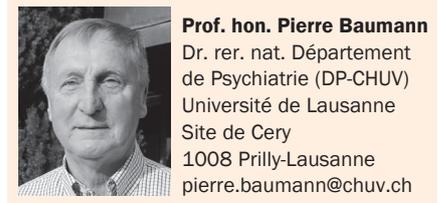


Phytotherapie bei Depression

# Geringes Interaktionsrisiko mit hyperforinarmem Johanniskraut

Pierre Baumann, Prilly-Lausanne

**Johanniskrautextrakte sind für die Behandlung von depressiven Störungen bewährt. Einige Präparate senken jedoch durch Induktion von CYP3A4 und P-Glykoprotein (ABCB1) die Plasmaspiegel anderer Medikamente, und beeinträchtigen deren Wirksamkeit. Diese pharmakokinetischen Interaktionen sind mit hyperforinarmen Extrakten nicht zu beobachten. Eine Behandlung mit solchen Extrakten erhöht die Sicherheit dieser Therapie.**



**Prof. hon. Pierre Baumann**  
Dr. rer. nat. Département de Psychiatrie (DP-CHUV) Université de Lausanne Site de Cery 1008 Prilly-Lausanne pierre.baumann@chuv.ch

■ Nach der WHO leiden auf der Welt ca. 264 Millionen Menschen aller Alterskategorien an einer Depression. Sie stellt die Hauptursache für Arbeitsunfähigkeit dar [1]. Internationale und nationale Behandlungsrichtlinien empfehlen bei leichten Depressionen den Einsatz von Psychotherapie oder Pharmakotherapie, bei mittelgradigen und schweren Depressionen Psychotherapie oder/und Pharmakotherapie [2]. Neben den synthetischen Antidepressiva wie beispielsweise SSRIs gehören auch Phytotherapeutika wie das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zum therapeutischen Werkzeug, nachdem seine Wirksamkeit und gute Verträglichkeit in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde [3–5]. Aber auch Johanniskraut sollte unter fachkundlicher ärztlicher Kontrolle eingenommen werden [6]: obwohl es neben den rezeptpflichtigen auch zahlreiche rezeptfreie Präparate auf dem Markt gibt, ist Johanniskraut bekannt für sein pharmakokinetisches Interaktionspotenzial mit einer grossen Anzahl von Medikamenten, weshalb seine Einnahme nicht unbedenklich ist. Dieses Phytopharmakon erreichte eine beunruhigende Bekanntheit, nachdem bekannt wurde, dass

bei herztransplantierten, mit Ciclosporin behandelten Patienten, welche wegen depressiver Komorbidität eine Komedikation mit Johanniskraut erhielten, eine Ab-stossung des transplantierten Organs stattfand [7]. Das Hypericumextrakt induziert das für den Metabolismus von Ciclosporin verantwortliche Enzym CYP3A4. Die Wirksamkeit dieses Immunsuppressors wird durch den Abfall seiner Biodisponibilität beträchtlich gesenkt [8]. Die für die Induktion von CYP3A4 verantwortliche Komponente des Johanniskrauts ist Hyperforin, wobei sich die auf dem Markt erhältlichen Hypericumextrakte erheblich im Gehalt dieser Verbindung unterscheiden.

Depressive Patienten werden nicht nur beim Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie behandelt, sondern auch beim Spezialisten für Allgemeinmedizin oder innere Medizin. Bei einer Depression ist das Risiko für gewisse Komorbiditäten besonders hoch (**Abb. 1**), aber depressive Patienten leiden auch an anderen somatischen und psychischen Erkrankungen, welche Komedikationen bedingen [8]. Erfreulicherweise gibt es ein hyperforinarmes Extrakt,

welches sich durch ein geringes Interaktionsrisiko mit anderen Medikamenten auszeichnet und bei diesen Patienten die Bedingungen einer sicheren Therapie begünstigt.

**Hypericumextrakte und ihre Indikationen**

Die in diesem Artikel besprochenen Hypericumextrakte werden je nach Präparat für zwei unterschiedliche Diagnosegruppen empfohlen (**Tab. 1**):

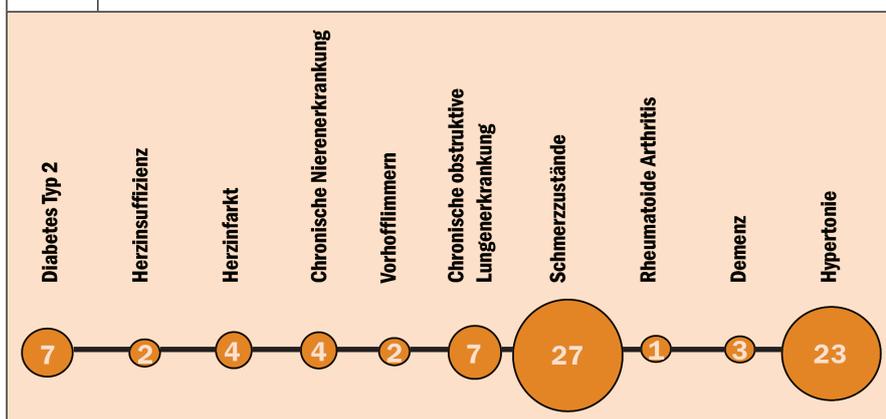
1. Für Patienten, welche an gedrückter Stimmung, Stimmungslabilität, innerer Unruhe, Spannungszuständen und damit einhergehenden Ein- und Durchschlafstörungen leiden. Es handelt sich um Medikamente der Abgabekategorie D.
2. Für Patienten, bei denen eine leichte oder mittelgradige depressive Episode (F32.0 und F32.1 gemäss ICD-10) diagnostiziert wurde. Es handelt sich um Medikamente der Abgabekategorie B.

Die Tagesdosen für die Behandlung von Patienten mit Johanniskraut unterscheiden sich bedeutend (**Tab. 1**). Nun zeigt aber eine Analyse von 28 klinischen Studien über die Wirksamkeit verschiedener Hypericumextrakte bei einer Major Depression, dass ab einer Dosis  $\geq 180$  mg/Tag Extrakt ein Wirksamkeitsplateau erzielt wird, indem selbst mit Dosen von 1800 mg/Tag keine besseren Behandlungsergebnisse erzielt werden [9].

Hypericum ist relativ nebenwirkungsarm und gut verträglich [10]. Für alle Hypericum Phytotherapeutika gilt eine gewisse Photosensibilisierung und eine starke Sonnenexposition sollte vermieden werden. Das Risiko scheint aber erst bei Tagesdosen von  $>2-4$  g Hypericum (entsprechend 5–10 mg/Tag Hypericin) klinisch signifikant zu werden [9].

Pharmakodynamische Interaktionen müssen auch in Betracht genommen werden. Hypericum ist ebenfalls ein Serotoninaufnahmehemmer und deshalb birgt seine Kombination mit SSRIs das Risiko für ein Serotoninsyn-

**Abb. 1** Prozentualer Anteil von depressiven Patienten, welche somatische Komorbiditäten aufweisen



modifiziert nach [8]

Tab. 1 Angaben zu den in der Schweiz erhältlichen Johanniskrautpräparaten						
Produktbezeichnung (Bezeichnung des Extraktes)	Tagesdosis in Tabletten	Trockengewicht (mg) des Extraktes pro Tablette	Hypericin (gesamt) pro Tablette	Hyperforin pro Tablette	Hyperforin pro Tag	Indikation
Arkocaps Johanniskraut	2 × 2	185	0,56 mg	9 mg	36 mg	Gedrückte Stimmung, Antriebsmangel, Stimmungs-labilität mit nervöser Unruhe, Unausgeglichenheit, nervöse Gereiztheit und damit verbundene Schlafstörungen.
Hypericum Sandoz	1	650	0,65–1,95 mg	< 39 mg	<39 mg	
Hyperforce	3 × 1	66*	0,14–0,95 mg	Keine Daten	Keine Daten	
HyperMed	3 × 1	66*	0,14–1,35 mg	Keine Daten	Keine Daten	
Hyperiplant 600 Rx	1	600	0,6–1,8 mg	18–36 mg	18–36 mg	
Jarsin 300 (LI 160)	3 × 1	300	0,36–0,84 mg	12–15 mg	36–45 mg	
Jarsin 450 (LI 160)	2 × 1	450	0,54–1,26 mg	18–22,5 mg	36–45 mg	
ReBalance 250 (Ze 117)**	2 × 1	250	0,25–0,75 mg	<0,5 mg	<1 mg	
ReBalance 500 (Ze 117)**	1	500	0,5–1,5 mg	<1 mg	<1 mg	
Remotiv 250 (Ze 117)**	2 × 1	250	0,25–0,75 mg	<0,5 mg	<1 mg	
Remotiv 500 (Ze 117)**	1	500	0,5–1,5 mg	<1 mg	<1 mg	
Deprivita (STW3-VI)***	1	900	0,9–2,7 mg	18 mg	18 mg	Leichte und mittelgradige depressive Episoden (F32.0 und F32.1 gemäss ICD-10)
Hyperiplant 600 Rx	1	600	0,6–1,8 mg	18–36 mg	18–36 mg	
ReBalance Rx (Ze 117)**	2 × 1	500	0,5–1,5 mg	<1 mg	<2 mg	
Solevita neo (STW3-VI)***	1	900	0,9–2,7 mg	18 mg	18 mg	

\*Spissumextrakt \*\*Die Extrakte dieser Produkte sind identisch (siehe Kasten) \*\*\*Die Extrakte dieser Produkte sind identisch

drom, obwohl z.B. im Falle von Citalopram die zu erwartende Induktion seines Metabolismus zu einer Erniedrigung seiner Biodisponibilität ein solches Risiko unwahrscheinlicher würde [10].

**Wirkmechanismus**

Die Hypericumextrakte enthalten eine grosse Anzahl von Wirkstoffen, deren Konzentrationen nicht nur zwischen den Präparaten variieren, sondern auch beim einzelnen Präparat, z.B. variiert sie für Gesamthypericin zwischen 0,14–1,35 mg bei einer Filmtablette Hyperimed® (Tab. 1). Früher galt die Annahme, dass Hypericin, Pseudohypericin (wobei Hypericin + Pseudohypericin als Gesamthypericin bezeichnet werden) und Hyperforin hauptsächlich für die therapeutischen Effekte verantwortlich sind, aber inzwischen hat es sich gezeigt, dass auch hyperforinarme Extrakte wirksam sind. Hypericum enthält weitere Verbindungen wie solche vom Flavonoidtyp (Quercetin, Quercetrin, Rutin), welche möglicherweise auch zur therapeutischen Wirkung beitragen [11]. Generell hemmen die Extrakte die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin, aber sie wirken auch auf GABA und Glutamat. Ihr Wirkprofil ist dem vieler synthetischer Antidepressiva ähnlich, so auch die Fähigkeit, eine Downregula-

tion von β-Rezeptoren und eine Upregulation von 5-HT2-Rezeptoren (d.h., die Anzahl Rezeptoren nimmt ab, respektive zu) zu bewirken. Hyperforin favorisiert den Eintritt von Na- und Ca-Ionen in TRPC6-Kanäle (transient receptor potential channels). Im Tierexperiment erweisen sich je nach Modell Hyperforin und/oder Hypericin als aktiv [12,13]. Es ist dennoch schwierig, bezüglich eines Werkmechanismus Schlussfolgerungen zu ziehen, da die Standardisierung der Extrakte sich nur nach einer oder zwei Verbindungen richtet. Als hyperforinarme Extrakte werden solche bezeichnet, welche <1 mg/Tagesdosis Hyperforin enthalten, im Gegensatz zu den hyperforinreichen Produkten (>1 mg/Tagesdosis) (Tab. 1) (Kasten).

**Klinische Pharmakokinetik und Metabolismus**

In einer pharmakokinetischen Studie wurde für Hypericin eine Tmax von 5–10h, und eine Eliminationshalbwertszeit von 12–28h gemessen. Entsprechende Messungen wurden auch für Pseudohypericin (1,5–4h; 5–38h), Hyperforin (3–8h; 10–28h) und Quercetin (0,5–6h (mit 2 Maxima in dieser Zeitspanne!); 0,8–7h) erhoben [14]. Studien über die Rolle von Enzymen, welche am Metabolismus von Hyperforin und Hypericin teilnehmen, sind selten. Von Hyper-

forin werden mindestens 57 Metabolite gebildet, bei deren Bildung Formen von CYP2C und CYP3A eine Rolle spielen. Es hemmt CYP2D6 und CYP3A in vitro, aber es ist nicht klar, wieweit dieser Befund klinisch relevant ist, da nach längerer Verabreichung der induktive Effekt überwiegt [15]. So hemmen auch andere Medikamente wie Ritonavir in einem ersten Schritt CYP3A4, bevor der induktive Effekt auf das gleiche Enzym in den Vordergrund tritt.

CYP3A4 ist für den Metabolismus von annähernd der Hälfte aller Medikamente verantwortlich. Es teilt zahlreiche Substrate mit dem P-Glycoprotein (PgP; ABCB1), welches als Efflux Transporter den Transport von Medikamenten aus der Zelle bewirkt. Das in den Hypericumextrakten enthaltene Hyperforin bindet sich an den Pregnan X Rezeptor (PXR), wonach dann über verschiedene Stufen CYP3A4 sowie PgP in der Leber, im Darm und anderen Organen induziert werden [9]. Weniger ausgeprägt und vor allem noch nicht akzeptiert sind Befunde, wonach Hyperforin auch CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 wesentlich induziert.

Eine Induktion von CYP3A4 und PgP kann bereits nach 3 Tagen der Behandlung auftreten. Sie erreicht ein Maximum nach ca. 1–2 Wochen, wobei sie nach der Unterbrechung der Behandlung noch während einer

<b>Tab. 2</b> Auswahl von dokumentierten Interaktionsstudien mit hyperforinarmem und hyperforinreichem Hypericum			
<b>Wirkungsbereich der Komedikation</b>	<b>Komedikation</b>	<b>Mechanismus</b>	<b>Effekte</b>
<b>Hyperforinreiches Hypericum*</b>			
<b>Psychotrope Pharmaka</b>	Amitriptylin	CYP3A4	In diesen Studien wurden Veränderungen in der Pharmakokinetik oder der Pharmakodynamik der Komedikation gemessen, als Folge einer CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein Induktion.
	Clozapin	CYP3A4	
	Midazolam	CYP3A4	
	Alprazolam	CYP3A4	
	Esketamin, Ketamin	CYP3A4	
<b>Statine</b>	Atorvastatin	CYP3A4	
	Simvastatin	CYP3A4	
	Pravastatin	CYP3A4	
<b>Kardiovaskuläre Medikamente</b>	Digoxin	P-Glykoprotein	
<b>Immunosuppressoren</b>	Cyclosporin	CYP3A4	
<b>Onkologie</b>	Imatinib	– CYP3A4 – P-Glykoprotein	
<b>Protease Hemmer</b>	Indinavir	CYP3A4	
<b>Hormonale Kontrazeption</b>	Ethinylestradiol	CYP3A4	
<b>Antihistaminika</b>	Fexofenadin	P-Glykoprotein	
<b>Opioide (c)</b>	Methadon	CYP3A4	
<b>Hyperforinarmes Hypericum**</b>			
<b>Psychotrope Pharmaka</b>	Koffein	CYP1A2	In diesen Studien wurden keine signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik der Komedikation gemessen, da kein Einfluss auf CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein, etc.
	Midazolam	CYP3A4	
	Bupropion	CYP2B6	
	Alprazolam	CYP3A4	
<b>Kardiovaskuläre Medikamente</b>	Digoxin	P-Glykoprotein	
<b>Immunosuppressoren</b>	Ciclosporin	CYP3A4, P-Glykoprotein	
<b>Onkologie</b>	Imatinib	CYP3A, P-Glykoprotein	
<b>Proteaseinhibitoren</b>	Indinavir	CYP3A4	
<b>Hormonale Kontrazeption</b>	Ethinylestradiol	CYP3A4	
<b>Antihistaminika</b>	Fexofenadin	P-Glykoprotein	
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>	Flurbiprofen	P-Glykoprotein	
<b>Protonenpumpen Hemmer</b>	Omeprazol	CYP2C19	
<b>Antitussiva</b>	Dextromethorphan	CYP2D6	
<b>Antidiabetika</b>	Tolbutamid	CYP2C9	

\*Chrubasik-Hausmann et al., 2019 [21]; \*\*Nicolussi et al., 2020 [9]; \*\*\*Eich-Höchli et al., 2003 [17]



ähnlich langen Periode zu beobachten ist, d.h. sie ist immerhin reversibel [16]! Dieser Umstand muss also auch berücksichtigt werden, wenn von einem hyperforinreichen auf ein hyperforinarmes Präparat umgestellt wird.

### Pharmakokinetische Interaktionen von hyperforinreichen Hypericum Extrakten

Hyperforinreiche Hypericumextrakte fördern deshalb den Metabolismus vieler Medikamente, wie es bereits am Beispiel Ciclosporin beschrieben wurde. Sie verhindern aber auch den Transport von P-gP Substraten, beispielsweise die Aufnahme von Digoxin vom Darm ins Blut. Da viele Steroide über CYP3A4 metabolisiert werden, besteht das Risiko von Blutungen oder gar von Schwangerschaften bei einer hormonalen Kontrazeption mit z.B. Ethinylestradiol oder Desogestrel bei gleichzeitiger Behandlung mit hyperforinreichem Hypericum.

So sind beispielweise in den SPC von Hypericum Sandoz® verschiedene Komedikationen als Kontraindikationen gelistet, wie gewisse Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus), Anti-HIV-Arzneimittel aus der Gruppe der Non-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (z.B. Nevirapin) und Proteinase-Inhibitoren (z.B. Indinavir), gewisse Zytostatika (z.B. Imatinib, Irinotecan) und orale Antikoagulantien vom Cumarintyp (**Tab. 2**).

Bei mit Methadon behandelten Patienten bewirkte eine zusätzliche antidepressive Behandlung mit Johanniskraut nicht nur eine Senkung seiner Plasmaspiegel aber auch Entzugssymptome, welche sich erst nach Unterbrechung der Hypericumbehandlung rückbildeten [17].

Soeben wird Esketamin in der Schweiz als adjunktives Antidepressivum bei therapieresistenten Patienten eingeführt. Da es durch CYP3A4 abgebaut wird, ist es nicht erstaunlich, dass hyperforinreiches Hypericum seine Plasmaspiegel um ca. die Hälfte erniedrigt [18]. Es darf angenommen werden, dass dies mit hyperforinarmen Johanniskraut nicht der Fall sein wird.

### Vergleich von hyperforinarmem mit hyperforinreichem Hypericum

Die pharmakokinetischen Interaktionen von Hypericum Extrakten sind in zahlreichen Untersuchungen und Übersichten dokumentiert [9, 19–21].

Zurzeit gibt es nur das Extrakt Ze 117, welches nach EMA-Richtlinien hyperforinarm ist (**Kasten, Tab. 1**). So wird nach Verabreichung dieses Produktes keine Erniedrigung der Digoxinplasmaspiegel bei mit diesem Medikament behandelten Versuchspersonen beobachtet [22]. In **Tabelle 2** werden Interaktionsstudien mit hyperforinarmem und hyperforinreichem Hypericum dargestellt. Daraus wird deutlich, dass sich diese Extrakte klar in ihrer

### Die EMA (European Medicines Agency)

hat 2018 zugelassen, dass die sogenannten SPC (Summary of Product Characteristics) nicht mehr eine Warnung über pharmakokinetische Interaktionen enthalten müssen, wenn in der Tagesdosis eines Hypericumextraktes der Hyperforingehalt <1 mg/Tag beträgt, wie dies der Fall beim Extrakt Ze 117 ist. Die Schweiz (Swissmedic) hat das als erstes Land übernommen. Solche Warnungen wurden in den Arzneimittelinformationen über die Ze 117 Hypericumextrakte Remotiv 250/500 und ReBalance 250/500 bereits entfernt, aber bei ReBalance Rx ist die Umschreibeprozedur noch hängig, weshalb dieses Produkt von der Firma zurzeit nicht geliefert wird (**Stand: März 2020**).

Wirkung auf CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein unterscheiden. Damit ist bei der Behandlung mit diesen Extrakten mit höheren Risiken als Folge von pharmakokinetischen Interaktionen zu rechnen, welche sich vor allem als einem Verlust der klinischen Wirkung der Komedikation manifestieren.

### Praktische Konsequenzen und Schlussfolgerungen

Das Angebot von Hypericum Phytotherapeutika ist verwirrend. Beispielsweise werden im Falle des hyperforinarmen Ze 117 Extraktes drei Produkte angeboten, welche identisch sind, nämlich Remotiv®, Rebalance®, Rebalance®Rx. Die beiden letzteren Produkte werden von der Kasse zurückerstattet, während Remotiv in der OTC-Linie ist und nicht rückerstattet wird. Wie oben schon erwähnt, muss Rebalance® RX (Liste B) für eine leichte bis mittelgradige Depression vom Arzt verschrieben werden. Rebalance und Remotiv sind hingegen auf der Liste D, und können deshalb von Apotheken und Drogerien für die Behandlung von gedrückter Stimmung, Stimmungsinstabilität usw. abgegeben werden. Nun ist aber in der Medikamenteninformation bei Rebalance® RX noch nicht präzisiert, dass es sich dabei um ein Produkt mit maximal 0,1 mg Hyperforin (pro Tagesdosis) handelt, wohl aber bei Remotiv® und Rebalance® (**Kasten**). Es ist deshalb wichtig, dass die Zusammenarbeit zwischen Arzt – Apotheker – Patient optimal verläuft, zumal dem Patienten klar gemacht werden muss, dass eine Automedikation bei zum Beispiel einem Wechsel von einem Ze 117 Extrakt zu einem anderen Produkt mit Risiken verbunden sein kann, insbesondere weil die Überzahl der anderen Produkte reich an Hyperforin ist. Beim Umstellen von einer hyperforinreichen zu einem hyperforinarmen Extrakt ist die Dosis der Komedikation gegebenenfalls vorsichtig anzupassen, wobei dann therapeutisches Drug Monitoring zu empfehlen wäre [23,24]. Bei Einbehaltung gewisser Vorsichtsmassnahmen gelten nun hyperforinarme Johanniskraut Extrakte als wirksame und sichere Medikamente für die Behandlung einer leichten bis mittelschweren Depression. Es gibt nicht nur viele Patienten welche eine Phytotherapie bevorzugen, sondern auch Ärzte, welche diese gezielt, d.h. patientenbezogen einsetzen möchten.

### Literatur:

1. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression (letzter Zugang am 15.4.2020)
2. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, et al.: Swiss med forum. 2016;16(35): 716–725.
3. Apyadin EA, Maher AR, Shanman R, et al.: Syst Rev. 2016;5(1): 148.
4. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(1): 118–127.
5. Linde K, Berner MM, Kriston L: Cochrane Database Syst Rev. 2008(4): CD000448.
6. Anheyer D, Haller H, Klose P, et al.: Nervenarzt. 2018;89(9): 1009–1013.
7. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al.: Lancet. 2000;355: 548–549.
8. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al.: BMJ. 2015;350: h949.
9. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, et al.: Br J Pharmacol. 2020;177(6): 1212–1226.
10. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, et al.: British Journal of Clinical Pharmacology. 2002;54(4): 349–356.
11. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al.: Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. Mol Nutr Food Res. 2008;52(7): 755–763.
12. Muller WE: Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy. Pharmacol Res. 2003;47(2): 101–109.
13. Leuner K, Kazanski V, Muller M, et al.: Hyperforin – a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. FASEB J. 2007;21(14): 4101–4111.
14. Schulz HU, Schurer M, Bassler D, Weiser D: Arzneimittelforschung. 2005;55(1): 15–22.
15. Hokkanen J, Tolonen A, Mattila S, Turpeinen M: Eur J Pharm Sci. 2011;42(3): 273–284.
16. John A, Schmider J, Brockmüller J, et al.: Journal of Clinical Psychopharmacology. 2002;22(1): 46–54.
17. Eich-Höchli D, Oppliger R, Powell Golay K, et al.: Pharmacopsychiatry. 2003;36: 35–37.
18. Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, et al.: Fundam Clin Pharmacol. 2012;26(6): 743–750.
19. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M: Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(10): 1047–1062.
20. Zahner C, Kruttschnitt E, Drewe J, et al.: Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019;106(2): 432–440.
21. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ: J Pharm Pharmacol. 2019;71(1): 129–138.
22. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2004;75(6): 546–557.
23. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al.: Pharmacopsychiatry. 2018; 51(1/2): 9–62.
24. Klein HG, Haen E: Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring. Berlin, Boston: De Gruyter; 2018. 465 p.