

# G11 Individualisert legemiddelbehandling

Publisert: 20.06.2013 Sist endret: nov. 2015  
Øyvind Melien, Annetine Staff, Kristina Hermann Haugaa, Mouldy Sioud

## Innhold

G11.1	Figurer.....	s.7	G11.2	Kilder.....	s.7
-------	--------------	-----	-------	-------------	-----

## 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. Det kommer stadig ny kunnskap om ulike typer av mekanismer og faktorer som kan påvirke utfallet av legemiddelbehandling på et individuelt nivå. Dette gjør det tydelig hvor viktig det faglige grunnlaget for en mer systematisk tilnærming til en individualisert legemiddelbehandling 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). Et fremtidsscenario vil være en gradvis oppbygning av evidens for algoritmestyrt behandling basert på kunnskap om hvilke variable faktorer som har en reell innvirkning på effekt og toksisitet både av enkeltlegemidler og kombinerte regimer (se ...). En slik ambisjon innebærer betydelige utfordringer for medisinsk forskning og utviklingsarbeid, og ikke minst for å kunne omsette et komplekst kunnskapsmateriale til evidensbaserte, praktiserbare retningslinjer og rutiner til bruk i en klinisk hverdag.

## 1. Genetisk variasjon

Publisert: 20.06.2013  
Sist endret: nov. 2015

Farmakogenetikk er det fagfeltet som studerer de genetiske variasjonene som kan påvirke legemiddeleffekter. 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](http://www.fda.gov) Det pågår forskning innenfor flere terapiområder, særlig rettet mot den betydning genetiske variasjoner kan ha for metabolismen av legemidler, i første rekke med karakterisering av såkalte polymorfismer innen cytokrom (CYP) P450-systemet. De viktigste polymorfe CYP-enzymene er CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 (se kapittel [Interaksjoner \(G6\)](#)). For CYP-screening (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6), se [Senter for psykofarmakologi, Farmakogenetiske analyser](#). F.eks. er det blitt konstatert at ca. 8 % av befolkningen i Vest-Europa og USA og 1–2 % av asiater har en langsom metabolisme over enzymet CYP2D6. Av den grunn omtales de som langsomme omsettere («poor metabolizers») av legemidler som metaboliseres over dette enzym, slik som bl.a. metoprolol, timolol, trisykliske antidepressiva og enkelte antipsykotiske midler og antiarytmika. Langsom metabolisme vil kunne resultere i klart forhøyede konsentrasjoner av legemidlene i plasma hos disse pasientene, med økt risiko for bivirkninger og toksisitet som resultat. Årsaken til den langsomme metabolismen ligger i forekomst av mutasjoner som inaktiverer CYP2D6-enzymet. Av i alt om lag 80 forskjellige kjente genetiske varianter av CYP2D6 viser det seg at tre av disse, CYP2D6\*3, CYP2D6\*4 og CYP2D6\*5, forårsaker ni av ti tilfeller av langsom metabolisme over dette enzymet. For CYP2C9, som omsetter bl.a. warfarin og fenytoin, er omfanget av langsomme omsettere ca. 1 %. For CYP2C19, som omsetter bl.a. protonpumpehemmere, er det observert ca. 4 % med nedsatt metaboliseringsvevne i en hvit befolkning.

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.

Etter hvert er det også blitt en økende forskningsinteresse for betydningen av genetiske variasjoner som kan påvirke angrepspunktene for legemiddelbehandling, både på reseptornivå, ev. i nedstrøms signalveier for reseptorene, i ionekanaler og enzymer. Også ulike mekanismer på proteinnivå, som f.eks. fosforylering, kan være av betydning for legemiddeleffekter. Her gis noen eksempler fra ulike terapiområder.

## Kreftsykdommer

Med den intense forskning som foregår for å identifisere nye angrepspunkter ved kreftbehandling, blir flere og flere kreftformer karakterisert med sikte på å etablere individualisert terapi. I motsetning til konvensjonelle kreftlegemidler, blir nye midler i større grad rettet mot defekter i cellulære signalveier som kan forekomme bare hos en mindre gruppe av pasienter. Behandlingen blir følgelig effektiv i første rekke hos kreftpasienter med disse defekter. Dette er en bekreftelse på konseptet for individualisert behandling innenfor onkologien.

Velkjente eksempler på individualisert terapi og deres korresponderende biomarkører er Trastuzumab (L2.3.1.3) for behandling av brystkreft karakterisert ved HER2 (ERB2) amplifikasjon, Imatinib (L2.2.1.2) ved behandling av kronisk myelogen levkemi basert på hemning av produkter fra BCR-ABL-fusjonsgenet. Vemurafenib (L2.2.1.19) er en BRAF kinasehemmer ved behandling av metastatisk melanom med forekomst av BRAF-V660E mutasjon i tumor. Krizotinib (L2.2.1.17), en hemmer av anaplastisk lymfom kinase (ALK), er målrettet mot pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) 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 angrepspunkter.

Per i dag er det et begrenset antall sykdomsmodifiserende gener som influerer på valg av kreftbehandling. Etterhvert som kostnadene ved genomsekvensering faller, er det trolig at onkologer vil ha kunnskap 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 individualisert 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.

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 (L2.1.2.5) 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 de siste ti årene har vært kreftgenetikk 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 genekspresjon, inkludert metylering i promotorregioner, endringer i global DNA-metylering og histonmodifisering ved deacetylering og metylering. Slik unormal genekspresjon 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 (L2.1.1.2), og ev. 5-Fluorouracil (L2.1.2.5), Paklitaxel (L2.1.3.5) eller Docetaxel (L2.1.3.6). 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 ..., 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). Identifikasjon av CYP2D6-genvarianter vil dermed være meget viktig for å selektere de pasientene som kan dra nytte av denne typen endokrint baserte behandling.

Trastuzumab (L2.3.1.3) 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 overekspresjon av HER-2-protein har dårlig prognose. Amplifikasjon eller overekspresjon av HER-2 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 (L2.1.4.1) basert adjuvant kjemoterapi.

Det er behov for å få identifisert ytterligere biomarkører som grunnlag for pasientseleksjon og terapi. F.eks. indikerer høygradig tumorekspresjon 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.

## 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 effekten 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 behandlingen viser likevel en stor grad av variasjon. Bl.a. MERIT-HF-studien som undersøkte effekten av den -adrenerge reseptorblokkeren Metoprolol (L8.2.2.6) 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](https://www.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 legemiddeleliminasjon 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 ventrikkelakykardi.

*Lipidsenkende behandling* med HMG-CoA reduktasehemmere (statiner), se Serum-lipidsenkende midler (L8.15), reduserer totalkolesterol 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 (L8.15.1.1), Lovastatin (L8.15.1.3) og Simvastatin (L8.15.1.6) metaboliseres alle

over CYP3A4. Fluvastatin (L8.15.1.2) 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 vevsekspresjon av CYP3A4, kan spille en rolle for variasjonen i statineffekt på individnivå.

Effekten av ... 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 ... og Acetylsalisylsyre (L17.1.1.1). Blodplatehemmere som utøver sin effekt ved binding til adenosindifosfat (ADP)-reseptorer, som bl.a. ..., 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 ...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.

## Det henvises for øvrig til kapitlene

Graviditet og legemidler (G7)

Amming og legemidler (G8)

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 (L1.2.17.1)** 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 ... ved HIV-infeksjon er forbundet med risiko for hypersensitivitetsreaksjon. 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.

## 2. Kjønn

Publisert: 20.06.2013

Det er kjønnsforskjeller i forekomst og terapirespons 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.

*Kardiovaskulær sykdom.* 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 ... 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.

## 3. Alder

Publisert: 20.06.2013

En rekke særskilte forhold må tas i betraktning ved legemiddelbehandling hos barn, se eget kapittel G9 Barn og legemidler (G9) for omtale av barn og legemidler. 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 G10 om eldre og legemidler Eldre og legemidler (G10)

## 4. Samtidig sykdom og endring i organfunksjon

Publisert: 20.06.2013

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

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

G4 Legemiddeldosering ved alvorlig leversykdom, hjertesvikt, stoffskiftesykdommer og mage- og tarmsykdommer [Legemiddeldosering ved mage- og tarmsykdom, leversykdom, hjertesykdom og neurologisk sykdom \(G4\)](#)

## 5. Interaksjoner, kost og omgivelsesfaktorer

Publisert: 20.06.2013

Effekten av et legemiddel som gis til pasienten, kan påvirke annen pågående legemiddelbruk ved *legemiddelinteraksjoner*. 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 *naturlegemidler*. Eksempelvis vil bruk av naturlegemidlet johannesurt føre til induksjon av enzymet CYP3A4, slik at mengden av enzym derved øker. Omdannelsen av legemidler som metaboliseres, 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. Grillt mat og tobakksrøyk inneholder polysykliske hydrokarboner som induserer CYP1A2, slik at legemidler som omsettes over dette enzymet, bl.a. teofyllin, oppnår lavere plasmakonsentrasjoner hos pasientene etter slik eksponering.

## En systematisk oversikt over feltet legemiddelinteraksjoner er beskrevet i kapittel

G6 Interaksjoner [Interaksjoner \(G6\)](#)

## Etablering av algoritmestyrt legemiddelbehandling

Publisert: 20.06.2013

Trolig vil fremtidens legemiddelbehandling i økende grad legge til grunn kunnskapen om faktorer som innvirker på den terapeutiske effekten for den enkelte pasient. Dette kan på sikt gjøre det mulig å etablere algoritmer for å styre legemiddelbehandlingen med et individrettet fokus både for enkelte legemidler og for kombinerte legemiddelregimer. For å kunne implementere individualisert legemiddelbehandling i klinisk praksis vil det bli behov for å integrere omfattende datasett opp mot den aktuelle behandlingssituasjon. Utvikling av IT-baserte verktøy antas å bli helt sentrale. Sannsynligvis vil også de kliniske utprøvningsprogrammene for nye potensielle legemidler over tid reflektere en utvikling rettet mot en høyere grad av individualisert tilpasset behandling. Det økende fokus bl.a. mot farmakogenetiske substudier i kliniske utprøvinger gir allerede et vesentlig bidrag til å utvikle en plattform for individualiserte terapier. Det er en stigende interesse for å utvikle nye substanser rettet mot intracellulære signalveier og angrepspunkter som kan representere nøkkeltrinn i cellulære funksjoner. Dette aksentuerer ikke bare kravene til sikkerhetsaspekter og overvåkning, men minst like mye behovet for en optimalisert, individuelt basert terapi. Utviklingen av individualisert terapi 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 vil kunne innebære fornyelser innenfor sykdomsklassifikasjon med et økende fokus på cellulære signalmekanismer.

## Magistrell forskrivning

Publisert: 31.03.2017

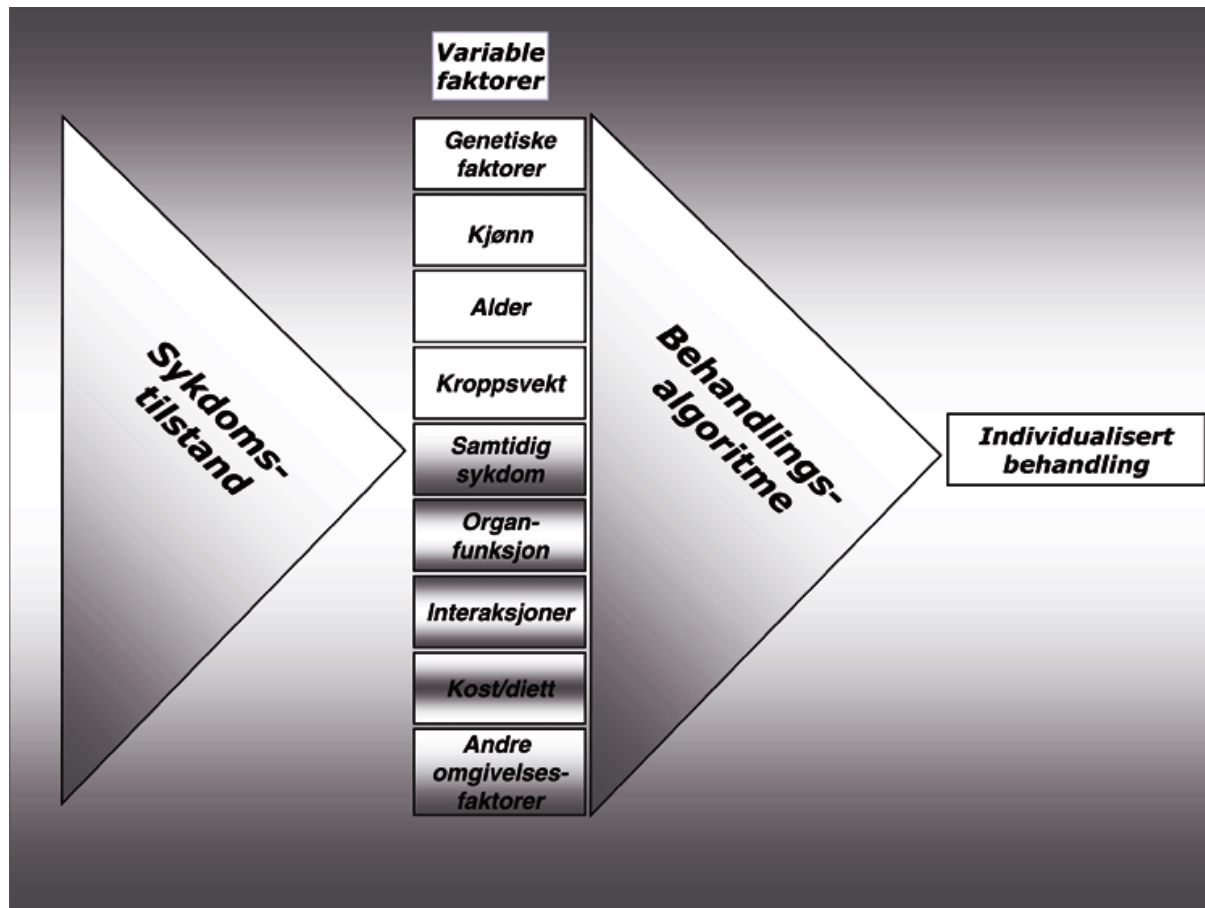
Ved behov for legemidler som ikke finnes i f.eks. ønsket sammensetning, styrke eller legemiddelform, har forskrivere rett til å forskrive et magistrellt preparat. Magistrell forskrivning kan foreløpig ikke gjøres vha. e-

resept, men må skrives på papir. For ytterligere opplysninger, kontakt det lokale apotek eller sykehusapotek. Se apotekoversikten på Apotekforeningens nettside, <http://www.apotek.no/Default.aspx?ID=8242>

### Aktuelle nettressurser

- Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser ([Genetikportalen](#))
- Norsk portal for legemiddel- og rusmiddelanalyser ([Farmakologiportalen](#))

## G11.1. Figurer



Algoritmestyrt individualisert legemiddelbehandling basert på variable faktorer med reell innvirkning på effekt og toksisitet

## G11.2. Kilder

### Individualisert legemiddelbehandling

FDA biomarkers table. [www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm](http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm)

Rooji T, Wilson DM, Marsh S. Personalized medicine policy challenges: measuring clinical utility at point of care. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2012; 12(3), 289-95

Sioud M, Melien Ø. Treatment options and individualized medicine. *Methods Mol Biol.* 2007;361:327-40

[www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)

Personalized Medicine for the European Citizen – towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease. *Forward Look.* European Science Foundation