

Baumann P. Pharmakogenetik. In: Riederer, P. and Laux, G., editors, Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie : ein Therapiehandbuch., Wien. Wien: Springer; 2010. p. 337-351.

6.4 Pharmakogenetik

P. Baumann

6.4.1. Einführung

Die Wirkung eines Medikamentes hängt sowohl von seinen pharmakologischen Eigenschaften als auch von seiner Verfügbarkeit am Zielorgan ab. Diese wird durch den Metabolismus und die Pharmakokinetik des Wirkstoffes bestimmt, wobei auch der Beitrag von aktiven Metaboliten zu berücksichtigen ist. Neben Umwelteinflüssen wie Rauchen, Komedikationen und somatische Krankheiten determinieren auch genetische Faktoren das Schicksal des Medikamentes im Organismus sowie seine therapeutischen und unerwünschten Wirkungen. Die Einsicht, dass genetische Faktoren die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik eines Medikamentes mitbestimmen, hat F. Vogel im Jahre 1959 zur Schaffung des Begriffes Pharmakogenetik geführt (Vogel 1959). Heutzutage werden gelegentlich die Termini Pharmakogenetik und Pharmakogenomik verwechselt. Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit dem Studium von unterschiedlichen Reaktionen von Patienten auf Medikamente, infolge von genetischen Polymorphismen, nach dem Paradigma „ein Medikament für viele Patienten“. Als genetischer Polymorphismus wird eine genetische Variation bezeichnet, welche häufiger als 1 % in

der Bevölkerung auftritt. Die Pharmakogenomik hingegen dient der Absicht, Krankheitsbezogene Ziele für Medikamente auf molekularem Niveau zu identifizieren. Die geeignetsten Medikamente sollen spezifisch für klinische Populationen entwickelt werden, die durch bestimmte Haplotypen charakterisiert sind. Im Zusammenhang mit Pharmakogenomik gilt das Paradigma: „Viele Medikamente für viele Patienten“ (Lindpaintner 2003; Paul und Roses, 2003).

Die Pharmakogenetik umfasst vier Domäne (Spear 2001):

1. Gene, die Subkategorien von Krankheiten charakterisieren, für deren Behandlung selektive Medikamente entwickelt werden sollen;
2. Gene, welche die Zielproteine von Medikamenten determinieren (z. B. Rezeptorproteine);
- sowie Gene, welche diejenigen Enzyme determinieren, die für den Metabolismus, die Absorption und die Verteilung von Medikamenten im Zusammenhang mit ihrer 3) *therapeutischen* oder 4) *toxischen* Wirkung verantwortlich sind.

Genetische Faktoren beeinflussen beinahe alle Prozesse, die für den Weg eines Medikamentes im Organismus verantwortlich sind: Absorption, Distribution (Verteilung), Metabolismus und Elimination (ADME). So besteht ein

genetischer Polymorphismus des Transportproteins P-Glykoprotein, welches unter anderem zahlreiche psychotrope Pharmaka vom Verdauungstrakt ins Blut (Absorption) und durch die Blut-Hirn-Schranke (Verteilung) reguliert (Marzolini et al. 2004). Die meisten psychotropen Pharmaka werden im Blut an genetisch polymorphe Eiweiße wie Albumin und das saure α_1 -Glykoprotein gebunden, weshalb auch das Verhältnis von freiem zu gebundenem Medikament genetisch bedingt ist (Baumann und Eap 1989).

Am eingehendsten untersucht ist der Metabolismus von psychotropen Pharmaka durch Cytochrom P-450. Dieses Enzymsystem wird hauptsächlich in der Leber und im Darm exprimiert, aber auch in anderen Organen wie im Gehirn wird Aktivität gemessen (Ingelman-Sundberg 2004). Es setzt sich aus Dutzenden von Isoenzymen zusammen (vgl. <http://drnelson.utm.edu/CytochromeP450.html>, <http://www.cypalleles.ki.se/> (25. Feb. 2008), aber nur knapp mehr als ein halbes Dutzend Isoenzyme spielen bei der Biotransformation von psychotropen Pharmaka eine wesentliche Rolle. Da jedoch die meisten dieser Enzyme genetische Polymorphismen aufweisen, kann der Metabolismus zahlreicher Vertreter dieser Klasse von Medikamenten bedeutende interindividuelle, genetisch bedingte Unterschiede aufweisen. Die Ergebnisse der Forschung von vier Jahrzehnten unterstreichen die praktische Bedeutung der Pharmakogenetik im Zusammenhang mit Cytochrom P-450 (Daly 2003; Eichelbaum et al. 2006; Gardiner und Begg 2006; Ingelman-Sundberg 2004; Solus et al. 2004). Dieses Kapitel wird deshalb hauptsächlich diesen Aspekt behandeln, obwohl auch andere polymorphe Enzyme den Metabolismus von Medikamenten mitgestalten können. Es handelt sich hier z. B. um konjugierende Enzyme wie UGT (Uridin Diphosphat Glukuronosyltransferase) oder N-Acetyltransferase (Bosch et al. 2006), die als Phase-2 Enzyme das Medikament oder seine Metabolite weitermetabolisieren, um den durch diesen Prozess entstehenden Abbauprodukten die Ausscheidung durch die Niere zu erleichtern.

Psychotrope Pharmaka werden im Gehirn an Rezeptorproteine oder Transportermoleküle

von Neurotransmittern wie z. B. an den Serotonintransporter gebunden. Auch für die meisten dieser Eiweiße sind genetische Polymorphismen bekannt, die interindividuelle Unterschiede in ihrer Bindungskapazität zur Folge haben (Arranz und De Leon 2007; Pickar und Rubinow 2001). Diese Bindung ist noch Teil der pharmakokinetischen Phase, aber sie hat als Konsequenz eine pharmakodynamische Bedeutung, ob es sich nun um therapeutische oder unerwünschte Nebenwirkungen handelt. Dieses aktuelle und vielversprechende Untersuchungsgebiet zum Thema Pharmakogenetik hat aber noch kaum zu klinisch verwertbaren Ergebnissen geführt und es wird deshalb nur kurz zusammengefasst.

6.4.2. Cytochrom P-450: Pharmakogenetik

Die Einteilung der Cytochrome erfolgt nach folgenden Kriterien: Weisen Isoenzyme eine Sequenzidentität von über 40 % auf, so werden sie in „Familien“ zusammengefasst und die Bezeichnung erfolgt in arabischen Ziffern (z. B. CYP2). Ist die Sequenzidentität höher als 55 %, so handelt es sich um „Unterfamilien“, erkennbar an Grossbuchstaben (z. B. CYP2C). Die einzelnen Isoenzyme werden durch arabische Ziffern gekennzeichnet (z. B. CYP2C9, CYP2C19).

Das Beispiel Amitriptylin (Abb. 6.4.1) illustriert, wie ein Molekül an gleichen und unterschiedlichen Angriffspunkten simultan durch eine oder mehrere Isoformen von Cytochrom P-450 und durch andere Enzyme metabolisiert werden kann. Die relative Aktivität einer Isoform hängt vom Substrat aber auch vom Patienten ab, da die Menge eines einzelnen Enzyms in der Leber im Vergleich zu anderen Formen interindividuell stark variieren kann.

Cytochrom P-450 hat hier die Rolle eines Phase-1 Enzyms, während die Glucuronidierung des tertiärenamins am Stickstoff eine Phase-2 Reaktion darstellt. Das UGT-System besteht ebenfalls aus Isoenzymen, wovon einige einen genetischen Polymorphismus aufweisen, aber da die Rolle der einzelnen Isoenzyme beim Metabolismus von psychotropen Pharmaka

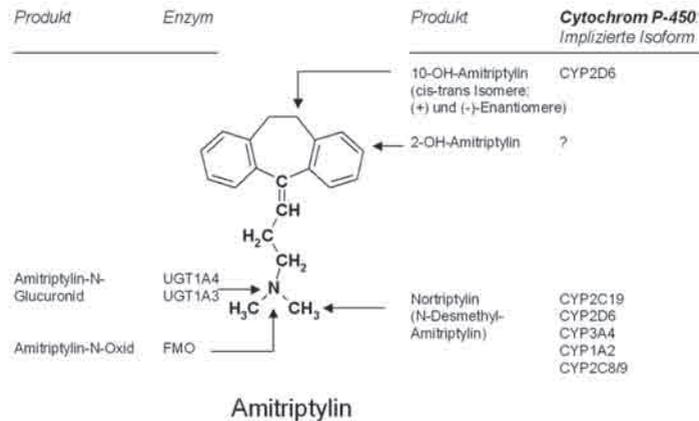


Abbildung 6.4.1: Metabolismus von Amitriptylin durch verschiedene Cytochrom P-450 Isoformen und andere Enzyme.

noch ungenügend präzise bekannt ist, sind pharmakogenetische Tests im klinischen Alltag noch nicht sinnvoll (Bosch et al. 2006).

Die Pharmakokinetik eines Medikaments in Abhängigkeit des pharmakogenetischen Status des Patienten ist in Abbildung 6.4.2 dargestellt. Diese Darstellung ist vor allem für die spezielle Situation gültig, in der das Medikament fast ausschliesslich durch CYP2D6 metabolisiert wird und selbst keinen aktiven Metaboliten aufweist. Patienten, welche 2 aktive Allele des Enzyms besitzen, sind definitionsgemäss schnelle Metabolisierer (extensive metabolisierer; EM). Die Plasmaspiegel des Medikamentes erreichen bei den für das Medikament üblichen Dosen Werte innerhalb des therapeutischen Bereiches. Infolge einer grossen interindividuellen Variabilität der Kinetik verlaufen Plasmaspiegelkurven des Medikamentes bei schnellen und intermediären (intermediate; IM) Metabolisierern, charakterisiert z. B. durch ein aktives und ein inaktives Allel, nicht zwingend unterschiedlich. Patienten, denen es aus genetischen Gründen an einem für den Metabolismus wichtigen Enzym mangelt, also kein aktives Allel aufweisen, werden als schlechte Metabolisierer (poor metabolisierer; PM) bezeichnet. Sie zeichnen sich erwartungsgemäss durch hohe Plasmaspiegel und eine längere Halbwertszeit des Medikamentes aus. Diese Situation könnte eine Ursache für ein schlechtes Ansprechen auf die Medikation sein, z. B. wegen exzessiver Neben-

wirkungen (Rau et al. 2004). Es besteht auch die Möglichkeit, dass das metabolisierende Enzym wegen einer genetisch bedingten Genduplikation oder Genmultiplikation im Übermass gebildet wird, als Folge einer Präsenz von 3 und mehr aktiven Allelen. Der Patient wird dadurch zum ultraschnellen Metabolisierer (ultrarapid metabolisierer; UM). Dies ist eine unvollständige, schematische Situation. Tatsächlich gibt es auch Allele, welche für die Bildung von relativ instabilem oder weniger aktivem Enzym verantwortlich sind (z. B. *10, *41). Die reduzierte Metabolisierungskapazität resultiert im IM-Phänotyp (Daly 2003).

Diese einfache Situation ist eher selten. Zahlreiche Medikamente weisen aktive Metabolite auf, wie die CYP2D6 Substrate Risperidon und Venlafaxin, deren pharmakologisch aktive Abbauprodukte 9-OH-Risperidon respektive O-Desmethylvenlafaxin auch in der Abbildung 6.4.2 in der Form von eigenen Verlaufskurven mitberücksichtigt werden sollten. Im Vergleich zum EM ist die Konzentration dieser Metabolite niedriger bei PM und höher bei UM. Dies führt zu einer teilweisen Kompensation der Veränderungen der Plasmaspiegel der Muttersubstanzen, aber dennoch besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei PM, sowohl für Venlafaxin (Shams et al. 2006) wie auch für Risperidon (cf Abschnitt *Antipsychotika*). Nicht nur Amitriptylin (Abb. 6.4.1) aber beispielsweise auch Risperidon und Venlafaxin

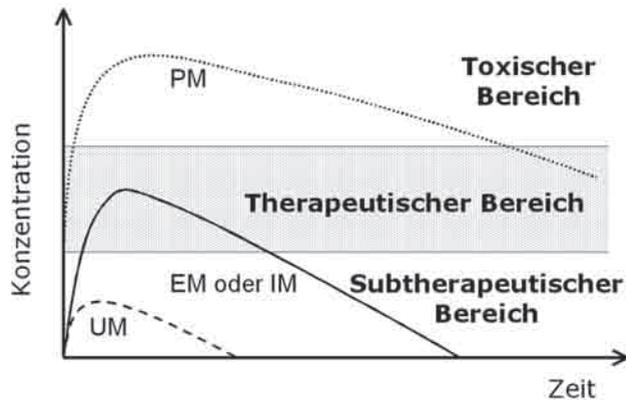


Abbildung 6.4.2: Pharmakokinetik eines Medikamentes in Abhängigkeit des pharmakogenetischen Status des Patienten. UM: Ultraschneller (UM), schneller (EM; «extensive»), intermediärer (IM) oder langsamer (PM; «poor») Metabolisierer.

werden durch andere Cytochrom P-450 Isoformen metabolisiert (CYP3A4).

Die relative Häufigkeit der verschiedenen Genotypen in einer Population hängt von der betrachteten Cytochrom P-450 Isoform ab. Im Falle von CYP2D6 weist in einer mitteleuropäischen Population etwa 5–10 % der Bevölkerung den Genotyp PM auf, während der Anteil von UM 3–8 % beträgt. Der Anteil von PM für Substrate von CYP2C9 ist ca 1–2 %, von CYP2C19 ca. 3–5 % der Bevölkerung. CYP3A5 ist bei 80 % der Bevölkerung defizient, aber die meisten seiner Substrate werden auch von CYP3A4 metabolisiert, für welches nur seltene mutante Allele beschrieben wurden. Es bestehen in dieser Hinsicht grosse ethnische Unterschiede: in Japan sind PM (CYP2D6) äusserst selten, in Äthiopien erwies sich 29 % der Bevölkerung als UM.

Es besteht nun bei vielen Medikamenten grundsätzlich die Möglichkeit, dass bei Defizienz eines Enzyms ihr Metabolismus noch durch andere, ebenfalls implizierte Formen bewältigt werden kann. Die pharmakogenetische Hypothese, wonach der pharmakogenetische Status den Metabolismus, die Pharmakokinetik und somit die klinische Wirkung des Medikamentes voraussagt, ist deshalb nicht in jedem Falle bestätigt. Es ist daher empfehlenswert, Plasmaspiegel des Medikamentes und seiner Metabolite (Therapeutisches Drug Monitoring; TDM) vor der Ausführung von pharmakogenetischen Tests zu messen.

Genotypisierungen und Phänotypisierungen

Eine *Genotypisierung* ist sinnvoll, wenn das für den Metabolismus des Medikamentes verantwortliche Enzym einen genetischen Polymorphismus aufweist. Im Falle von Psychopharmaka handelt es sich hauptsächlich um CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A5. Es ist deshalb wichtig zunächst festzustellen, welche Isoenzyme beim Abbau des Psychopharmakons tatsächlich eine Rolle spielen, bevor K-EDTA-Blut für eine Genotypisierung abgenommen und die DNA in den Leukozyten analysiert wird. Gebräuchliche Methoden sind Southern-blotting RFLP, Long-template PCR und Real-time PCR, welche unter anderem erlauben, die genaue Anzahl von Genmultiplikationen festzustellen (Meijerman et al., 2007). Neben den üblichen „manuellen“ gibt es inzwischen auch automatisierte aber auch kostspieligeren Methoden mittels „Gene Chips“ mit dem Vorteil, von einer bestimmten CYP Form die meisten bekannten Allele zu erfassen (De Leon et al. 2005; Lee et al. 2007; Murphy et al. 2001; Rezen et al. 2007). Ihre Anwendung ist teuer und das Kosten/Nutzen Verhältnis ist noch ungenügend untersucht worden. Häufig sind sogenannte SNPs (Single-nucleotide polymorphisms), indem an spezifischen Stellen im Gen nur eine einzige Base ausgewechselt ist. Sie sollen bei einer Population mit einer Frequenz

von mindestens 1 % auftreten, aber sie stellen gleichzeitig 90 % aller genetischen Variationen dar. Für die SNP-Analyse eignet sich die MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight) Mass Spectrometrie, welche eine direkte Analyse der einzelnen Basen in der Sequenz erlaubt (Misra et al. 2007).

Für eine *Phänotypisierung* wird dem Patienten eine definierte Dosis eines Medikamentes oder einer anderen Testsubstanz (z. B. Koffein, bei Phänotypisierung von CYP1A2) verabreicht (Tab. 6.4.1). Je nach Vorschrift wird eventuell vorher und vor allem nach einem vorgeschriebenen Zeitintervall Blut oder Urin für die Bestimmung der Konzentration der verabreichten Droge und meist auch des Metaboliten gesammelt, welcher durch das zu bestimmende Enzym gebildet wird. Allgemein wird das Verhältnis Muttersubstanz/Metabolit als metabolisches Verhältnis (metabolic ratio; MR) bezeichnet: es bildet das Mass für den zu bestimmenden Phänotyp. Durch Verabreichung von sogenannten „Cocktails“, welche aus einem Gemisch von mehreren Testsubstanzen bestehen, besteht die Möglichkeit, gleichzeitig die Aktivität mehrerer Isoenzyme von Cytochrom P-450 zu messen (Blakey et al. 2004; Christensen et al. 2003; Clement Jerdi et al. 2005; Ingelman-Sundberg 2004; Tanaka et al. 2003).

Genotypisierung und Phänotypisierung unterscheiden sich in ihrer Aussage: Die Genotypisierung stellt einen „Trait-Marker“, die Phänotypisierung einen „State-Marker“ dar. Das bedeutet, das Ergebnis einer Genotypisierung,

welche zu jedem beliebigen Zeitpunkt ausgeführt werden kann, hat lebenslange Bedeutung. Durch die Phänotypisierung wird der aktuelle Zustand der Enzymaktivität bestimmt, welche nicht nur genetisch bedingt ist, aber auch durch zahlreiche Umweltfaktoren beeinflusst wird: Komedikationen, die mit dem Metabolismus der Testsubstanz interagieren, Rauchen, Störungen der Leberfunktionen und andere somatische Krankheiten. Dies muss bei der Interpretation des Testergebnisses berücksichtigt werden.

Beispiele für Indikationen von pharmakogenetische Tests in Kombination mit TDM sind in der Abbildung 6.4.3 dargestellt (Jaquenoud Sirot et al. 2006). In bestimmten Situationen kann sowohl eine Genotypisierung wie Phänotypisierung sinnvoll sein. Die Messung des Plasmaspiegels des Medikamentes im Blut (TDM) stellt ebenfalls eine Art Phänotypisierung dar.

Pharmakogenetik von Antidepressiva

Die meisten Antidepressiva werden durch mehrere Formen von Cytochrom P-450 metabolisiert (Tab. 6.4.2; Gardiner und Begg 2006; Kirchheiner et al. 2001; Sartorius et al. 2007). Sekundäre trizyklische Amine wie Nortriptylin und Desipramin und der serotoninerge Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin bilden eher Ausnahmen, da sie bevorzugte Substrate von CYP2D6 sind. Fällt dieses Enzym aus oder ist es in multipler Form (ultraschneller Metabolismus) beim Patienten vorhanden, ist deshalb

Tabelle 6.4.1: Phänotypisierungsmethoden für Cytochrom P-450 Isoformen

Isoenzym	Proben
CYP1A2	Koffein
CYP2B6	Mephenytoin *
CYP2C9	Losartan, Flurbiprofen, Tolbutamid
CYP2C19	Mephenytoin *, Omeprazol
CYP2D6	Debrisoquin, Spartein, Dextromethorphan
CYP3A	Midazolam, Erythromycin, Chinin

Blakey et al. 2004; Clement Jerdi et al. 2005; Christensen et al. 2003; Ingelman-Sundberg, 2004

*: Es werden unterschiedlich Abbauwege gemessen

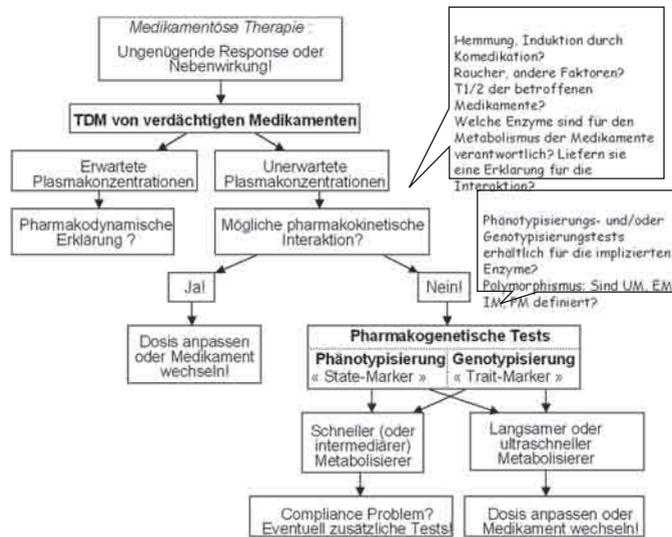


Abbildung 6.4.3: Kombination von therapeutischem Drug Monitoring (TDM) mit pharmakogenetischen Tests bei ungenügender Response oder im Falle von Nebenwirkungen bei einer Pharmakotherapie (nach Jaquenoud Sirot et al. 2006)

mit grösseren Auswirkungen auf den Metabolismus des Pharmakons zu rechnen, als wenn noch andere Enzyme am Abbau beteiligt sind. Andererseits sind ausser bestimmten irreversiblen MAO-Hemmern (welche bisher ungenügend erforscht wurden) keine Antidepressiva bekannt, die nicht zumindest durch ein Cytochrom P-450 Isoenzym metabolisiert werden. Bei mit CYP2D6-Substraten behandelten depressiven Patienten mit dem PM- oder IM-Genotyp besteht ein grösseres Risiko für Nebenwirkungen (Grasmäder et al. 2004; Steimer et al. 2005), bei Patienten mit dem UM-Genotyp ist die Wahrscheinlichkeit geringer, auf eine antidepressive Therapie anzusprechen (Kawanishi et al. 2004).

Diese Situation veranlasste eine Gruppe von Autoren, Empfehlungen zur Dosierung von Antidepressiva unter Berücksichtigung des pharmakogenetischen Status des Patienten bezüglich CYP2C19 und CYP2D6 vorzuschlagen (Kirchheiner et al. 2001; Kirchheiner et al. 2004) (Abb. 6.4.4). Auffallend ist, dass insbesondere für trizyklische Antidepressiva die Dosisanpassungen am ausgeprägtesten sein sollen, wobei sich beim Vergleich von PM mit UM (CYP2D6) die Dosis um das 5-fache unterscheiden kann (Beispiel: Trimipramin). Die Autoren basieren

ihre Empfehlungen auf einer gründlichen Analyse der Literatur bezüglich bisheriger pharmakogenetischer Studien. Sie zeigt, dass die Datenlage nicht für alle Verbindungen eindeutig ist. So haben z. B. Studien über Maprotilin widersprüchliche Ergebnisse geliefert, weshalb die Dosisempfehlungen nicht unkritisch angewendet werden sollen. Aus diesem Grunde werden neben pharmakogenetischen Tests allgemein auch Plasmaspiegelbestimmungen des betroffenen Medikamentes empfohlen (Baumann et al. 2004; Jaquenoud Sirot et al. 2006). Es ist auch auffallend, dass solche Empfehlungen bisher nur für CYP2D6 und in beschränkter Form auch für CYP2C19 existieren (Kirchheiner et al. 2001). Tatsächlich gibt es neben Citalopram und vor allem Escitalopram kaum Antidepressiva, bei denen vorwiegend CYP2C19 ihren Metabolismus reguliert.

Bei den meisten Antidepressiva vom Typ tertiäre Amine (zahlreiche trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin, Amitriptylin, Imipramin, Trimipramin und Doxepin, sowie Citalopram, Mirtazapin, Mianserin, Venlafaxin, usw.) sind die Isoenzyme CYP3A4/5 und/oder CYP1A2 in ihrem Abbau impliziert. Eine Phänotypisierung (und im Falle von CYP3A5 auch eine Genotypisierung) kann wertvoll sein.

Tabelle 6.4.2: Antidepressiva als Substrate von Cytochrom P-450 (CYP)

Typen von Antidepressiva	Antidepressivum	CYP2D6	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A
<i>Tricyclische und verwandte Antidepressiva</i>							
	Amitriptylin	+ (+)	+		+	+	+
	Amitriptyline N-oxid	(+)	(+)		(+)	(+)	(+)
	Clomipramin	+ (+)	+			+	+
	Desipramin	+					
	Dibenzepin	?				?	
	Dothiepin (Dosulepin)	§					
	Doxepin (a)	+	+		+	+	
	Imipramin	+ (+)	+			+	+
	Lofepramin	(+)					
	Maprotiline	+	+				
	Melitracene	§					
	Mianserin (b)	+	+	+		+	+
	Mirtazapin (b)	+	+			§	+
	Nortriptylin	+					
	Opipramol	§					
	Trimipramin (b)	+ (+)				+	+
SSRIs	Citalopram (b)	+ (+)				+	+
	Escitalopram	+ (+)					+
	Fluoxetin (b)	+ (+)			+	+	+
	Fluvoxamin	+	+			-	
	Paroxetin	+					
	Sertralin	-		+	+	+	+
<i>Duale Wiederaufnahmehemmer</i>							
	Duloxetin	+	+				
	Milnacipran	§					
	Venlafaxin (b)	+			+	+	+
<i>Andere Antidepressiva</i>							
	Agomelatin						
	Amineptin	§					
	Bupropion	-		+			
	Dibenzepin	§					
	Minaprin	-					
	Nefazodon	- (+)					+
	Reboxetin (b)	-					+
	Trazodon	+ (+)	+				+
	Viloxazin	§					
	Johanniskraut	§					
<i>MAO-Inhibitoren</i>							
	Moclobemid	-				+	
	Tranylcypromin	§					

+ : Substrat des betreffenden Enzyms; - : Evidenz, dass das betreffende Enzym keine oder eine untergeordnete Rolle spielt

(+): ein aktiver Metabolit ist Substrat des betreffenden Enzyms; i: keine Studien bekannt

(a): eine Mischung von geometrischen Isomeren, die sich in ihren pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden

(b): Chirale Medikamente: die Enantiomere des Medikamentes und seiner chiralen Metabolite können sich in ihren pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden

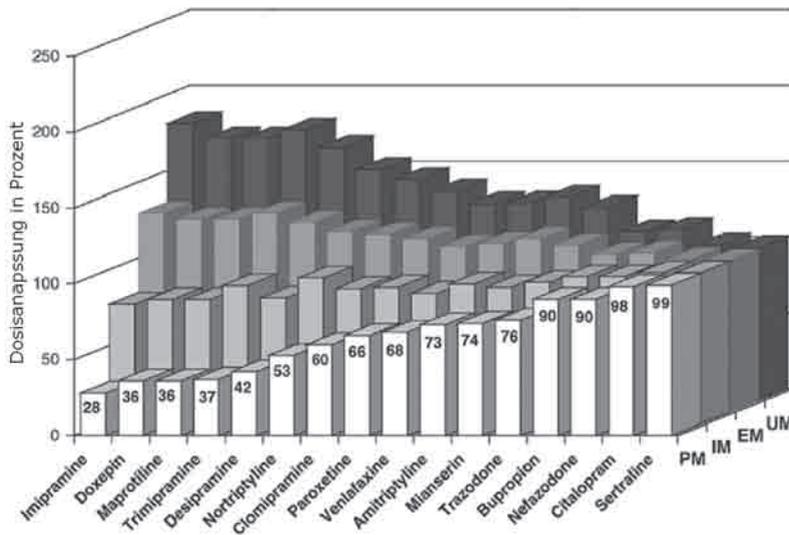


Abbildung 6.4.4: Dosisempfehlungen für Antidepressiva in Abhängigkeit des pharmakogenetischen CYP2D6-Status bei behandelten Patienten (Kirchheiner et al., 2004).

Fallbeschreibung

Eine unter Zwangsstörungen leidende 14-jährige Patientin wurde mit 200 mg/Tag Sertralin, 10 mg/Tag Olanzapin und bei Bedarf mit 0,5–1,5 mg/Tag Lorazepam behandelt (Baumann et al. 2006). Die Behandlung bewirkte eine leichte Besserung, aber es entwickelte sich eine zusätzliche depressive Symptomatik, und nach 21 Tagen erlitt sie als Nebenwirkung einen tonisch-klonischen Krampf. Die Medikation mit Sertralin wurde sofort unterbrochen. Der zu diesem Zeitpunkt gemessene Sertralinspiegel (352 ng/ml) lag um ein Mehrfaches höher als der empfohlene Bereich (10–50 ng/ml), wogegen sich der Plasmaspiegel von Olanzapin (20 ng/ml) im normalen Bereich (20–80 ng/ml) befand. Es ist bekannt, dass in sehr seltenen Fällen sowohl Sertralin wie Olanzapin Krämpfe auslösen können. Da der Sertralinspiegel ungewöhnlich hoch war, wurden bei der Patientin mehrere pharmakogenetische Tests vorgenommen, weil dieses Antidepressivum Substrat von mehreren Cytochrom P-450 Isoenzymen ist: Eine genetische Defizienz von CYP2D6 wurde mittels Phänotypisierung mit Dextromethorphan und Genotypisierung nachgewiesen. Eine Genotypisierung von CYP2C8/9 sowie eine Phänotypisierung mit Mephenytoin (CYP2C19) und Midazolam

(CYP3A) zeigte keine metabolischen Auffälligkeiten im Rahmen dieser Enzyme (EM Phänotyp resp. Genotyp). Ein andere Genotypisierung wies aber auf eine genetische Defizienz von CYP3A5 hin, und diejenige von CYP2B6 erbrachte einen Hinweis für einen verlangsamten Metabolismus von Substraten dieses Enzyms. Die Patientin wurde danach mit niedrigeren Dosen Sertralin behandelt, ohne dass dann ein weiterer Krampfanfall auftrat.

Es handelt sich hier um eine komplexe und seltene Situation, indem bei der Patientin mehrere, für den Metabolismus von Sertralin verantwortliche Enzyme keine oder eine verminderte Aktivität aufwiesen. Sie erklärt die erhöhten Plasmaspiegel von Sertralin und liefert eine Ursache für die beobachtete Nebenwirkung, unter Berücksichtigung einer eventuellen Mitverantwortung von Olanzapin. Da diese Enzyme für den Metabolismus von Olanzapin eine weniger bedeutende Rolle spielen, lag dessen Plasmaspiegel im erwarteten Bereich. Dieses Beispiel illustriert die Vorteile einer Kombination von TDM mit pharmakogenetischen Tests im Falle eines Auftretens von Problemen der Pharmakovigilanz (Abb. 6.4.3) (Jaquenoud Sirot et al. 2006).

Pharmakogenetik von Antipsychotika

Obwohl Antipsychotika pharmakodynamisch gesehen viele Gemeinsamkeiten aufweisen, bilden sie eine extrem heterogene Gruppe bezüglich ihrer chemischen Struktur. Sie unterscheiden sich demnach stark in ihrem Metabolismus und ihrer Pharmakokinetik. Mit Ausnahme von Amisulprid sind dennoch fast alle Antipsychotika Substrate von Cytochrom P-450 (Tab. 6.4.3) (Dahl 2002; Gardiner und Begg 2006; Mauri et al. 2007; Scordo und Spina 2002). Viele klassischen Neuroleptika vom Typ Phenothiazine (Chlorpromazin), Thioxanthene (Thioridazin) und Butyrophenone (Haloperidol) und die atypischen Antipsychotika Risperidon, Queti-

pin, Aripiprazol, Ziprasidon und Sertindol sind Substrate von CYP2D6, im Gegensatz zu Clozapin, Olanzapin und Paliperidon, bei denen dieses Enzym höchstens eine untergeordnete Rolle spielt. Tatsächlich soll nach frühen *in vitro* Befunden Clozapin ein CYP2D6-Substrat sein (Fischer et al. 1992), aber klinische Studien können die klinische Relevanz dieses Enzyms nicht bestätigen (Dahl et al. 1994; Melkersson et al. 2007). Eine CYP2D6 Genotypisierung oder Phänotypisierung kann deshalb bei Patienten, die mit den genannten Antipsychotika behandelt werden, sinnvoll sein. Es galt lange die Meinung, dass pharmakogenetische Tests bei mit Risperidon behandelten Patienten klinisch nicht relevant sind, da z. B. bei PM (CYP2D6) eine durch den reduzierten Metabo-

Tabelle 6.4.3: Antipsychotika als Substrate von Cytochrom P-450 (CYP)*

Typen von Antipsychotika	Anti-psychotikum	CYP2D6	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A
<i>Phenothiazine</i>	Chlorpromazin	+	+				+
	Fluphenazin	+					
	Levomepromazin	+					+
	Perazin				+		+
	Perphenazin	+	+			+	
	Thioridazin	+	+			+	+
<i>Thioxanthene</i>	Chlorprothixen						
	Flupentixol						
	Zuclopentixol	+					
<i>Butyrophenone</i>	Benperidol						
	Bromperidol	+					+
	Haloperidol	+	+				+
	Pimozid						+
<i>Benzamide</i>	Amisulprid	–					
	Sulpirid	–					
<i>Atypische Antipsychotika</i>	Aripiprazol	+					+
	Clozapin		+		+		+
	Olanzapin		+				+
	Paliperidon						+
	Quetiapiin	+					+
	Risperidon	+	+				+
	Sertindol	+					+
	Ziprasidon	+					+
	Zotepin	+	+				+

Erklärungen s. Tab. 6.4.2

lismus erhöhte Plasmakonzentration der Muttersubstanz Risperidon durch eine erniedrigte Konzentration des aktiven Metaboliten 9-OH-Risperidon (Paliperidon) kompensiert wird und die Summe der Konzentrationen der beiden Pharmaka zwischen PM und EM vergleichbar sind. Mehrere Studien weisen aber auf die Gefahr eines erhöhten Risikos für Nebenwirkungen und für Behandlungsabbrüche bei mit Risperidon behandelten PM oder IM hin (De Leon et al. 2005; Llerena et al. 2004).

Viele Antipsychotika werden auch durch CYP3A und CYP1A2 metabolisiert. Wie schon erwähnt, kann je nach Medikament eine CYP3A5 Genotypisierung sinnvoll sein. Für CYP1A2 besteht eine grosse interindividuelle Variabilität in seiner Aktivität und es gibt Hinweise für einen genetischen Polymorphismus seiner Induzierbarkeit. Am Beispiel Clozapin wurde der Nutzen einer CYP1A2 Phänotypisierung mit Koffein in Kombination mit TDM des Antipsychotikums illustriert (Bender und Eap 1998). Die schon erwähnte im Abschnitt erwähnte Gruppe von Autoren (Kirchheiner et al. 2004) hat auch für Antipsychotika Dosisempfehlungen veröffentlicht, wobei beispielsweise für Perphenazin (Tab. 6.4.3) bei PM eine um ca. 70 % niedrigere und bei UM eine um ca. 80 % höhere als übliche Dosis empfohlen wird. Es sind deshalb auch bei Behandlung mit bestimmten Vertretern von Antipsychotika pharmakogenetische Tests eine wertvolle Ergänzung zum TDM (Baumann et al. 2004; Nierenberg et al. 2006).

Pharmakogenetik von Methadon

Methadon als Mittel der Substitution bei opioidabhängigen Patienten ist je nach Land als raze-mische Verbindung oder als reines Enantiomer (R-Methadon) erhältlich, welches die pharmakologisch nützliche Form darstellt. Die Enantiomere unterscheiden sich nicht nur in pharmakodynamischer Hinsicht aber auch in ihrem Metabolismus und in ihrer Pharmakokinetik. Therapeutische Plasmaspiegel wurden sowohl für das Razemat wie auch für R-Methadon definiert (Baumann et al. 2004). CYP3A ist für den Metabolismus beider Enantiomere wichtig,

hingegen ist R-Methadon im Vergleich zu S-Methadon bevorzugt ein Substrat von CYP2D6. CYP2B6 spielt eine wichtige Rolle beim Abbau von S-Methadon, welches stärker kardiotoxisch ist als R-Methadon. Der klinische Nutzen von stereoselektivem TDM ist im Falle von Methadon klar erwiesen. Pharmakogenetische Tests, nämlich Genotypisierung von CYP2D6, CYP2B6 und CYP3A5, sowie Phänotypisierung von CYP3A4/5 stellen wertvolle Werkzeuge für die Optimierung einer Methadonbehandlung dar (Crettol et al. 2005; Eap et al. 2007).

Pharmakogenetik von Antikonvulsiva

In der Psychiatrie werden einige Antikonvulsiva wie Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin als Phasenprophylaktika oder als Zusatzmedikation bei depressiven Patienten verwendet, die nicht auf eine Behandlung mit Antidepressiva allein ansprechen. Carbamazepin ist Substrat von CYP3A4 und Valproat von CYP2C9, und Lamotrigin wird hauptsächlich glukuronidiert ausgescheiden (Klotz 2007). CYP2D6 und CYP2C19 haben in diesem Zusammenhang keine Bedeutung. Im Falle von Valproat und Carbamazepin ist die Bestimmung ihrer Plasmaspiegel (TDM) für die Optimierung der Therapie eine Routineuntersuchung, aber auch für Lamotrigin ist TDM empfehlenswert (Johannessen und Tomson 2006). Die Anwendung von pharmakogenetischen Tests für diese drei Antikonvulsiva bringt nach dem heutigen Wissensstand jedoch kaum Vorteile (Klotz 2007).

Pharmakogenetik von Anxiolytika und Hypnotika

Benzodiazepine, Imidazopyridine (Zolpidem) und Cyclopyrrolone (Zopiclone) werden durch Cytochrom P-450 metabolisiert, aber sie sind nicht Substrate von CYP2D6. Einige Benzodiazepine wie Diazepam sind Substrate von CYP2C19 und CYP3A4/5 (Inomata et al. 2005). Midazolam, in seiner Eigenschaft als CYP3A4/5 Substrat, wird gerne als Testsubstanz für die CYP3A-Phänotypisierung von Patienten verwendet (Tab. 6.4.1). Ein allgemeiner klinischer

Nutzen von pharmakogenetischen Tests im Rahmen einer Behandlung von Patienten mit Benzodiazepinen ist wenig gesichert. Sie sind deshalb eher unüblich, aber selbstverständlich sollen sie in speziellen Fällen als diagnostisches Instrument verwendet werden (Parmeggiani et al. 2004).

Pharmakogenetik von Antidementiva

Antidementiva sind von ihrer Struktur und ihrem Metabolismus sehr unterschiedlich (Defilippi und Crismon 2003; Jann et al. 2002; Jarvis und Figgitt 2003). Das TDM von Antidementiva ist wenig verbreitet und wenige Labors stellen sich für ihre Bestimmung zur Verfügung, obwohl es dafür zahlreiche Indikationen gibt. Dementsprechend gibt es auch kaum pharmakogenetische Studien, obwohl Donepezil und Galantamin Substrate von CYP2D6 und CYP3A sind.

6.4.3. Pharmakogenetik des Transportes von Psychopharmaka

Die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse sprechen dafür, dass im Gegensatz zu früheren Hypothesen viele Medikamente nicht nur durch Diffusion in den Organismus gelangen und dort eine Verteilung erfahren. Vielmehr gibt es Membranproteine, die ihren Transport regulieren, unter anderem P-Glykoprotein (PgP), welches unter Energieverbrauch (ATP) den Efflux zahlreicher Medikamente aus Zellen oder Organen bewirkt und somit den Organismus vor Xenobiotika schützt (Marzolini et al. 2004). PgP ist Mitglied der mehrere Hundert Transportproteine umfassenden ABC-Familie (ATP Binding Cassette) und das Produkt des Multidrug resistance (MDR1) Gens *ABCB1*. PgP ist in bestimmten Organen wie im Darm und an der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert. Es wurden Mutationen vom Typ SNP in Exon 21 (G277T) und Exon 26 (C3435T) beschrieben, die in einer veränderten Expression von P-gP resultieren. Am Beispiel des Substrates Digoxin konnte seine verminderte Bioverfügbarkeit bei für das

3435T Allel im Exon 26 homozygoten Patienten beobachtet werden. Zahlreiche Studien wurden unternommen, um die klinische Bedeutung dieser Mutationen für den Transport von Medikamenten nachzuweisen, wobei auch andere Mutationen und Haplotypen berücksichtigt wurden (Ebinger und Uhr 2006; Eichelbaum et al. 2004; Ejsing et al. 2007).

Mehrere Antidepressiva und Antipsychotika sind Substrate von P-gP, aber die klinische Relevanz von P-gP-Mutationen ist bisher nicht überzeugend nachgewiesen worden, da die meisten Befunde bisher an *mdr1a*-knock-out (KO) Mäusen erhoben wurden. Bemerkenswert ist jedoch die Beobachtung, dass bei mit Nortriptylin behandelten Patienten die Nebenwirkung posturale Hypotension häufiger auftrat, wenn sie den Genotyp 3435TT aufwiesen (Roberts et al. 2002). Bei den bereits erwähnten KO-Mäusen ist die Aufnahme von Nortriptylin ins Hirn und andere Organe tatsächlich um einiges bedeutender als bei intakten Mäusen (Ejsing et al. 2006). Obwohl in der klinischen Routine eine Genotypisierung von P-gP noch unüblich ist, kann sie dennoch für bestimmte Fragestellungen wie z. B. im Zusammenhang mit Pharmakovigilanzprogrammen interessant sein (Clark et al. 2004).

6.4.4. Pharmakodynamische Pharmakogenetik

Psychotrope Pharmaka wirken allgemein auf Rezeptoren, Enzyme oder Transportmoleküle für Neurotransmitter, von denen die meisten polymorphe Eigenschaften haben (Oswald et al. 2004; Pickar und Rubinow 2001; Serretti et al. 2005). Es ist deshalb naheliegend, dass bedeutende Mittel investiert wurden, um die genetischen Ursachen für das unterschiedliche Ansprechen auf die Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen zu verstehen und um die Erkenntnisse für eine gezielte Therapie zu verwenden. Eindrücklich sind beispielsweise erste Befunde in einer Studie über die klinische Response auf Clozapin bei schizophrenen Patienten, bei denen 19 verschiedene genetische Polymorphismen von Rezeptor- und Transpor-

terproteinen (Serotonin, Histamin, Noradrenalin, Dopamin) untersucht wurden (Arranz et al. 2000). Eine bestimmte Kombination von 6 Polymorphismen erlaubt einen Erfolg von 76.7% in der Prädiktion einer therapeutischen Response, bei einer Sensitivität von 95%. Auffallend ist bei dieser Untersuchung, dass pharmakokinetische Genotypen nicht mituntersucht wurden, obwohl Clozapin durch mehrere Formen von Cytochrom P-450 metabolisiert wird. Die gleiche Arbeitsgruppe hat vor kurzem eine umfangreiche Übersichtsarbeit zum Thema Schizophrenie und Pharmakogenetik veröffentlicht und sie kam zum Schluss, dass das Gebiet genetische Tests für die Prädiktion einer therapeutischen Response noch in Kinderschuhen steckt (Arranz und De Leon 2007).

In der Tabelle 6.4.4 sind einige Systeme dargestellt, die im Rahmen der pharmakodynamischen

Pharmakogenetik vor allem für die Schizophrenie und affektive Störungen untersucht wurden (Anttila et al. 2004; Arranz und De Leon 2007; Eichelbaum et al. 2006; Oswald et al. 2004; Pickar und Rubinow 2001; Serretti et al. 2005; Zill et al. 2003). Alle Befunde basieren auf Genotypisierungen von Patienten, wobei Phänotypisierungen in diesem Bereich keine Möglichkeiten bieten. Am häufigsten untersucht worden sind Polymorphismen im Zusammenhang mit den klassischen Neurotransmitter- und Transportersystemen, aber auch mit Neuropeptiden. Die meisten Untersuchungen befassen sich mit dem Studium des Zusammenhanges zwischen dem pharmakogenetischen Status des Patienten und der therapeutischen Wirkung, aber auch Nebenwirkungen wie beispielsweise dem Auftreten von Spätdyskinesien.

Tabelle 6.4.4: Pharmakodynamisch orientierte Pharmakogenetik.

System	Polymorphismus
Serotonineres System	SERT (5-HT-Transporter) 5HTTLPR (5-HT-Transporter Promoter) TPH (Tryptophanhydroxylase) 5-HTR1a, 5-HTR2a, 5-HTR2c, 5-HTR5, 5-HTR6, 5-HTR7 (5-HT-Rezeptoren)
Noradrenerges System	ADRB-1 (noradrenerger β -Rezeptor) TH (Tyrosinhydroxylase) NET (Noradrenalin Transporter)
Dopaminerges System	DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5 (Dopamin-Rezeptoren) DBH (Dopamin β -Hydroxylase) DAT1 (Dopamin Transporter)
Andere oder gemischte Systeme	MAO-A (Enzym) ACE (Angiotensin-Converting Enzym) NOS (NO Synthase) (IL-1) Interleukin-1 COMT (Catechol-O-Methyltransferase) GABRA 1, GABRA 3, GABRA 5 (GABA-Rezeptoren) INPP1 (Inositol Polyphosphat 1-Phosphatase) BDNF (Brain derived neurotrophic factor) NK1R (Substanz P-Rezeptor) Gbeta3 (G-Protein) NOTCH4 H1, H2 (Histaminrezeptoren)

Zusammenfassend gilt, dass die Pharmakogenetik ihren Einzug in die Klinik gefunden hat, indem Phänotypisierungen und/oder Genotypisierungen von verschiedenen Formen von Cytochrom P-450 Isoenzymen wertvolle Hinweise für eine Partikularität des Metabolismus und der Kinetik von psychotropen Pharmaka beim Patienten liefert und in Kombination mit TDM ein wertvolles Instrument zur Therapieoptimierung darstellt. Andere pharmakogenetische Ansätze sind vielversprechend, aber im Bereiche der Psychopharmakologie klinisch noch nicht ausgereift.

Literatur

- ANTTILA S, ILLI A, KAMPMAN O et al. (2004) Interaction between NOTCH4 and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenia patients with poor response to typical neuroleptics. *Pharmacogenetics* 14: 303–307
- ARRANZ MJ, DE LEON J (2007) Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 12: 707–747
- ARRANZ MJ, MUNRO J, BIRKETT J et al. (2000) Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355: 1615–1616
- BAUMANN P, EAP CB (1989) Alpha1-acid glycoprotein: genetics, biochemistry, physiological functions and pharmacology. Alan R. Liss, Inc., New York, S 496
- BAUMANN P, HIEMKE C, ULRICH S et al. (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37: 243–265
- BAUMANN P, BARBE R, VABRE-BOGDALOVA A et al. (2006) Epileptiform seizure following sertraline treatment in an adolescent suffering from obsessive compulsive disorder and presenting a rare pharmacogenetic status. *J Clin Psychopharmacol* 26: 679–681
- BENDER S, EAP CB (1998) Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 55: 1048–1050
- BLAKEY GE, LOCKTON JA, PERRETT J et al. (2004) Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of a five-probe metabolic cocktail for CYPs 1A2, 3A4, 2C9, 2D6 and 2E1. *Br J Clin Pharmacol* 57: 162–169
- BOSCH TM, MEIJERMAN I, BEIJNEN JH et al. (2006) Genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutic treatment of cancer. *Clin Pharmacokinet* 45: 253–285
- CHRISTENSEN M, ANDERSSON K, DALEN P et al. (2003) The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 73: 517–528
- CLARK DW, DONNELLY E, COULTER DM et al. (2004) Linking pharmacovigilance with pharmacogenetics. *Drug Safety* 27: 1171–1184
- CLEMENT JERDI M, DAALI Y, KONDO OESTREICHER M et al. (2005) A simplified analytical method for a phenotyping cocktail of major CYP450 biotransformation routes. *J Pharm Biomed Anal* 35: 1203–1212
- CRETOL S, DÉGLON JJ, BESSON J et al. (2005) Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19 and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 78: 593–604
- DAHL ML (2002) Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 41: 453–470
- DAHL ML, LLERENA A, BONDESSON U et al. (1994) Disposition of clozapine in man – lack of association with debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol* 37: 71–74
- DALY AK (2003) Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol* 17: 27–41
- DE LEON J, SUSCE MT, PAN RM et al. (2005) The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 66: 15–27
- DEFILIPPI JL, CRISMON ML (2003) Drug interactions with cholinesterase inhibitors. *Drugs Aging* 20: 437–444
- EAP CB, CRETOL S, ROUGIER JS et al. (2007) Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 81: 719–728
- EBINGER M, UHR M (2006) ABC drug transporter at the blood-brain barrier: effects on drug metabolism and drug response. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 294–298
- EICHELBAUM M, FROMM MF, SCHWAB M (2004) Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. *Ther Drug Monit* 26: 180–185
- EICHELBAUM M, INGELMAN-SUNDBERG M, EVANS WE (2006) Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Ann Rev Med* 57: 119–137
- EJISING TB, HASSELSTROM J, LINNET K (2006) The influence of P-glycoprotein on cerebral and hepatic concentrations of nortriptyline and its metabolites. *Drug Metab Dispos* 21: 139–162

- EJSING TB, MORLING N, LINNET K (2007) A review on the relation between the brain-serum concentration ratio of drugs and the influence of P-glycoprotein. *Drug Metabol Drug Interact* 22: 113–129
- FISCHER V, VOGELS B, MAURER G et al. (1992) The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P450 2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 260: 1355–1360
- GARDINER SJ, BEGG EJ (2006) Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacological Reviews* 58: 521–590
- GRASMÄDER K, VERWOHLT PL, RIETSCHEL M et al. (2004) Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 329–336
- INGELMAN-SUNDBERG M (2004) Human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 369: 89–104
- INOMATA S, NAGASHIMA A, ITAGAKI F et al. (2005) CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther* 78: 647–655
- JANN MW, SHIRLEY KL, SMALL GW (2002) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. [Review] [100 refs]. *Clin Pharmacokinet* 41: 719–739
- JAQUENOUD SIROT E, VAN DER VELDEN JW, RENTSCH K et al. (2006) Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Safety* 29: 735–768
- JARVIS B, FIGGITT DP (2003) Memantine. *Drugs Aging* 20: 465–476
- JOHANNESSEN SI, TOMSON T (2006) Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs – When is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 45: 1061–1075
- KAWANISHI C, LUNDBGREN S, AGREN H et al. (2004) Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 59: 803–807
- KIRCHHEINER J, BRØSEN K, DAHL ML et al. (2001) CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 104: 173–192
- KIRCHHEINER J, NICKCHEN K, BAUER M et al. (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9: 442–473
- KLOTZ U (2007) The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 46: 271–279
- LEE HK, LEWIS LD, TSONGALIS GJ et al. (2007) Validation of a CYP2D6 genotyping panel on the NanoChip Molecular Biology Workstation. *Clin Chem* 53: 823–828
- LINDPAINTENER K (2003) Pharmacogenetics and the future of medical practice. *J Mol Med* 81: 141–153
- LLERENA A, BEREZC R, DORADO P et al. (2004) QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 18: 189–193
- MARZOLINI C, PAUS E, BUCLIN T et al. (2004) Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 75: 13–33
- MAURI MC, VOLONTERI LS, COLASANTI A et al. (2007) Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 46: 359–388
- MEUJERMAN I, SANDERSON LM, SMITS PH et al. (2007) Pharmacogenetic screening of the gene deletion and duplications of CYP2D6. *Drug Metab Rev* 39: 45–60
- MELKERSSON KI, SCORDO MG, GUNES A et al. (2007) Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 68: 697–704
- MISRA A, HONG JY, KIM S (2007) Multiplex genotyping of cytochrome p450 single-nucleotide polymorphisms by use of MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Chem* 53: 933–939
- MURPHY GM, JR., POLLOCK BG, KIRSHNER MA et al. (2001) CYP2D6 genotyping with oligonucleotide microarrays and nortriptyline concentrations in geriatric depression. *Neuropsychopharmacology* 25: 737–743
- NIERENBERG AA, FAVA M, TRIVEDI MH et al. (2006) A Comparison of Lithium and T3 Augmentation Following Two Failed Medication Treatments for Depression: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 163: 1519–1530
- OSWALD P, SOUERY D, MENDLEWICZ J (2004) Molecular genetics of affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 865–877

- PARMEGGIANI A, POSAR A, SANGIORGI S et al. (2004) Unusual side-effects due to clobazam: a case report with genetic study of CYP2C19. *Brain and Development* 26: 63–66
- PAUL NW, ROSES AD (2003) Pharmacogenetics and pharmacogenomics: recent developments, their clinical relevance and some ethical, social, and legal implications. *J Mol Med* 81: 135–140
- PICKAR D, RUBINOW K (2001) Pharmacogenomics of psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* 22: 75–83
- RAU T, WOHLLEBEN G, WUTTKE H et al. (2004) CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – A pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 75: 386–393
- REZEN T, CONTRERAS JA, ROZMAN D (2007) Functional genomics approaches to studies of the cytochrome p450 superfamily. *Drug Metab Rev* 39: 389–399
- ROBERTS RL, JOYCE PR, MULDER RT et al. (2002) A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics Journal* 2: 191–196
- SARTORIUS N, BAGHAI TC, BALDWIN DS et al. (2007) Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 1–207
- SCORDO MG AND SPINA E (2002) Cytochrome P450 polymorphisms and response to antipsychotic therapy. *Pharmacogenomics* 3: 201–218
- SERRETTI A, ARTIOLI P, QUARTESAN R (2005) Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies. *Pharmacogenetics and Genomics* 15: 61–67
- SHAMS ME, ARNETH B, HIEMKE C et al. (2006) CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 31: 493–502
- SOLUS JF, ARIETTA BJ, HARRIS JR et al. (2004) Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics* 5: 895–931
- SPEAR BB (2001) Pharmacogenetics and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 42 (Suppl. 5): 31–34
- STEIMER W, ZOPF K, VON AMELUNXEN S et al. (2005) Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 51: 376–385
- TANAKA E, KURATA N, YASUHARA H (2003) How useful is the 'cocktail approach' for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 28: 157–165
- VOGEL, E (1959) Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 12, 52–125
- ZILL P, BAGHAI TC, ENGEL R et al. (2003) Beta-1-adrenergic receptor gene in major depression: influence on antidepressant treatment response. *Am J Med Genet* 120B: 85–89