget for en mer systematisk tilnærming til legemiddelbehandling innenfor persontilpasset medisin er. Innenfor en rekke terapiområder er det klinisk erfaring for at pasienter kan respondere helt ulikt på lik legemiddelbehandling både vurdert i forhold til effekt og bivirkninger. Det er med andre ord en økende erkjennelse av at legemiddelbehandling ikke nødvendigvis skal være målstyrt av biologiske gjennomsnitt for å innfri resultater, men i større grad bør ta hensyn til en individuell biologisk variasjon. Årsaker til slike variasjoner kan være individuelle genetiske forhold, epigenetiske mekanismer, innvirkning av annen samtidig legemiddelterapi, fase og tilstand for den aktuelle behandlingstrengende sykdom, annen samtidig sykdom, endringer i organfunksjon, alder, vekt, kjønn, betydning av kosthold, miljøfaktorer m.m.

I dette kapitlet gis det i første rekke noen eksempler på hvordan genetiske faktorer og pasientens kjønn kan innvirke på utfallet av legemiddelterapi, mens betydningen av alder, endringer i organfunksjon og legemiddelinteraksjonspotensial som hører inn i det helhetlige bildet, er behandlet i øvrige kapitler (se nedenfor). Innenfor flere terapiområder sees implementering av behandling basert på kunnskap om hvilke variable faktorer som har en reell innvirkning på effekt og toksisitet både av enkeltlegemidler og kombinerte regimer. En slik ambisjon innebærer betydelige utfordringer for medisinsk forskning og utviklingsarbeid, og ikke minst for å kunne omsette et komplekst kunnskapsmateriale til evidensbasert beslutningsstøtte og anvendbare retningslinjer og rutiner til bruk i en klinisk hverdag.

Betydningen av persontilpasset medisin både i forskning og utvikling av helsetjenestene kommer til uttrykk i nasjonale og internasjonale satsninger, slik som strategi for persontilpasset medisin ([Strategi for persontilpasset medisin - regjeringen.no](https://www.regjeringen.no)), etableringen av nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin ([NorPreM – Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin](https://www.norpremed.no)) og det internasjonale konsortium ICPeMed (International Consortium for Personalised Medicine) støttet bl.a. av EU. Utviklingen av metodikk for kliniske studier innen persontilpasset medisin har vært hovedfokus for EU-prosjektet PERMIT (PERSONALISED MEDICINE IN TRIALS). Verdens Helseorganisasjon (WHO) har i sin resolusjon om kliniske studier (2022) poengtert behovet for at kliniske studier av nye intervensjoner må gjennomføres i ulike settinger og må inkludere alle populasjoner intervensjonene er tiltenkt, samt at det i tillegg må være et spesielt fokus mot underrepresenterte populasjoner. Flere beslutningsstøtteverktøy i persontilpasset medisin er tilgjengelige nasjonalt og internasjonalt, eksempelvis fra Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC), [Farmakologiportalen](https://www.farmakologiportalen.no) og [CYPinfo](https://www.cypinfo.org) (Fortolkningsverktøy for farmakogenetiske analyser).

p-239.2. Genetisk variasjon

Revidert: 05.11.2024

Generelt

Farmakogenetikk er det fagfeltet som studerer de genetiske variasjonene som kan påvirke legemiddeffekter. Kunnskapene innen farmakogenetikk har på flere områder gitt grunnlag for bruk av gentester/biomarkører i klinisk praksis, mens det på en rekke felt fortsatt gjenstår å avklare den kliniske betydningen av slike tester. US Food and Drug Administration (FDA) har publisert en oversikt over farmakogenetiske biomarkører som anses relevante for behandling med et stort antall legemidler. Se: www.fda.gov

Betydningen av genetisk variasjon for metabolismen av legemidler har vært studert innenfor en rekke terapiområder. Dette gjelder særlig karakterisering av genvarianter, såkalte polymorfismer, innen cytokrom P450(CYP)-systemet. De viktigste polymorfe CYP-enzymene er CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 (se kapitlene [Farmakokinetikk og doseringsprinsipper \(G2\)](#) og [Interaksjoner \(G6\)](#)). Forekomsten av genvarianter oppgis som allelfrekvens, og denne varierer mellom folkegrupper og for det enkelte CYP-enzym. Oftest vil genvariantene medføre redusert eller manglende enzymaktivitet, men for CYP2C19 finnes en genvariant med økt enzymaktivitet og for CYP2D6 kan det finnes flere enn to kopier av det normale genet. I den kaukasiske befolkningen vil 5-10 % ha vesentlig redusert eller manglende enzymaktivitet via disse CYP-enzymene. Den kliniske betydningen av redusert eller manglende enzymaktivitet kan være vanskelig å fastslå og varierer mellom pasienter avhengig av legemidlene som benyttes og andre faktorer. Laboratoriene tilbyr typisk analysepakker relevante for en pasientgruppe, f.eks SSRI-panel (ved bruk av SSRI-antidepressiva), warfarin-panel (Marevanbruk) og opioid-panel (ved manglende effekt av opioid-analgetika). En rekke legemidler metaboliseres via CYP2D6, som f.eks. metoprolol, flekainid, trisykliske antidepressiva og enkelte antipsykotiske midler. Langsom metabolisme vil kunne resultere i forhøyede serumkonsentrasjoner av legemidlene, med økt risiko for bivirkninger og toksisitet som resultat. For kodein, tramadol og andre prodrugs vil manglende metabolisme gi redusert eller manglende omdanning til aktivt virkestoff og dermed redusert effekt. For opioid-analgetika er det påvist variasjoner i OPRM1-genet som koder for μ -opioidreseptoren. Bærere som er homozygote for T/T-genotypen av c541C>T er vanskelige å smertestille med opioider. Forekomsten av genotype T/T er rundt 1 av 10 000. For oversikt over farmakogenetiske analyser, se Farmakologiportalen.no. For tolkning av resultater fra farmakogenetiske analyser, se beslutningsstøtteverktøyet <http://www.cypinfo.no/>.

Det viser seg også å være genetiske variasjoner i transportproteiner som utøver aktiv transport av legemidler inn eller ut av celler. Blant disse transportproteinene er P-glykoprotein, som uttrykkes av «multi drug resistance»-genet MDR1, blant de best undersøkte.

Karakterisering av genetiske variasjoner som kan påvirke angrepspunktene for legemiddelbehandling, på reseptornivå, i nedstrøms signalveier for reseptorer, i ionekanaler og enzymer, har gjennomløpt en betydelig utvikling over de senere år. Dette har resultert i ny medikamentell behandling på flere terapiområder, ikke minst innenfor onkologien, der molekylær diagnostikk er utviklet som et nøkkelverktøy. Også ulike mekanismer på proteinnivå, som f.eks. fosforylering, kan være av betydning for legemiddeffekter.

Nedenfor gis eksempler fra ulike terapiområder.

Kreftsykdommer

Med den intense forskning som har foregått over tiår for å identifisere nye angrepspunkter ved kreftbehandling, er flere og flere kreftformer karakterisert med sikte på å etablere målrettet terapi basert på konseptene for persontilpasset medisin. I motsetning til konvensjonelle kreftlegemidler, blir nye midler i større grad rettet mot defekter i cellulære signalveier som kan forekomme hos subgrupper av pasienter. Behandlingen blir følgelig effektiv i første rekke hos kreftpasienter med disse defekter. Dette er en bekreftelse på konseptet for persontilpasset medisin innenfor onkologien.

Velkjente eksempler på målrettet terapi og deres korresponderende biomarkører er trastuzumab for behandling av brystkreft karakterisert ved HER2 (ERB2) amplifikasjon, imatinib ved behandling av kronisk myelogen leukemi basert på hemning av produkter fra BCR-ABL-fusjonsgenet. Vemurafenib er en BRAF kinasehemmer ved behandling av metastatisk melanom med forekomst av BRAF-V660E mutasjon i tumor. Krizotinib, en hemmer av anaplastisk lymfom kinase (ALK), anvendes i målrettet behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter som er bærere av genetiske endringer i ALK. I tillegg anvendes hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ved ikke-småcellet lungekreft med påviste mutasjoner i EGFR. Undersøkelser av biomarkørene HER2, BCR-ABL, EGFR, BRAF og ALK, vil derfor kunne identifisere pasienter som sannsynligvis vil kunne respondere på legemiddelbehandling innrettet mot disse angrepspunktene.

Antallet sykdomsmodifiserende gener som influerer på valg av kreftbehandling er økende. Etterhvert som kostnadene ved genomsekvensering faller, vil molekylærpatologer og onkologene kartlegge og anvende data om den enkelte kreftpasientens genom innenfor en tidsramme som får reell betydning for valg av terapi. Det vil melde seg behov for nye verktøy for å integrere genomisk informasjon med kliniske og patologiske data og verktøy som kan presentere komplekse resultater for klinikere og pasienter på en forståelig måte. Neste generasjons sekvensering (NGS) er tatt i bruk i økende grad og gir bl.a. mulighet for å fullsekvensere mutasjoner for et stort antall gener i en enkelt test.

I tillegg til konvensjonell behandling, er også kreftvaksiner mot dendrittiske celler og T-celle terapi å betrakte som persontilpasset behandling, ved at et nytt legemiddel utvikles til hver enkelt pasient. Her blir pasientens egne celler benyttet som utgangspunkt for behandlingen. Målet er å frembringe tumorspesifikke CD8+ T-celler som fører til tumorregresjon.

CRISPR-teknologi er i ferd med å revolusjonere persontilpasset medisin ved å gjøre det mulig for forskere å redigere gener med bemerkelsesverdig nøyaktighet direkte rettet mot årsakene til genetisk betingede sykdommer. Dette gjennombruddet gjør det mulig med terapier som presist kan korrigere mutasjoner som forårsaker tilstander som muskeldystrofi, Huntingtons sykdom og ulike kreftformer. Ved å tilpasse behandlinger basert på en persons unike genetiske profil, baner CRISPR vei for persontilpassede og effektive intervensjoner, reduserer bivirkninger og forbedrer behandlingsresultater. Utover behandling gir CRISPR også forskere mulighet til å utforske komplekse genetiske mekanismer, akselerere nye funn og åpne nye veier innen persontilpasset medisin.

Kjemoterapi og endokrint basert terapi er sentrale strategier i kreftbehandling. Men effekten av slike regimer varierer, og det er derfor nødvendig å identifisere prediktive biomarkører som kan gi en indikasjon på hva slags effekt legemiddelbehandling kan gi. Flere eksempler illustrerer betydningen av farmakogenetiske forhold som kan influere på aktiviteten av eksisterende kreftregimer. Dette gjelder bl.a. variasjoner i N-acetyltransferase-, tiopurin S-metyltransferase- og cytokrom P450-aktivitet. I tillegg er det identifisert en rekke genetiske polymorfismer som affiserer legemiddelangrepspunktene. F.eks. er det påvist mutasjoner i reseptoren for epidermal vekstfaktor (EGFR), som påvirker effekten av tyrosin kinasehemmeren gefitinib, og polymorfismer i promotorregionen for tymidylat syntasegenet, som medfører redusert respons på fluorouracil-basert terapi. Et annet viktig forhold er at flere kreftformer, bl.a. brystkreft, representerer en samling av sykdomstilstander med en betydelig grad av molekylær og biologisk variasjon som kan springe ut fra helt ulike cellulære utgangspunkter. Dette viser at det er nødvendig med grunnleggende kunnskap om basale cellulære prosesser, og i særdeleshet molekylære og genetiske forandringer i den enkelte kreftsvulsten, som kan påvirke effekten av legemiddelbehandling. Denne type identifikasjon helt ned til den enkelte svulst synes avgjørende for å kunne utvikle fremtidig individualisert kreftbehandling.

Et vesentlig fokus innenfor kreftforskning over flere tiår har vært kreftgenetik med påvisning av mutasjoner og karakterisering av deres rolle i karsinogenesen. Det er økende evidens for en nøkkelrolle også for epigenetiske mekanismer som bakgrunn for unormal genekspressjon, inkludert metylering i promotorregioner, endringer i global DNA-metylering og histonmodifisering ved deacetylering og metylering. Slik unormal genekspressjon kan motvirkes med hemmere av DNA-metyltransferaser og histondeacetylaser.

Til tross for den kliniske heterogeniteten ved brystkreft blir de aller fleste pasientene som er østrogen (ER)- og progesteron (PR)-reseptornegative, behandlet med adjuvant polykjemoterapi bestående av en kombinasjon av antrasyklin og syklofosamid, og ev. 5-fluorouracil, paklitaxel eller docetaxel. Det vil derfor være en opplagt fordel å kunne påvise prognostiske markører som kan selekere de pasientene som ikke vil trenge en slik kombinasjonsbehandling. Over halvparten av tilfellene med brystkreft uttrykker østrogenreseptorer, og det er disse som er angrepspunkt for tamoksifen, et legemiddel som har vært brukt i adjuvant behandling i over 30 år. Men til tross for introduksjonen av Aromatasehemmere (L2.4) er tamoksifen fortsatt en hjørnestein i behandlingen av ER-positive svulster hos premenopausale kvinner og som kjemoprevensjon hos kvinner i høyrisikogruppen for brystkreft. En betydelig andel av tamoksifens farmakologiske aktivitet skyldes omdanning til aktive metabolitter, bl.a. endoksifen, via CYP2D6. Den metabolske aktivitet i CYP2D6 viser høy grad av interindividuell variabilitet, hovedsakelig pga. polymorfismer i CYP2D6-genet (se over) som potensielt kan influere på effekten av behandling. Det har imidlertid vært ulike analyser og vurderinger av de kliniske implikasjoner av kunnskapen på dette feltet.

Trastuzumab er et humant monoklonalt antistoff rettet mot det ekstracellulære domenet av human epidermal vekstfaktor 2 (HER-2/neu)-reseptor onkoprotein, og er godkjent som førstelinjebehandling ved HER-2-positiv brystkreft. Kvinner med primær brystkreft som har HER-2 genamplifikasjon og/eller overekspressjon av HER-2-protein har dårlig prognose. Amplifikasjon eller overekspressjon av HER-2-status er imidlertid en sterk prediktor for effekt av trastuzumab. HER-2 viser seg også å kunne predikere respons på annen behandling, bl.a. ved doksorubicin-basert adjuvant kjemoterapi.

Det er behov for å få identifisert ytterligere biomarkører som grunnlag for pasientseleksjon og terapi. F.eks. indikerer høygradig tumorekspressjon av biomarkøren Ki67, et nukleært non-histonprotein, god respons på

kjemoterapi ved tidlig eller lokalt avansert brystkreft. For de fleste formål er det imidlertid lite trolig at enkeltmarkører vil kunne gi tilstrekkelig sensitivitet og spesifisitet til å karakterisere vevstype og malign transformasjon gjennom tumorers utvikling og progresjon. Mye taler for at det som et hjelpemiddel ved valg av terapi må etableres paneler med flere biomarkører.

Teknologier ved molekylær diagnostikk av kreft. Molekylær diagnostikk av kreft innebærer bruk av ulike teknologier for å analysere de genetiske og molekylære endringene i kreftceller. Disse teknikkene bidrar til å identifisere spesifikke mutasjoner, endringer eller biomarkører som er assosiert med ulike typer kreft. Her er noen eksempler på molekylære diagnostiske metoder som brukes i kreftdiagnose:

- 1) *Polymerasekjedereaksjon (PCR)*: PCR er en mye brukt teknikk for å forsterke spesifikke DNA-sekvenser. I kreftdiagnose kan den brukes til å oppdage mutasjoner i gener som BRAF, EGFR eller KRAS, som er assosiert med forskjellige typer kreft.
- 2) *Fluorescens in situ-hybridisering (FISH)*: FISH er en teknikk som bruker fluorescerende prober for å oppdage spesifikke DNA-sekvenser. Den kan brukes til å identifisere genetiske avvik, som kromosomale translokasjoner, som er vanlige i visse former for leukemier og lymfomer.
- 3) *Neste generasjons sekvensering (NGS)*: NGS-teknologier tillater sekvensering av hele genomet, eksomet eller spesifikke genpaneler. Denne tilnærmingen kan avdekke et bredt spekter av genetiske mutasjoner og endringer i kreftceller, inkludert punktmutasjoner, innskudd, slettinger og strukturelle variasjoner.
- 4) *Immunhistokjemi (IHC)*: IHC innebærer bruk av antistoffer for å oppdage spesifikke proteiner i vevsprøver. Det er verdifullt for å diagnostisere kreftsubtyper og bestemme uttrykket av visse proteiner som hormonreseptorer (f.eks. østrogen og progesteronreseptorer i brystkreft) eller HER2/neu i brystkreft.
- 5) *Genuttrykksprofilering*: Teknikker som mikromatriser eller RNA-sekvensering kan brukes til å måle uttrykksnivåene til tusenvis av gener samtidig. Dette kan hjelpe med klassifisering av svulster og forutsi pasientresultater, som i tilfellet med Oncotype DX for brystkreft.
- 6) *Analyse av sirkulerende tumor-DNA (ctDNA)*: Analyse av ctDNA innebærer påvisning av tumor-spesifikke DNA-fragmenter i blodstrømmen. Denne flytende biopsien kan gi informasjon om tumor-mutasjoner og overvåke behandlingsrespons og sykdomsprogresjon.
- 7) *Metylanalyse*: Avvikende DNA-metylerede mønstre er vanlige i kreft. Metyleringsspesifikk PCR og andre metoder kan brukes til å identifisere hypermetylerede eller hypometylerede områder assosiert med spesifikke kreftformer.
- 8) *Analyse av mikrosatellittinstabilitet (MSI)*: MSI-testing brukes til å identifisere mangler i DNA-misforholdreparasjon i visse typer kreft, som kolorektal kreft. Det er også relevant for valg av immunterapi i noen tilfeller.
- 9) *Påvisning av fusjonsgener*: Teknikker som revers transkripsjon PCR (RT-PCR) og NGS kan identifisere fusjonsgener som oppstår som følge av kromosomale translokasjoner, som sees i ulike typer kreft, inkludert kronisk myeloid leukemi (BCR-ABL-fusjon) og visse sarkomer.
- 10) *Epigenetisk profilering*: Epigenetiske endringer i kreft, som DNA-metylering og histonmodifikasjoner, kan analyseres for å gi informasjon om tumorutvikling og -progresjon.

Valget av metode avhenger av den spesifikke krefttypen, klinisk sammenheng og informasjonsbehovet for behandlingsbeslutninger. Molekylær diagnostikk spiller en avgjørende rolle i personlig medisin, veilede valg av terapi og overvåke behandlingsrespons hos kreftpasienter.

Kardiovaskulære sykdommer

Innenfor det kardiovaskulære området er det flere eksempler på tilstander der en har klinisk erfaring for stor variasjon i responsen på legemiddelbehandling.

Hypertensjon. Til tross for et stort utvalg av blodtrykksmedisiner, godt dokumentert effekt av antihypertensiv behandling, enkel diagnostikk og monitorering, er behandling av høyt blodtrykk fortsatt en stor utfordring. Data tyder på at bare om lag 1/3 av pasientene i denne gruppen er blodtrykksmessig velregulerte. Dette kan skyldes dårlig etterlevelse (compliance), men kan også være betinget i biologiske forhold som f.eks. genetisk variasjon på individnivå. Det er påvist flere singel nukleotid polymorfismer (SNP) i gener for reseptorer som f.eks. i angiotensin II-reseptorer, heterotrimere G-proteiner og intracellulære signalproteiner som kan spille en rolle både for utviklingen av hypertensjon og for den antihypertensive behandlingen.

Hjertesvikt. Betaadrenerg reseptorblokade er en av de mest veldokumenterte behandlingsstrategier ved hjertesvikt, men behandlingseffekten viser likevel en stor grad av variasjon. Bl.a. MERIT-HF-studien som undersøkte effekten av den -adrenerge reseptorblokkeren metoprolol ved hjertesvikt, viste at bare ca. 1/3 av pasientene fikk en adekvat behandlingseffekt. Dette kan f.eks. skyldes genetiske polymorfismer som affiserer 1-adrenerge så vel som 2-adrenerge reseptorer.

Lang QT-tidsyndrom. Lang QT-tidsyndrom (LQTS) er en autosomt dominant arvelig sykdom som skyldes mutasjoner i gener som koder for ionekanalproteiner i hjertemuskelcellen. Mutasjonene fører til forstyrrelser i hjertets aksjonspotensial og predisponerer for ventrikkeltakykardi og plutselig død. Man kjenner i dag mer enn ti

ulike gener der mutasjoner kan forårsake lang QT-tidsyndrom. Behandlingen utgjøres av -adrenerg reseptorblokade og ev. intern hjertestarter. Kunnskap om genotypen er avgjørende for valg av behandling. Pasienter med mutasjon i langsom kaliumkanal (KCNQ1) har god effekt av -adrenerg reseptorblokade, og under 10 % får residiv av arytmihendelse under behandling. Pasienter med mutasjon i natriumkanalen (SCN5A) har utilstrekkelig effekt av -adrenerg reseptorblokade, og det er anbefalt primærprofylaktisk intern hjertestarter.

Ervervet lang QT-tidsyndrom og legemiddelutløst hjertearytmi. En rekke legemidler griper inn i funksjonen av kaliumkanaler og kan således påvirke hjertets aksjonspotensial og føre til forlenget QT-tid. Dette virker proarytmisk og predisponerer for ventrikkeltakykardi. Forlengelse av QT-tiden er i dag den hyppigste medisinske årsak til at et legemiddel blir tatt av markedet. Listen over QT-tidforlengende legemidler blir stadig lengre (crediblemeds.org) og inneholder bl.a. antiarytmika, psykofarmaka og antibiotika. Økt risiko for legemiddelutløst hjertearytmi foreligger hos kvinner, hos personer med komorbiditet, f.eks. hjerte- og nyresvikt, samt hvis det foreligger hypokalemi. Underliggende genetiske varianter som fører til redusert repolarisasjonsreserve vil gjøre en person mer utsatt for legemiddelutløst hjertearytmi. Videre vil nyresvikt og genetisk variasjon som fører til nedsatt legemiddeleliminering kunne utløse ventrikkelarytmi grunnet høye legemiddelspeil i tillegg til at det ved nyresvikt ofte foreligger elektrolyttforstyrrelser. Hvis flere QT-tid forlengende legemidler brukes samtidig, øker risikoen for legemiddelutløst ventrikkeltakykardi.

Lipidsenkende behandling med HMG-CoA reduktasehemmere (statiner), se [Serum-lipidsenkende midler \(L8.15\)](#), reduserer total kolesterol og LDL-kolesterol og har vist å redusere kardiovaskulær risiko. Imidlertid er behandlingsresponsen variabel, og dette kan ha sammenheng med metabolismen av legemidlene over cytokrom P450-systemet. Atorvastatin, lovastatin og simvastatin metaboliseres alle over CYP3A4. Fluvastatin metaboliseres over CYP2C9, som også i noen grad bidrar i metabolismen av simvastatin og lovastatin. En aktiv metabolitt av simvastatin omsettes over CYP2D6. Polymorfismer i CYP2C9, men i mindre grad i CYP2D6, samt variabel vevsekspressjon av CYP3A4, kan spille en rolle for variasjonen i statineffekt på individnivå.

Effekten av [Blodplatehemmere \(L4.5.7\)](#) viser også interindividuell variasjon. Ca. en av åtte høyrisikopasienter for tromboembolisk sykdom vil oppleve en ny tromboembolisk hendelse i løpet av en 2-årsperiode. Dette tilskrives til dels acetylsalisylsyre (ASA)-resistens. ASA-resistens ansees å være av multifaktoriell årsak og involverer trolig både genetiske og farmakokinetiske faktorer, samt at legemiddelinteraksjoner også kan spille en rolle. En polymorfisme i det heterodimere glykoprotein (GP) IIb-IIIa som virker som fibrinogenreseptor, kan spille en rolle både som risikofaktor for sykdom og som modifierende faktor for responsen på behandling med [Glykoprotein IIb/IIIa-antagonister \(L4.5.7.5\)](#) og acetylsalisylsyre. Blodplatehemmere som utøver sin effekt ved binding til adenosindifosfat (ADP)-reseptorer, som bl.a. klopidogrel, viser også variasjon i sine effekter. Ca. 30 % av pasientene som bruker klopidogrel har ingen eller dårlig respons på legemidlet og har derfor økt risiko for trombose og død. Klopidogrelresistens har sammenheng med både genetiske forhold og mekanismer på proteinnivå.

Den varierende responsen på warfarin-behandling er en velkjent klinisk problemstilling. Studier tyder på at polymorfismer i CYP2C9 bidrar til å forklare opptil ca. 10 % av variasjonen i responsen, mens genetisk variasjon i det vitamin K-relaterte enzymet VKORC1 kan forklare opptil 25 % av variabiliteten. I tillegg vil pasientenes vitamin K-status spille en rolle for warfarineffekten.

Fødselshjelp og kvinnesykdommer

Hos kvinner er det en rekke faktorer som tilsier individuell vurdering ved valg av legemiddelterapi. Dette inkluderer kvinnens alder (fertil alder, menopause), prevensjonsbruk, risiko for graviditet under legemiddelbehandling, graviditet eller amming, samt i enkelte tilfeller også genetiske forhold.

Profylakse mot tromboser i svangerskapet er et eksempel der kombinasjon av kliniske og genetiske parametre kan få betydning for behandlingsvalg. F.eks. bør gravide som er homozygote for faktor V Leiden få profylakse med antikoagulant gjennom hele svangerskapet uavhengig av tidligere venøs trombose. Kvinner som er heterozygote for faktor V Leiden bør ha tilleggsrisiko (som tidligere venøs trombose, tung familieanamnese på venøs trombose, langvarig immobilisering eller kombinasjon med heterozygot protrombin genmutasjon) for at profylakse skal anbefales. Profylaksevalg for den enkelte avhenger av summen av risikofaktorer og potensiell nytteverdi. Utgangsrisikoen for trombose kan være liten ved heterozygot faktor V Leiden (risiko for venøs trombose i svangerskapet er da 1/200), men med tillegg av f.eks. tvillingsvangerskap, overvekt, immobilisering, tidligere venøs trombose eller ovarialt hyperstimuleringsyndrom (etter assistert befruktning) vil risikoen øke i varierende grad. Ved en risiko på 1–3 %, bør tromboseprofylakse gis i svangerskapet. Tidligere forekomst av dyp venetrombose, type trombofili, svangerskapets lengde og den gravides vekt vil ha betydning for valg av legemiddel og dosering, samt varighet av behandling.

Graviditet. Det er i dag utarbeidet svært få klinisk relevante retningslinjer for valg av legemiddelterapi for den enkelte gravide pasient, til tross for at man vet at svangerskapet per se og også varigheten av svangerskapet har betydning for farmakokinetiske forhold. Med hensyn til de fysiologiske forandringer som inntreffer i svangerskapet,

burde legemiddelterapi ut fra logiske betraktninger bli gjenstand for individualisering. Hos gravide er glomerulær filtrasjonsrate økt med ca. 50 %, og leverens cytokrom P450-aktivitet er også økt. Noen legemidler får økt, andre redusert, plasmakonsentrasjon ved graviditet. Det foreligger imidlertid per i dag få evidensbaserte forslag til dosering av legemidler gjennom svangerskapet. Manglende retningslinjer skyldes antakelig et begrenset antall studier på gravide kvinner, som av mange grunner blir utelukket fra en rekke kliniske forsøk. Derimot foreligger det oftere terapianbefalinger for å redusere mulighet for uønskede effekter på fosteret, slik som teratogenisitet etc.

De siste årene har angiogenetiske proteiner i den gravides blod i økende grad blitt brukt som en markør for morkakehelse. Sammen med kliniske og obstetriske faktorer brukes nå serumkonsentrasjonen av placenta growth factor (PIGF) i uke 11-14 av svangerskapet i en algoritme for å redusere risiko for tidlig preeklampsutvikling. Kvinner med økt risiko anbefales bruk av lavdose acetylsalicylsyre fra denne tiden (uke 11-14) frem til uke 36 (ved bruk av 150 mg daglig). Nyere forskning kan antyde at mekanismene for forebygging av tidlig innsettende preeklampsi med acetylsalicylsyre kan være ved å forbedre placenteringsmekanismer og placentafunksjon, og dermed forsinke placenta-aldring (ref Li 2021) og cellulært stress. En slik positiv effekt på placentafunksjonen vil også kunne bidra til å forklare reduksjonen i risiko for prematur fødsel, som flere aspirinstudier har vist, men ikke alle. Dette er et eksempel på **persontilpasset medisin**, som ikke bare får helsemessige effekter på kvinnen selv (reducere risiko for maternell sykdom og dødelighet) men også for fosteret (reducere risiko for dødelighet og sykkelighet, via for eksempel redusert risiko for prematuritet, tilveksthemming og morkakeløsning). Redusert risiko for preeklampsi og prematur fødsel henger også sammen med redusert risiko for kroniske sykdommer senere i livet, slik som hjerte- og karsykdom, både for mor og barn.

Det henvises forøvrig til kapitlene:

Graviditet og legemidler (G7)

Amming og legemidler (G8)

Andre områder

Også på en rekke andre områder blir betydningen av farmakogenetiske forhold studert. Innenfor *psykofarmakologien* har en lenge vært klar over betydningen av genetiske polymorfismer på metabolismenivå, særlig knyttet til polymorfismene i CYP2D6, som har klinisk interesse ved behandling med antidepressiva og antipsykotika. Innenfor lungemedisin er det særlig i forbindelse med astmabehandling gjort en rekke undersøkelser av farmakogenetiske forhold. Polymorfismer i 2-adrenerge reseptorer er rapportert å påvirke effekten av 2-adrenerge agonister, mens polymorfismer som affiserer enzymet 5-lipoksygenase (ALOX5), kan ha betydning for responsen på behandling med leukotrienreseptorantagonister. Fra *infeksjonsmedisinen* har betydningen av polymorfe gener i forbindelse med tuberkulosebehandling med isoniazid lenge vært kjent. Isoniazid elimineres fra kroppen ved en genetisk bestemt N-acetyleringsmekanisme, og hos såkalte raske acetylatorer er halveringstiden ca. 70 minutter, mens den er 2–5 timer hos langsomme acetylatorer. Dosereduksjon anbefales hos langsomme acetylatorer. Behandling med reverstranskriptasehemmeren abakavir ved HIV-infeksjon er forbundet med risiko for hypersensitivetsreaksjon. Det er holdepunkt for en assosiasjon mellom forekomst av antigenet HLA-B 5701 og abakavirhypersensitivitet, og screening for antigenet synes å være et verdifullt hjelpemiddel for å redusere risikoen for slike reaksjoner.

p-239.3. Kjønn

Revidert: 05.11.2024

Generelt

Det er kjønnsforskjeller i forekomst og terapierespons for flere sykdomsgrupper, og det er sannsynlig at økende kunnskap om slike kjønnsforskjeller vil få større betydning for terapeutiske legemiddelvalg i fremtiden. Det foreligger farmakokinetiske kjønnsforskjeller som inkluderer ulikheter innen absorpsjon/biotilgjengelighet, distribusjonsvolum, proteinbinding, utskillelse og metabolisme av legemidler. Generelt er det likevel stor mangel på kjønnsespesifikke studier ved evaluering av legemiddeleffekter.

Kardiovaskulære sykdommer

Kvinner og menn påvirkes forskjellig av kardiovaskulær sykdom. Bl.a. er det slik at kvinner utvikler kardiovaskulær sykdom 10–20 år senere enn menn. Kvinner rapporterer typisk anstrengelsesutløst angina sjeldnere enn menn, og arbeids-EKG er oftere falsk negative. Det er påvist kjønnsforskjeller i underliggende molekylær kardiovaskulær patofysiologi mellom kvinner og menn, og det er også vist kjønnsespesifikke effekter i nåværende brukte kardiovaskulære legemidler. Det er behov for mer forskning på dette området. Kvinner har vært underrepresentert i kliniske kardiovaskulære studier, i tillegg til at kliniske studier ofte ikke er blitt designet for å kunne analysere for mulige kjønnsforskjeller i vurderingen av endepunktvariabler. Noen studier har vist høyere mortalitet hos kvinner enn hos menn ved bruk av digitalis mot hjertesvikt, muligens skyldes dette for høy

dosering hos kvinner. Videre får kvinner under antiarytmisk behandling oftere proarytmiske forstyrrelser sammenlignet med menn, slik som torsade de pointes takykardi. Primær forebygging av hjerteinfarkt med acetylsalisylsyre er sannsynligvis mindre effektiv hos kvinner enn hos menn. Det er holdepunkter for at [Angiotensinkonverterende enzymhemmere \(L8.6.1\)](#) er mindre effektive hos kvinner og gir flere bivirkninger, og i enkelte studier er det funnet at -adrenerge reseptorblokkere ikke er effektive hos kvinner. Det er også holdepunkter for at behandling med trombolytika og antikoagulantia er forbundet med flere bivirkninger hos kvinner. Disse og en rekke andre observasjoner indikerer at det er et behov for nye strategier i legemiddelintervensjonsstudier for å oppdage kjønnsespesifikke effekter som kan bidra til å optimalisere individuelle behandlingsregimer.

Demenssykdommer

Det er påvist større prevalens og insidens av Alzheimers sykdom hos kvinner enn hos menn, i motsetning til f.eks. ved Parkinsons sykdom, der menn har høyere prevalens og raskere sykdomsprogresjon. Hormonterapi (HT) har i noen studier vist protektiv effekt hos kvinner mot alzheimerutvikling, men bare dersom den blir gitt i de klimakteriske årene. HT i form av østrogenilskudd gitt postmenopausalt og postklimakterisk i tidlig klinisk stadium av Alzheimers sykdom er ineffektiv som behandling og har i enkelte studier vist å kunne forverre demenssykdommen.

Lungekreft

Kvinner har bedre prognose enn menn ved lungekreft generelt. Kjønn er også en viktig prediktiv faktor for effekt av behandling med EGFR (epidermal growth factor receptor)-hemmere. Avansert ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer) som uttrykker EGFR-molekylet, er mer sensitiv for behandling med EGFR-tyrosinkinasehemmere (TKI) hos kvinner enn hos menn.

p-239.4. Alder

Revidert: 05.11.2024

Generelt

En rekke særskilte forhold må tas i betraktning ved legemiddelbehandling hos barn, se eget kapittel [Barn og legemidler \(G9\)](#). Likeledes må det i den eldre pasientpopulasjonen gjøres særlige og individuelle vurderinger bl.a. i lys av at aldring er en individualisert prosess, der kronologisk alder ikke nødvendigvis korresponderer med de fysiologiske forandringer, samt økt forekomst av multimorbiditet og polyfarmasi.

Se omtale i eget kapittel [Eldre og legemidler \(G10\)](#).

p-239.5. Samtidig sykdom og endring i organfunksjon

Revidert: 05.11.2024

Generelt

Tilstedeværelsen av annen samtidig sykdom hos den enkelte pasient kan være vesentlig når en skal vurdere risiko-nytte-forholdet ved legemiddelbehandling. Bl.a. er det i slike tilfeller viktig å være klar over relevante forsiktighetsregler og etablerte kontraindikasjoner. Sykdom som resulterer i endringer i organfunksjon(er), vil også kunne påvirke effekten av en lang rekke legemidler. Dette gjelder tilstander som medfører reduksjon i nyrefunksjonen, leverens funksjon, hjertesvikt, stoffskiftesykdommer og sykdommer i mage- og tarmsystemet.

Betydningen av disse forhold er nærmere omtalt i kapitlene:

[Legemiddelbruk og -dosering ved nedsatt nyrefunksjon \(G3\)](#)

...

p-239.6. Interaksjoner, kost og omgivelsesfaktorer

Revidert: 05.11.2024

Se også

[Interaksjoner \(G6\)](#)

Generelt

Effekten av et legemiddel som gis til pasienten, kan påvirke annen pågående legemiddelbruk ved *legemiddelinteraksjoner* (se også [Interaksjoner \(G6\)](#)). Også annen legemiddelbehandling som er blitt gitt og avsluttet i forkant av det aktuelle legemiddel, avhengig av bl.a. seponeringstidspunkt og det seponerte legemidlets halveringstid, kan potensielt ha en innvirkning.

Det er videre flere viktige interaksjoner som kan inntre mellom legemidler og *plantebaserte legemidler*. Eksempelvis vil bruk av johannesurt føre til induksjon av enzymet CYP3A4, slik at mengden av enzym derved øker. Omdannelsen av legemidler som metaboliseres via CYP3A4, går dermed raskere med lavere plasmakonsentrasjoner av legemidlene som resultat.

Også innholdsstoffer i visse *matvarer* kan påvirke effekten av enkelte legemidler, f.eks. vil innholdet av vitamin K i grønnsaker motvirke effekten av warfarin. Grapefruktjuice har evnen til å hemme CYP3A4, og legemidler som metaboliseres over dette enzymet, vil kunne oppnå høyere plasmakonsentrasjoner enn forventet. Grillet mat og tobakksrøyk inneholder polysykliske hydrokarboner som induserer CYP1A2, slik at legemidler som omsettes over dette enzymet, bl.a. olanzapin, oppnår lavere plasmakonsentrasjoner hos pasientene etter slik eksponering.

Over de senere år har det også vært økende interesse for tarmfloraens innvirkning på effekt og toksisitet av medikamentell behandling, og feltet har gitt en ny innfallsvinkel til persontilpasset medisin. Betydningen av omgivelsesfaktorer og miljø i vid forstand har også utvidet innholdet i begrepet persontilpasset medisin.

En systematisk oversikt over feltet legemiddelinteraksjoner er beskrevet i kapittel:

[Interaksjoner \(G6\)](#)

p-239.7. Etablering av algoritmestyrte legemiddelbehandling

Revidert: 21.02.2024

Generelt

Innenfor flere terapiområder har legemiddelbehandling implementert kunnskapen om faktorer som innvirker på den terapeutiske effekten for den enkelte pasient. Dette har gitt grunnlag for å etablere retningslinjer og algoritmer for å styre legemiddelbehandlingen med et individrettet fokus både for enkelte legemidler og for kombinerte legemiddelregimer. For å kunne implementere persontilpasset legemiddelbehandling i klinisk praksis er det behov for å integrere omfattende kunnskap opp mot den aktuelle behandlingssituasjon. Videre utvikling av IT-baserte verktøy er helt sentralt og anvendelse av kunstig intelligens er blitt vurdert bl.a. gjennom det europeiske PERMIT-prosjektet. De kliniske utprøvningsprogrammene for nye potensielle legemidler har over tid reflektert en utvikling rettet mot høyere grad av persontilpasset behandling. Det økende fokus bl.a. mot molekylær diagnostikk i farmakogenetiske substudier i kliniske utprøvinger har gitt vesentlige bidrag til utviklingen av persontilpasset medisin. Identifiseringen av nye substanser rettet mot intracellulære signalveier og angrepspunkter som representerer nøkkeltrinn i cellulære funksjoner har bidratt til vesentlige gjennombrudd i behandlingsmuligheter særlig innenfor kreftområdet. Utviklingen av persontilpasset medisin skjer i nær sammenheng med karakterisering av eksisterende sykdomstilstander i nye undergrupper og ofte knyttet til betydningen av bestemte cellulære signalveier for sykdom. På denne måte er feltet langt på vei en refleksjon av trender i den medisinske utvikling som innebærer fornyelse og presisering innenfor sykdomsklassifikasjon med basis i ny forståelse av underliggende cellulære signalmekanismer.

Et verktøy for fortolkning av farmakogenetiske analyser er å finne på [CYPinfo.no](#).

p-239.8. Aktuelle nettressurser

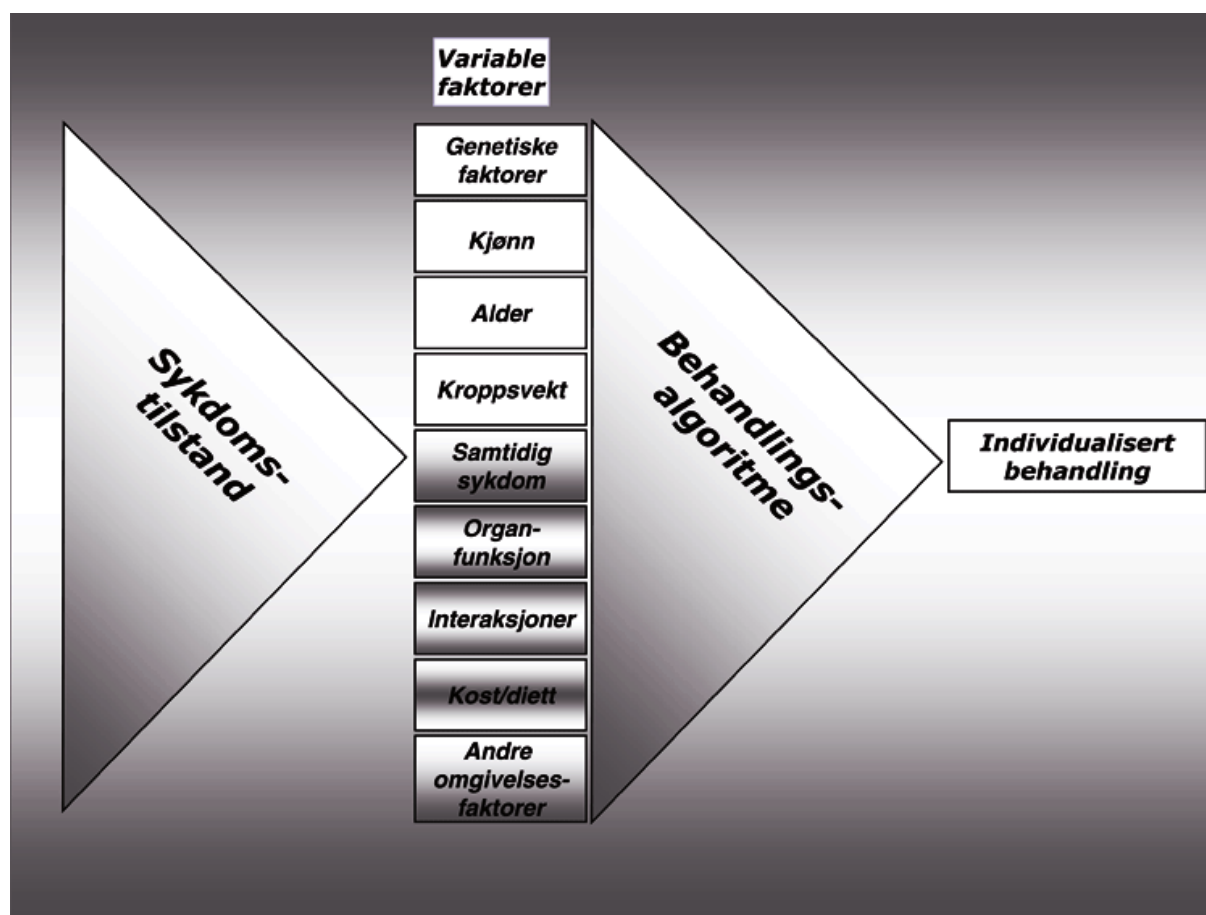
Aktuelle nettressurser

Beslutningsverktøyet [CYPinfo.no](https://cypinfo.no)

Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser ([Genetikportalen](#))

Norsk portal for legemiddel- og rusmiddelanalyser ([Farmakologiportalen](#))

p-239.9. Figurer



Algorit mestyrt persontilpasset legemiddelbehandling basert på variable faktorer med reell innvirkning på effekt og toksisitet

p-239.10. Kilder

Kilder

Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi-Bannerman C. [Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women](#). Am J Obstet Gynecol. 2018;219(4):399.e1-399.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.011.

Arnone D, Omar O, Arora T, Östlundh L, Ramaraj R, Javaid S, Govender RD, Ali BR, Patrinos GP, Young AH, Stip E. [Effectiveness of pharmacogenomic tests including CYP2D6 and CYP2C19 genomic variants for guiding the treatment of depressive disorders: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials](#). Neurosci Biobehav Rev. 2023;144:104965. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104965.

Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, Rich-Edwards JW, Rexrode KM, Pennell PB, Goldstein JM, O'Neal MA, LeBoff M, Behn M, Seely EW, Joffe H, Manson JE. [Clinical advances in sex- and gender-informed medicine to improve the health of all: A review](#). JAMA Intern Med. 2020;180(4):574-583. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.7194.

Cammarota G, Ianiro G, Ahern A, Carbone C, Temko A, Claesson MJ, Gasbarrini A, Tortora G. [Gut microbiome, big data and machine learning to promote precision medicine for cancer](#). Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(10):635-648. doi: 10.1038/s41575-020-0327-3.

Cecchin E, Stocco G. [Pharmacogenomics and personalized medicine](#). Genes (Basel). 2020;11(6):679. doi: 10.3390/genes11060679.

Chakravarty D, Solit DB. [Clinical cancer genomic profiling](#). Nat Rev Genet. 2021 Aug;22(8):483-501.

Chan CWH, Law BMH, So WKW, Chow KM, Waye MMY. [Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen](#). J Cancer Res Clin Oncol. 2020; 146:1395-1404.

Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium; [CPIC \(cpicpgx.org\)](#)

Currie G, Delles C. [Precision medicine and personalized medicine in cardiovascular disease](#). Adv Exp Med Biol. 2018;1065:589-605. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_36.

CYPinfo - Fortolkningsverktøy for farmakogenetiske analyser Oslo universitetssykehus; [www.cypinfo](#).

Dacic S. [State of the Art of Pathologic and Molecular Testing](#). Hematol Oncol Clin North Am. 2023;37(3):463-473. doi: 10.1016/j.hoc.2023.02.001.

Farmakologiportalen; [https://farmakologiportalen.no/content/1/farmakologiportalen](#)

US Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. [https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling](#)

Feng W, Liu J, Ao H, Yue S, Peng C. [Targeting gut microbiota for precision medicine: Focusing on the efficacy and toxicity of drugs](#). Theranostics. 2020;10(24):11278-11301. doi: 10.7150/thno.47289.

Freidlin B, Allegra CJ, Korn EL. [Moving Molecular Profiling to Routine Clinical Practice: A Way Forward?](#) J Natl Cancer Inst. 2020;112(8):773-778. doi: 10.1093/jnci/djz240.

Helse- og omsorgsdepartementet. Strategi for persontilpasset medisin (2023). [https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/strategi-for-persontilpasset-medisin/id2959463/](#)

Hills AP, Farpour-Lambert NJ, Byrne NM. [Precision medicine and healthy living: The importance of the built environment](#). Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(1):34-38. doi: 10.1016/j.pcad.2018.12.013.

Kupka E, Hesselman S, Hastie R, Lomartire R, Wikstrom AK, Bergman L. [Low-dose aspirin use in pregnancy and the risk of preterm birth: a Swedish register-based cohort study](#). Am J Obstet Gynecol. 2023;228(3):336.e1-336.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2022.09.006.

Li X, Milosavljevic A, Elsea SH, Wang CC, Scaglia F, Syngelaki A, Nicolaides KH, Poon LC. [Effective Aspirin Treatment of Women at Risk for Preeclampsia Delays the Metabolic Clock of Gestation.Hypertension](#). 2021;78(5):1398-1410. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17448.

International Consortium for Personalised Medicine. [https://www.icpermed.eu/](#)

Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. [The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice](#). Pregnancy Hypertens. 2022;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.

Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin NorPrem. [https://norprem.no/persontilpasset-medisin](#)

Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, Wright A, Wright D. [First-trimester prediction of preterm pre-eclampsia and prophylaxis by aspirin: Effect on spontaneous and iatrogenic preterm birth](#). BJOG. 2024;131(4):483-492. doi: 10.1111/1471-0528.17673.

PERsonalised medicine trials (PERMIT). [https://permit-eu.org/publications](#)

Rocca WA, Kantarci K, Faubion SS. [Risks and benefits of hormone therapy after menopause for cognitive decline and dementia: A conceptual review](#). Maturitas 2024; 184: 1-9

Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. [Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia](#). N Engl J Med 2017; 377(7): 613-22.

Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. [Pharmacogenomics: Driving personalized medicine](#). Pharmacol Rev. 2023;75(4):789-814. doi: 10.1124/pharmrev.122.000810.

Sioud M, Melien Ø. [Treatment options and individualized medicine](#). Methods Mol Biol. 2007;361:327-40.

- Stachenfeld NS, Mazure CM. [Precision medicine requires understanding how both sex and gender influence health](#). *Cell*. 2022;185(10):1619-1622. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.012.
- Staff A, Kvie A, Langesæter E, Michelsen TM, Moe K, Strand KM Værnesbranden M, Øian P. [Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi](#). *Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp*. ePub. ISBN 978-82-692382-2-8. [hentet feb 2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselsjelp/hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/>
- Staff AC, Redman CW, Williams D, Leeson P, Moe K, Thilaganathan B, Magnus P, Steegers EAP, Tsigas EZ, Ness RB, Myatt L, Poston L, Roberts JM; Global Pregnancy Collaboration (CoLab). [Pregnancy and long-term maternal cardiovascular health: Progress through harmonization of research cohorts and biobanks](#). *Hypertension* 2016; 67(2): 251-60.
- Superchi C, Brion Bouvier F, Gerardi C, Carmona M, San Miguel L, Sánchez-Gómez LM, Imaz-Iglesia I, Garcia P, Demotes J, Banzi R, Porcher R; PERMIT Group. [Study designs for clinical trials applied to personalised medicine: a scoping review](#). *BMJ Open*. 2022;12(5):e052926. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052926.
- Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. [A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics](#). *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1295. doi: 10.3390/genes11111295.
- The Fetal Medicine Foundation. [Risk assessment: Risk for preeclampsia](#). [hentet feb 2024]. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>.
- Tsimberidou AM, Kahle M, Vo HH, Baysal MA, Johnson A, Meric-Bernstam F. [Molecular tumour boards - current and future considerations for precision oncology](#). *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Dec;20(12):843-863.
- Wahida A, Buschhorn L, Fröhling S, Jost PJ, Schneeweiss A, Lichter P, Kurzrock R. [The coming decade in precision oncology: six riddles](#). *Nat Rev Cancer*. 2023 Jan;23(1):43-54.
- World Health Organization (WHO) Resolution WHA 75.8 (2022). [Strengthening clinical trials1 to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination](#). https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_R8-en.pdf
- Yin, Q., Zhong, L., Song, Y. Bai I, Wang Z, Li C, Xu Y, Yang X. [A decision support system in precision medicine: contrastive multimodal learning for patient stratification](#). *Ann Oper Res* (2023). <https://doi.org/10.1007/s10479-023-05545-6>
- Zhang, Z., Lin, X. & Wu, S. [A hybrid algorithm for clinical decision support in precision medicine based on machine learning](#). *BMC Bioinformatics*. 2023;24(1):3. doi: 10.1186/s12859-022-05116-9.<https://doi.org/10.1186/s12859-022-05116-9>