Psychopharmaka: Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug-Monitoring

Psychoactive Drugs: Pharmacogenetics and Therapeutic Drug Monitoring

W. Steimer

Zusammenfassung: Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit den genetischen Ursachen individueller Unterschiede der Arzneimittelwirkung. Diese Unterschiede stellen ein schwerwiegendes Problem in der Psychiatrie dar, 30 bis 50 % aller Patienten reagieren nicht ausreichend auf die primäre medikamentöse Behandlung ihrer Depression oder Psychose. Die Identifikation dieser therapieresistenter Patienten kann bis zu 6 Wochen dauern. Auf der anderen Seite sind therapiebedingte Nebenwirkungen die vierthäufigste Todesursache in den USA. Das Wissen über die genetischen Grundlagen individuell unterschiedlicher Arzneimittelreaktionen, sowohl auf dem Gebiet der Pharmakokinetik als auch der Pharmakodynamik hat sich in den letzten drei Jahrzehnten vervielfacht. Mittlerweile sind für den Routineeinsatz geeignete molekulare Nachweisverfahren verfügbar. Diese Übersicht behandelt den möglichen klinischen Einsatz dieser Verfahren. Der Einsatz von Methoden zur Genotypisierung polymorpher Enzyme wird mit den älteren Möglichkeiten der Phänotypisierung und mit dem Einsatz von Konzentrationsbestimmungen (Therapeutisches Drug-Monitoring) als Steuerungsinstrument für die Psychopharmakotherapie verglichen. Die genetischen Ursachen pharmakodynamisch bedingter Unterschiede der Arzneimittelwirkung sind bisher weniger gut untersucht als die der Pharmakokinetik. Der gegenwärtige Stand der Forschung auf diesem noch jungem Gebiet wird ebenfalls dargestellt.

Schlüsselwörter: Pharmakogenetik; Therapeutisches Drug Monitoring; Zytochrom P 450 2D6 (CYP2D6); Trizyklische Antidepressiva (TCA); SSRI; Antipsychotika; Neuroleptika; Rezeptor Polymorphismen.

Summary: Pharmacogenetics studies the genetic basis of an individual's ability to respond to pharmacotherapy. The variability of this response is a major problem in psychiatry. In depression and schizophrenia, 30 to 50 % of all patients do not respond sufficiently to the

initial treatment and it can take up to 6 weeks for these therapy-resistant patients to be identified. On the other hand, fatal adverse drug reactions have been reported to be the fourth leading cause of death in the USA. Much knowledge has been gathered throughout the last 3 decades about the genetic basis of pharmacokinetic and pharmacodynamic variability. Genetic tests suitable for the routine laboratory are now available. The possible use of these tests in the clinical practice of monitoring antidepressive and antipsychotic drug therapy is discussed. Genotyping tests for drug metabolising enzymes are compared to older phenotyping methods and therapeutic drug monitoring. Less well studied than the genetics of pharmacokinetics is the genetic basis of pharmacodynamic variability. Current knowledge in this young field of research is summarized.

Keywords: pharmacogenetics; therapeutic drug monitoring; cytochrome P 450 2D6 (CYP2D6); tricyclic antidepressants (TCA); SSRI; antipsychotics; drug metabolizing enzymes; receptor polymorphism.

Psychiatische Erkrankungen tragen wesentlich zur Gesamtmorbidität und Mortalität bei. In den modernen Industrienationen entwickelt etwa jeder Sechste mindestens einmal im Leben eine schwere depressive Episode [1] und für die Therapie der Schizophrenie werden in diesen Ländern etwa 2,5 % der Gesamtausgaben für das Gesundheitssystem eingesetzt [2, 3]. Die Behandlung dieser Erkrankungen beruht im wesentlichen auf der Gabe hochwirksamer Arzneimittel, die allerdings nicht selten mit schweren Nebenwirkungen und bei vielen Patienten auch mit einer unzureichenden Wirkung der Primärtherapie assoziiert sind. In den USA kommt es trotz korrekt angewandter Arzneimitteltherapie in schätzungsweise 2,2 Millionen Fällen zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen mit etwa 106 000 Todesfällen pro Jahr. Die jährlichen Kosten hierfür belaufen sich auf etwa 4,3 Milliarden US \$ [4]. Ein beträchtlicher Anteil dieser Kosten ist vermutlich auf die Psychopharmakatherapie zurückzuführen.

Andererseits reagieren 30 bis 50 % aller Patienten nicht ausreichend auf die primäre medikamentöse Behandlung ihrer Depression oder Psychose. Da die Wirkung dieser Medikamente häufig erst mit Verzögerung einsetzt, dauert es bis zu 6 Wochen um die für das je-

Korrespondenzadresse: Dr. Werner Steimer, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar, TU-München, Ismaninger Str. 22, 81 675 München, Deutschland
Fax: +49 89 41 40 48 75
E-mail: steimer@klinchem.med.tu-muenchen.de

weilige Medikament therapieresistenten Patienten zu identifizieren [1].

Die Behandlung solcher Patienten ist nach wie vor langwierig, teuer und ineffektiv.

Ihre Identifikation vor Therapiebeginn könnte daher zu einer wesentlichen Verbesserung der Therapie bei gleichzeitiger Kosteneinsparung führen.

Die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Organismus können im wesentlichen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aufgeteilt werden. Die Pharmakokinetik beschreibt den Einfluss des Organismus auf eine aufgenommene Substanz, also Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung. Die Pharmakodynamik beschäftigt sich dagegen mit den biologischen und physiologischen Wirkungen der Substanz und den hierbei zugrunde liegenden Mechanismen.

Für beide, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gilt, dass genetische Einflüsse eine wichtige Rolle spielen. In der Pharmakokinetik sind dies die metabolisierenden Enzyme, in der Pharmakodynamik entscheidet die Struktur von Rezeptoren, Ionenkanälen und Transportproteinen über die Wirkung eines Pharmakons (Abb. 1). Das Wissen über die genetischen Grundlagen individuell unterschiedlicher Arzneimittelreaktionen hat sich in den letzten drei Jahrzehnten vervielfacht. Mittlerweile sind für den Routineeinsatz geeignete molekularbiologische Nachweisverfahren verfügbar, die es ermöglichen, dieses Wissen zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie einzusetzen.

Dieser Übersichtsartikel versucht, die mögliche Rolle der Pharmakogenetik bei der Verbesserung und Individualisierung der Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva und Antipsychotika zu untersuchen.

Weder die molekularbiologische Methodik noch die analytischen Techniken zur Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen sind Bestandteil dieser Betrachtung. Vielmehr soll der klinische Einsatz genetischer Untersuchungen zur Bestimmung von Polymorphismen stoffwechselrelevanter Enzyme mit älteren Methoden zur Phänotypisierung und dem „Therapeutischen Drug-Monitoring“ (TDM) verglichen werden.

Abbildung 1 Pharmakogenetische Variabilität und ihr Einfluss auf die klinische Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie

Pharmakokinetik

Die Pharmakogenetik medikamentenmetabolisierender Enzyme

Ein Paradigma der Pharmakologie ist, dass die Konzentration eines Pharmakons am spezifischen Rezeptor für die Vermittlung der Wirkung, aber auch möglicher Nebenwirkungen verantwortlich ist [5].

Die eingenommene Dosis ist hierbei nur indirekt mit dieser Konzentration und damit dem Ansprechen auf die Behandlung verknüpft. Gegenwärtig ist es unter klinischen Bedingungen nicht möglich, diese Konzentrationen im zentralen Nervensystem zu ermitteln. Allerdings steht die Serumkonzentration eines Pharmakons bei ausreichend langer Therapie (steady state) im Gleichgewicht mit diesem peripheren Kompartiment [6].

Insbesondere das Zytochrom P450 System, das quantitativ wichtigste System zur oxidativen Verstoffwechselung der meisten therapeutisch angewandten Substanzen, wurde hierbei als Quelle der genetisch bedingten Variabilität identifiziert. Eine wichtige Rolle für den Stoffwechsel therapeutisch angewandter Substanzen spielen dabei die Zytochrome (CYP) 1A2, 2E1, 2C9, 2C19 und vor allem 3A4 und 2D6. Bei einigen Zytochromen (CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6) sind auf molekularer Ebene definierte Polymorphismen bekannt. Als Polymorphismus bezeichnet man das Vorkommen eines Merkmales in der Bevölkerung in mehr als einer Ausprägung, wobei keiner der Phänotypen in einer Häufigkeit unter einem Prozent auftritt. Bei allen diesen polymorphen Enzymen sind phänotypisch defiziente Metabolisierer bekannt (PM, poor metabolizer). Diese stehen den genetisch heterozygoten Merkmalsträgern (IM, intermediate metabolizer) und den normalen Metabolisierern (EM, extensive metabolizer) gegenüber.

Mehr als die Hälfte aller momentan therapeutisch eingesetzten Substanzen werden durch CYP3A4 metabolisiert. Die Aktivität von CYP3A4 kann um das 10- bis 100-fache innerhalb einer Population variieren. Es wäre deshalb sehr nützlich, wenn diese Metabolisierungskapazität vor Beginn der Pharmakotherapie ermittelt werden könnte. Außer eines kontrovers diskutierten Polymorphismus im Promotor des CYP3A4-Genes [7] sind bisher aber keine Polymorphismen beschrieben worden, die Grundlage eines Screenings mit molekularbiologischen Methoden sein könnten.

Das größte Interesse konzentrierte sich bisher auf CYP2D6, bei dem mehr als 50 Mutationen beschrieben wurden [8], sehr viele davon mit Einfluss auf die Funktionsfähigkeit und Aktivität des Enzymes. CYP2D6 wurde in den siebziger Jahren von zwei unabhängigen Gruppen entdeckt und nach der jeweils zur Untersuchung des Enzymes verwendeten Substanz benannt (Debrisoquin Hydroxylase [9] und Spartein Hydroxylase [10]). Quantitativ betrachtet macht CYP2D6 nur 6 % aller Zytochrome aus, metabolisiert aber 25 % aller therapeutisch eingesetzten Substanzen, wovon 50 sich unter den 100 meistverkauften Medikamenten in den USA befinden.

Mit molekularbiologischen Methoden zur Genotypisierung von CYP2D6 ist es möglich, mehr als 99 % aller funktionell wichtigen Mutationen zu erfassen [11, 12, 13], wobei hierzu nach derzeitigem Stand in Abhängigkeit von der ethnischen Zusammensetzung der untersuchten Population, weniger als 10 Polymorphismen untersucht werden müssen. Neuere molekularbiologische Methoden, z. B. Gen-Chips und die derzeit für klinische Labors eher interessante „Real Time PCR“ [14, 15] ermöglichen es, eine große Anzahl von Mutationen schnell und kostengünstig nachzuweisen.

„Langsame CYP2D6 Metabolisierer“ (PM) finden sich in einer mittel-/nordeuropäischen Population mit einer Häufigkeit von etwa 7 % [16, 17] was bei Gabe konventioneller Dosen zu potentiell erhöhten Konzentrationen der im wesentlichen durch CYP2D6 verstoffwechselten Pharmaka führt.

Eine Besonderheit bei CYP2D6 ist die Existenz sogenannter „ultraschneller Metabolisierer“ (UM, ultrar-

pid metabolizer) [18, 19], die unter üblicher Dosierung häufig keine ausreichenden Spiegel erreichen. Dies ist auf eine Vervielfältigung des funktionellen Gens für CYP2D6 zurückzuführen. Diese Patienten bedürfen häufig erhöhter, für EM nicht tolerierbarer Dosen zur Erreichung des gewünschten therapeutischen Effekts [20]. In mittel-/nordeuropäischen Populationen [21, 22, 23] zeigen sie eine Prävalenz von 1–10 %. Zu beachten sind in jedem Fall ausgeprägte ethnische Unterschiede in der Prävalenz ultraschneller (UM) und langsamer (PM) Metabolisierer, letzteres nicht nur bei CYP2D6 sondern auch bei anderen Zytochromen [24, 25].

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist, dass eine geringere Anzahl von Psychopharmaka auch über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt wird (Tabelle 1).

2–4 % aller Europäer, aber 10–30 % aller Asiaten sind „poor metabolizer“ von CYP2C19 [26].

Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Isoformen des Zytochrom P450 Systems im Zusammenhang mit der Psy-

Tabelle 1 Wichtige Zytochrom P450 Enzyme und durch diese Enzyme metabolisierte Psychopharmaka

	CYP2D6*	CYP2C19*	CYP3A4	CYP1A2
Antidepressiva				
Amitriptylin	X	X	X	X
Nortriptylin	X			
Imipramin	X	X	X	X
Desipramin	X			
Clomipramin	X	X	X	X
Maprotilin	X			
Citalopram		X	X	
Mianserin	X			
Moclobemid		X		
Nefazodon			X	
Fluoxetin	X			
Fluvoxamin	X			X
Paroxetin	X			
Sertralin		X	X	
Venlafaxin	X		X	
Antipsychotika				
Haloperidol	X		X	X
Perhenazin	X			
Thioridazin	X	X		
Fluphenazin				X
Clozapin		X	X	X
Olanzapin	X		X	X
Zuclopentixol	X			
Risperidon	X			
Sertindol	X			X
Chlorpromazin	X			
Testsubstanzen zur Phänotypisierung	Debrisoquin, Spartein, Dextrometorphan	Mephénytoin	Midazolam, Erythromycin, Omeprazol	Koffein

*Enzyme mit molekularbiologisch charakterisierten Polymorphismen

chopharmakotherapie. Eine sehr umfangreiche Liste mit Substraten der verschiedenen Zytochrom Isoformen findet sich im Internet (www.drug-interactions.com).

Methoden zur Überwachung der Pharmakokinetik

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) wird seit etwa 30 Jahren zur Überwachung der pharmakokinetischen Variabilität bei der Therapie einiger Medikamente eingesetzt. TDM ist die einzige sichere Methode, um eine pharmakokinetische Variabilität als mögliche Ursache für Therapieversagen und konzentrationsabhängige Nebenwirkungen auszuschließen. Neben den diskutierten genetischen Ursachen erlaubt es das TDM auch, den Einfluss anderer Faktoren auf die resultierenden Substanzkonzentrationen zu erfassen. Besonders sinnvoll ist der Einsatz des Therapeutischen Drug-Monitorings bei Medikamenten, die folgende Charakteristika zeigen [27]:

- Steile Dosis-Wirkungskurve mit engem therapeutischen Bereich
- variable Pharmakokinetik
- zweideutige Toxizitätssymptomatik
- verzögerter klinischer Effekt
- definierte Beziehung zwischen Konzentration und klinischem Effekt
- multipler pharmakodynamischer Wirkmechanismus in Verbindung mit unterschiedlichen Pharmakakonzentrationen für die verschiedenen Wirkungen

Folgende Vorteile bietet der Einsatz des TDM in dieser Situation:

- Minimierung intra- und interindividueller Unterschiede der Serumkonzentration
- Vermeidung von Toxizität
- Verbesserung der Therapiewirksamkeit
- Überprüfung der Compliance
- Schnellere Dosisfindung
- Erkennung von Arzneimittelwechselwirkungen
- Erkennung einer veränderten Pharmakokinetik durch andere Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, Begleiterkrankung etc.)

Die Mehrzahl der genannten Punkte trifft auf die Psychopharmakotherapie generell zu. Trotz des Einsatzes von TDM in anderen klinischen Fächern und trotz ausreichender Belege für den klinischen Nutzen wird TDM in der Psychiatrie nach wie vor nicht ausreichend anerkannt, genutzt und wissenschaftlich untersucht [27]. Im Mittelpunkt des Interesses steht die applizierte Dosis, obwohl Klarheit darüber besteht, dass die Konzentration am Rezeptor, die im Gleichgewicht mit der Serumkonzentration steht, sowohl für die erwünschten als auch die unerwünschten Wirkungen verantwortlich ist. Sogar bei Medikamenten, für die nachgewiesen ist, dass innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches eine bis zu 3-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für den gewünschten therapeutischen Effekt besteht, wird die Therapie so lange nur klinisch gesteuert, bis auch nach längerer Zeit keine ausreichende therapeutische Wirkung einsetzt oder erhebliche unerwünschte Neben-

wirkungen eintreten. Dies ist ein unnötig zeitraubender Prozess, der wochenlange stationäre Aufenthalte bedingt. Statt dessen könnte durch ein konzentrationsgesteuertes Dosierungsprotokoll eine pharmakokinetisch bedingte Variabilität als Ursache unzureichender Therapiewirksamkeit sicher ausgeschlossen werden.

Obwohl die Pharmakakonzentration eine wesentliche Determinante für den klinischen Erfolg der Behandlung darstellt, spielen andere Faktoren, insbesondere pharmakodynamische Faktoren, wie z. B. Rezeptordichte oder die zu Grunde liegende Pathophysiologie, eine ebenso wichtige Rolle. Dies ist vermutlich eine der Ursachen für die vor allem in der Psychiatrie häufig schwer nachzuweisende Dosis-Wirkungsbeziehung. Wiederholt wurde dies als Argument gegen den Einsatz des TDM in der Psychiatrie vorgebracht.

Dennoch sind für viele Psychopharmaka weitgehend anerkannte und vor kurzem überarbeitete therapeutische Bereiche verfügbar. Dies gilt insbesondere für die klassischen trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin, Desipramin, Doxepin), Lithium und einige Neuroleptika (Haloperidol, Clozapin) [28–33].

Welche Rolle könnten genetische Tests und Phänotypisierung mit Testsubstanzen neben dem TDM im klinischen Einsatz spielen? Polymorphismen mit Einfluss auf die Metabolisierungskapazität sind für CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 bekannt und eine Reihe von Testsubstanzen zur Phänotypisierung stehen für diese und andere Enzyme zur Verfügung (Tabelle 1).

Die prinzipiellen Vor- und Nachteile von TDM, Phänotypisierung und Genotypisierung fasst Tabelle 2 zusammen [34].

Phänotypisierungen unter Einsatz enzymspezifischer Testsubstrate waren und sind ein wertvolles Forschungsinstrument. Lange Zeit war dies die einzige Möglichkeit zur Untersuchung der genetischen Grundlagen des Arzneimittelstoffwechsels. Im klinischen Umfeld fand es wegen mehrerer gravierender Probleme keine weite Verbreitung [35, 36]. Die notwendige Applikation von Testsubstanzen, die häufig nicht zu therapeutischen Zwecken zugelassen sind, sowie die umständliche Urinsammlung und biochemische Analytik waren hierfür verantwortlich. Wegen der möglichen Interaktion mit anderen, gleichzeitig verabreichten Medikamenten ist eine gegebenenfalls mehrtägige Auswaschphase notwendig, was aus ethischen Gründen nicht vertretbar ist. Nicht zuletzt stellt das TDM im Gegensatz zur Phänotypisierung Informationen über den klinisch relevanten Phänotyp, die aktuelle Serumkonzentration des Pharmakons, zur Verfügung, anstelle diese lediglich aus den Ergebnissen einer anderen Substanz abzuleiten [34].

Im Gegensatz hierzu bietet die Genotypisierung metabolisierender Enzyme, insbesondere bei CYP2D6 einige Eigenschaften, die es möglicherweise zu einer interessanten Ergänzung des traditionellen TDM machen könnte. Die Genotypisierung kann aus einer einzigen Blutprobe durchgeführt werden, ist gänzlich unabhän-

Tabelle 2 Mögliche Vorteile und Probleme verschiedener Methoden zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie [34]

	Vorteile	Probleme
TDM	• Verifiziert die aktuelle Konzentration • Bestimmt den Phänotyp für die aktuelle Medikation • Erkennt Interaktionen durch Komedikation • Erkennt veränderte Metabolisierung (z. B. durch Komorbidität) • Verifiziert die Compliance	• Steady state erforderlich • Möglicherweise wiederholtes Monitoring erforderlich • Keine Voraussage der Metabolisierungskapazität vor Therapiebeginn (evt. bei Einsatz pharmakokinetischer Strategien unter Einsatz einer Testdosis) • Ergebnisse nur für die aktuelle Pharmakotherapie verwertbar
Phänotypisierung	• Bestimmung der metabolischen Kapazität • Vorhersage für viele Medikamente möglich • Erkennt Interaktionen durch Komedikation. Erkennt veränderte Metabolisierung (z. B. durch Komorbidität)	• Gabe einer Testsubstanz erforderlich • Gestört durch Komedikation • Störanfällige Urinsammlung
Genotypisierung	• Spezifisch für die Mutation • Vorhersage der metabolischen Kapazität • Vorhersage für viele Medikamente möglich • Nicht gestört durch Komedikation • Hilft Non-Compliance – von genetischen Ursachen zu unterscheiden • Nur eine Blutabnahme notwendig • Information lebenslang verwertbar	• Nicht 100 % sensitiv (viele Mutationen) • Phänotyp nicht immer eindeutig (z. B. bei kombinierten Mutationen) • Nur genetische Variabilität kann verifiziert werden

gig von einer eventuellen Begleitmedikation und erlaubt die Vorhersage der Metabolisierungskapazität von CYP2D6 mit ausreichender Sensitivität [37–39].

Der Vorschlag, die Genotypisierung im wesentlichen zur Aufklärung unerwarteter Serumkonzentrationen einzusetzen [40], verspricht keinen entscheidenden Vorteil im klinischen Einsatz, da die klinische Situation leicht ausschließlich mit Konzentrationsmessungen und Dosisanpassung bewältigt werden kann.

Ein erfolgversprechenderer Einsatz der Genotypisierung besteht möglicherweise im Versuch, therapieresistente Patienten durch ein Screening-Programm vor Beginn der Therapie zu identifizieren [41]. Verkürzte Krankenhausaufenthalte sowie der Ersatz einer empirischen „Versuch und Irrtum“-Therapie durch einen rationaleren Ansatz wären die anzustrebenden Ziele. Mögliche Konsequenzen bei betroffenen Patienten wären die Gabe reduzierter (PM) oder erhöhter (UM) Dosen [19, 42], die Vermeidung von Medikamenten, deren Stoffwechsel von diesem betroffenen Enzym abhängig ist oder ein intensiviertes Monitoring von Serumkonzentrationen mit anschließender Dosisanpassung aufgrund der gemessenen Werte.

Die Bedeutung solcher Befunde für ein bestimmtes Enzym hängt von einer Reihe von Punkten ab [34]. Im wesentlichen davon, welchen Beitrag das betroffene Enzym zur Elimination der Substanz beiträgt und wie gut Konzentration und klinischer Effekt korrelieren.

Ob solche Screening-Programme medizinisch und ökonomisch sinnvoll sind ist bisher nicht geklärt. Aufgrund der großen Zahl von Patienten, die zur Beantwortung dieser Frage notwendig sind gibt es bisher nur wenige Studien mit geringer Aussagekraft. Die Daten hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen CYP2D6-Status und Nebenwirkungen sind wesentlich eindrucksvoller als die Daten zur Korrelation zwischen Genotyp

und Wirksamkeit der Therapie [43]. Mehrere Publikationen beschreiben eine erhöhte Rate von Nebenwirkungen bei CYP2D6 „Poor Metabolizern“, die mit CYP2D6 abhängigen Psychopharmaka behandelt wurden [44–47]. Sowohl langsame [46] als auch ultraschnelle [48] Metabolisierer wurden überdurchschnittlich häufig in selektierten Populationen, wie z. B. stationär aufgenommenen depressiven Patienten, gefunden. Dies ist vermutlich auf die Konzentration solcher „schwierigen Fälle“ in spezialisierten Zentren der Maximalversorgung zurückzuführen und weist möglicherweise indirekt auf die klinische Bedeutung dieser Polymorphismen hin.

Vor kurzem wurden differenzierte Startdosisempfehlungen für die verschiedenen Genotypen von CYP2D6 und CYP2C19 aus der bisher publizierten Literatur abgeleitet [42, 49]. Diese Empfehlungen könnten die Basis für die zukünftig notwendigen prospektiven Untersuchungen bilden. Ob sich der naheliegende Vorschlag eines genetischen Passes jedoch angesichts der Sensibilisierung der Öffentlichkeit in diesen Fragen wird durchsetzen können, bleibt fraglich [49, 50].

Antidepressiva und Pharmakokinetik

Neben einigen Neuentwicklungen sind im wesentlichen zwei Antidepressiva-Klassen, trizyklische Antidepressiva (Tricyclic antidepressants, TCA) und selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) im klinischen Einsatz.

Trizyklika waren trotz eines engen therapeutischen Fensters und einer erheblichen Toxizität mehr als 3 Jahrzehnte lang die Eckpfeiler der antidepressiven Therapie. Eine Korrelation zwischen Konzentration und pharmakologischer Wirkung darf für diese Substanzen weitgehend als gesichert gelten [5, 27, 28, 33]. Therapeutisches Drug Monitoring gilt, zumindest für die

klassischen TCAs [5], als medizinischer Standard für diese Substanzen. Genetisch bedingte Veränderungen in der Stoffwechselkapazität sollten deshalb einen nachweisbaren Einfluss auf den klinischen Erfolg der Behandlung haben. Bei ambulanten Patienten wurde berichtet, dass mit einer Ausnahme kein einziger CYP2D6 „Poor Metabolizer“ erfolgreich mit TCAs behandelt werden konnte [45]. Genotypisierung vor Therapiebeginn mit TCAs scheint deshalb eine mögliche, klinisch sinnvolle Strategie zu sein, sofern verbesserte medizinische und Kosteneffizienz nachgewiesen werden kann. Die erhöhten kombinierten Prävalenzen von bis zu 17 % für PMs und UMs [46, 48] deuten zumindest in spezialisierten Zentren auf eine mögliche Kosteneffizienz solcher Untersuchungen hin.

Für die Behandlung der Depression gelten gegenwärtig selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRI) als Mittel der Wahl [27].

Viele SSRIs werden durch das Zytochrom P450 System verstoffwechselt, insbesondere durch CYP2D6 (Tabelle 1). Dies führt häufig zu klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit anderen Substraten des CYP2D6 [17, 51, 52]. Sehr potente Inhibitoren sind Paroxetin und Fluoxetine [53]. Phänotypisch ergibt sich das Bild eines „Poor Metabolizers“ bei genotypisch normaler Enzymausstattung.

Im Gegensatz zu den TCAs zeigen SSRIs eine flache Dosis-Wirkungskurve und somit ein breites therapeutisches Fenster [54, 55]. Momentan stimmen die meisten Untersucher darin überein, dass TDM bei SSRIs im allgemeinen nicht notwendig ist [55], da in einer Reihe von Studien mit fester Dosierung, z. B. mit Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin keine klare Korrelation zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt nachgewiesen werden konnte [27]. Allgemeiner Konsensus scheint zu sein, dass die Gabe einer Standarddosis in praktisch jedem Patienten zu einer ausreichenden Wirkkonzentration weit unterhalb toxischer Konzentrationen führt.

Dennoch, der Fluoxetin bedingte Todesfall eines 9-jährigen Jungen, ein CYP2D6 „Poor Metabolizer“, und die anschließende Mordanklage gegen seine Eltern unter dem Verdacht der Vergiftung des Jungen mit Fluoxetin zeigen deutlich, dass auch die vermeintlich sichere Therapie mit SSRIs folgenschwere Konsequenzen nach sich ziehen kann [56]. Das Fehlen von Daten hinsichtlich der Korrelation zwischen Serumkonzentration und klinischem Effekt kann deshalb nicht als „Vorteil“ der SSRIs über die TCAs gewertet werden, solange valide Studien über therapeutische Serumkonzentrationen bei SSRIs fehlen [57].

Die letztendliche Beurteilung der Sicherheit und der Konzentrations-Wirkungsbeziehung der SSRIs wird zeigen, ob die CYP2D6 Genotypisierung eine klinische Bedeutung bei der Therapie mit diesen Substanzen erlangen kann.

Die Schwierigkeiten des Nachweises einer Konzentration-Wirkungsbeziehung sowohl für TCAs als auch für SSRIs ist vermutlich auf das Fehlen objektiver Kri-

terien bei der Beurteilung des Schweregrades und der Besserung der Depression zurückzuführen [27]. Zusätzlich kommen bei diesen Patienten erschwerend eine hohe Placebo-Erfolgsrate [1], eine vermutlich heterogene Psychopathologie [58] und die erhebliche pharmakodynamische Variabilität hinzu [59].

Antipsychotika und Pharmakokinetik

Typische Antipsychotika wie z. B. Haloperidol waren lange Zeit erste Wahl bei der Therapie der Schizophrenie. In den letzten Jahren veränderte sich das Verschreibungsverhalten rapide zugunsten der sogenannten atypischen Antipsychotika, wie z. B. Risperidon, Olanzapin und Clozapin.

Die Serumkonzentrationen von Antipsychotika können nach Gabe identischer Dosen um den Faktor 30 variieren. Der Wirkungseintritt erfolgt üblicherweise erst nach Tagen oder Wochen und eine früh einsetzende Toxizität kann als fehlende Wirkung oder Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung missinterpretiert werden [5]. Wie bei den Antidepressiva kommen als Ursache dieser Unterschiede eine Reihe von Gründen in Frage, wobei auch bei diesen Substanzgruppen die genetische Variabilität eine hervorgehobene Rolle spielt [60].

Therapeutisches Drug Monitoring wurde bisher hauptsächlich bei den typischen Antipsychotika und dabei im wesentlichen bei Haloperidol, oder auch bei der atypischen Substanz Clozapin angewandt. Für beide Medikamente gibt es therapeutische Bereiche auf der Basis nachgewiesener Konzentrations- und Toxizitäts-Wirkungsbeziehungen. Haloperidol war vor kurzem Gegenstand einer Metaanalyse unter Einschluss von 552 Patienten [31, 32]. Eine Zielkonzentration von 10 µg/L wurde auf der Basis dieser Analyse vorgeschlagen (Therapeutischer Bereich: 5,6 bis 16,9 µg/L).

Die zweite antipsychotisch wirksame Substanz, für die ausreichend Daten zur Verfügung stehen um einen klinischen Einsatz von TDM zu rechtfertigen, ist Clozapin. Verschiedene Studien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass eine minimale Schwellenkonzentration von 350 bis 420 µg/L notwendig für den sicheren Eintritt einer therapeutischen Wirkung ist [61–65]. Auch Nebenwirkungen, EEG-Veränderungen, Verwirrheitszustände, Delir und generalisierte Anfälle wurden in Verbindung mit erhöhtem Clozapin Konzentrationen gebracht [66, 67]. Keinen Hinweis gibt es allerdings auf einen Zusammenhang zwischen der Clozapin assoziierten Agranulozytose und den gemessenen Serumspiegeln [30].

Darüber hinaus wurde auch für Olanzapin ein therapeutischer Bereich von 20–40 µg/L vorgeschlagen [68]. Für die meisten der übrigen Antipsychotika muss allerdings festgestellt werden, dass der routinemäßige Einsatz der Messung von Serumkonzentrationen sich nach wie vor in einem experimentellen Stadium befindet [69], wobei ähnliche Schwierigkeiten wie bei der Definition therapeutischer Bereiche bei den Antidepressiva bestehen.

Die meisten Antipsychotika werden durch Zytochrom P450 Enzyme verstoffwechselt (Tabelle 1), wobei CYP2D6 das vorherrschende Enzym darstellt. Mehrfach wurde berichtet, dass die Aktivität von CYP2D6 mit den steady state-Konzentrationen von Antipsychotika korreliert [70–75]. Trotzdem und ungeachtet des etablierten therapeutischen Bereiches für Haloperidol konnte der CYP2D6 Geno-/Phänotyp den therapeutischen Erfolg weder von Haloperidol [70] noch von Perphenazin [44] vorhersagen. Dies ist allerdings nicht verwunderlich angesichts der Menge an kumulierten Daten und der Zeit, die erforderlich waren um dieses therapeutische Fenster zu etablieren und angesichts der Tatsache, dass weitere pharmakokinetische und pharmakodynamische Einflussfaktoren, die in den erwähnten Studien nicht berücksichtigt wurden, den Einfluss metabolisierender Enzyme vermutlich verschleiern.

Die gleichen Probleme wie für die Konzentration-Wirksamkeitsbeziehung gelten auch für die Toxizität und die Nebenwirkungen der antipsychotischen Therapie. Für die neueren atypischen Antipsychotika liegen keine solchen Daten vor.

Ein neuerer Bericht beschreibt allerdings einen (C→A) genetischen Polymorphismus im ersten Intron von CYP1A2, der ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Spätdyskinesie bei Patienten mit Schizophrenie darstellen soll [76].

Gegenwärtig ist der Nutzen einer Genotypisierung von Zytochromen für die Antipsychotika-Therapie nicht abschließend zu beurteilen [77]. Dies gilt auch für die Substanzen, bei denen CYP2D6 eine wichtige Rolle im Metabolismus spielt und für die therapeutische Fenster etabliert sind wie z. B. Haloperidol.

Pharmakodynamik

Offensichtlich liefern Mutationen metabolisierender Enzyme keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ausmaß an Heterogenität bei der Psychopharmakotherapie. Die pharmakodynamische Variabilität ist häufig ausgeprägter als die beobachtbare Variabilität der Pharmakokinetik [78]. Dies ist keine Überraschung, da Enzyme häufig durch nur ein Gen kontrolliert werden, während die Komplexität der Rezeptorstrukturen, sowie mögliche intermediäre metabolische Abbauwege vor Eintritt einer Wirkung zwangsläufig der Mitwirkung einer Vielzahl von Genen bedarf und auf diese Weise die Möglichkeit relevanter Polymorphismen vervielfältigt [41]. Über die genetischen Grundlagen pharmakodynamischer Variabilität ist allerdings bisher weniger bekannt als über die Molekularbiologie pharmakokinetischer Variabilität.

Antidepressiva und Pharmakodynamik

Der wesentliche pharmakologische Effekt trizyklischer Antidepressiva beruht auf ihrer Fähigkeit zur Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme der Neurotransmitter Norepinephrin und Serotonin nach ihrer Freisetzung in den synaptischen Spalt [35].

Die selektiven Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind dagegen relativ spezifische und potente Inhibitoren der Serotonin Wiederaufnahme und zeigen nur einen geringen Effekt auf Adrenalin-, Muskarin- und Histamin-Rezeptoren [79]. Sie binden an das Serotonin Transporter Protein (5-HTT) und hemmen auf diese Weise die Fähigkeit zum Serotonin-Transport (5-Hydroxytryptamin; 5-HT). Das Serotonin Transporter-Protein spielt eine kritische Rolle bei der Beendigung der serotonergen Neurotransmission und ermöglicht durch die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt den wiederholten Einsatz von Serotonin. 5-HTT ist ein primäres Ziel für die selektiven Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin.

Zwei Polymorphismen sind in dem einzigen für 5-HTT codierenden Gen bekannt. Beide Polymorphismen haben keinen Einfluss auf die Struktur des Proteins, beeinflussen aber möglicherweise die Regulation der Genexpression.

Zum einen handelt es sich um eine variable Anzahl von sogenannten „Tandem repeats“ (variable number of tandem repeats, VNTR) im zweiten Intron des Genes. Zum anderen wurde ein Insertions-/Deletions-Polymorphismus im 5-HTT-Promotor-Gen beschrieben, wobei das „I“-Allel mit einer erhöhten Transkription des Genes und einer erhöhten biologischen Aktivität des 5-HTT einhergeht [80, 81]. Diese Polymorphismen wurden in mehreren Assoziationsstudien im Zusammenhang mit manisch-depressiven Psychosen untersucht, lieferten aber inkonsistente Ergebnisse [82, 34]. Nur wenige Studien untersuchten den Zusammenhang des 5-HTT Polymorphismus mit der therapeutischen Wirksamkeit von SSRIs. Zwei Studien aus der selben Gruppe berichteten über eine bessere Effizienz der SSRI-Therapie mit Fluvoxamin [83] oder Paroxetin [84] bei Depressiven mit dem 'I'-Allel des 5-HTT Promoters. Ein hiervon abweichendes Ergebnis wurde von Kim bei 120 koreanischen Patienten berichtet [85]. In dieser Studie zeigten Patienten mit Homozygotie für das 'I'-Allel des VNTR Polymorphismus oder für das 's' Allel im 5-HTT-Promoter eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Wirksamkeit der Therapie und eine ausgeprägtere Verbesserung in der Hamilton Skala für Depression. Momentan gibt es keine plausible Hypothese für die widersprüchlichen Befunde. Weitere Studien in anderen ethnischen Gruppen sind notwendig, bevor der klinische Nutzen des 5-HTT-Polymorphismus für die prätherapeutische Detektion therapierefraktärer Patienten beurteilt werden kann.

Ebenfalls vor kurzem wurde über einen weiteren Polymorphismus im Serotonin-2A-Rezeptor Gen und eine Verbindung zur Wirksamkeit der antidepressiven Therapie in einer kleinen Gruppe heterogen behandelter depressiver Patienten berichtet [86]. Ob sich hieraus eine Rolle dieses Polymorphismus für die Vorhersage der Wirksamkeit der Antidepressiva-Therapie entwickelt, wie bereits für die Antipsychotika-Therapie vorgeschlagen [87] muss weiter untersucht werden.

Antipsychotika und Pharmakodynamik

Klassische oder typische Antipsychotika vermitteln ihren Effekt, inklusive der extrapyramidalen Nebenwirkungen, typischerweise über Dopaminrezeptoren, während die neueren atypischen Antipsychotika im wesentlichen über einen serotonergen Antagonismus wirken, aber wohl auch Wirkung auf histaminerge, muskarinartige und adrenerge Rezeptoren zeigen. Leider ist es nicht immer klar, welches dieser Systeme für die Wirkung eines spezifischen Medikamentes verantwortlich ist [88].

Von den 5 bekannten Dopaminrezeptor-Subtypen, DRD1 bis DRD5, wurden nur DRD2 bis DRD4 näher in pharmakogenetischen Studien untersucht, da es bis dato keinerlei Hinweis auf eine Korrelation zwischen DRD1 oder DRD5 und antipsychotischer Pharmakotherapie gibt [89]. Für DRD5 wurde allerdings vor kurzem eine erhöhte in vitro Bindungsaffinität für Risperidon im Zusammenhang mit einem Polymorphismus dieses Rezeptors gezeigt [90].

Einige Studien beschäftigten sich mit den verschiedenen Polymorphismen von DRD2. Mit einer Ausnahme konnten aber keine eindeutigen Assoziationen mit der Wirksamkeit der antipsychotischen Therapie gezeigt werden [88]. Zwei Gruppen berichteten über eine Assoziation des TaqI A Polymorphismus von DRD2 mit der Wirksamkeit der Therapie mit Nemonaprid [91] und Haloperidol [92].

Wesentlich mehr Studien beschäftigten sich mit DRD3. Alle diese Untersuchungen konzentrierten sich auf einen Ser9Gly Polymorphismus, der eine erhöhte Bindungsaffinität für Dopamin bzw. andere DRD3-selektive Liganden zur Folge hat [93]. Ursprünglich wurde berichtet, dass dieser Polymorphismus mit Schizophrenie und Spätdyskinesie assoziiert sei [88]. Sechs von 15 Studien berichteten über eine verbesserte Wirksamkeit der neuroleptischen Therapie [94]. Eine Meta-Analyse der Ergebnisse der 4 Studien, bei denen eine Monotherapie untersucht worden war ergab einen signifikanten Zusammenhang [95].

D4-Rezeptoren (DRD4) sind bevorzugte Ziele von Clozapin [96]. Trotzdem konnte keine schlüssige Beziehung zwischen mehreren untersuchten Polymorphismen und der therapeutischen Wirksamkeit dieses atypischen Antipsychotikums gefunden werden [94, 88]. Erstaunlicherweise wurde aber über eine Assoziation zwischen der Wirksamkeit typischer Antipsychotika und einem 48 Basenpaare langem VNTR, einer hypervariablen Region im Exon 3 des D4-Rezeptor Gens, berichtet [97, 98].

Wie bereits erwähnt wirken die atypischen Antipsychotika vermutlich vorwiegend über Serotonin Rezeptoren (5-HT₁₋₇), vor allem die 5-HT₂-Subtypen. Die Wirksamkeit der Clozapin-Therapie wurde dementsprechend in Verbindung mit einem Polymorphismus im 5-HT_{2A}-Rezeptor gebracht [87, 99]. Dieser Befund konnte aber trotz ähnlicher Allel-Häufigkeiten von anderen Untersuchern nicht verifiziert werden [100–103]. Eine Meta-Analyse dieser Daten [104] bestätigte eine signifikante Assoziation zwischen Clozapin Therapie-

Response und zwei 5-HT_{2A} Polymorphismen. Darüber hinaus ergab sich außerdem eine Korrelation zu dem bereits weiter oben in Verbindung mit Depression genanntem T102C Polymorphismus und einer strukturell wirksamen His452Tyr Substitution. Neuere Studien zeigten jedoch erneut widersprüchliche Ergebnisse [104–107].

Auch Studien über 5-HT_{2C} und andere 5-HT Rezeptoren ergaben bisher entweder widersprüchliche Ergebnisse oder zeigten nur minimale Beiträge der untersuchten Polymorphismen zum Therapieerfolg [88]. Insgesamt betrachtet liegen ausreichend Daten vor, um eine Beteiligung des 5-HT_{2A} Rezeptors bei der therapeutischen Aktivität von Antipsychotika wahrscheinlich machen zu lassen. Dies reicht jedoch bei weitem nicht aus, um die Variabilität der klinischen Wirksamkeit alleine dadurch zu erklären.

Generell berichteten mehr Studien mit atypischen Antipsychotika über einen Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und Rezeptorpolymorphismen als diejenigen Untersuchungen, die sich mit den klassischen typischen Substanzen beschäftigten [88].

Hinsichtlich der anderen oben erwähnten Rezeptortypen liegen derzeit noch keine Daten vor.

Die interessantesten Befunde, die unerwünschte Nebenwirkungen wie Akathisie und Spätdyskinesie in Verbindung mit Rezeptorpolymorphismen bringen, beziehen sich auf den erwähnten DRD3 Ser9Gly Polymorphismus [108–111].

Arranz et al. publizierten 2000 den bisher umfassendsten Versuch eines pharmakogenetischen Screenings von Rezeptorpolymorphismen [112]. Eine Kombination von 6 der 19 untersuchten Polymorphismen konnte mit einem positiven Vorhersagewert von 76,9 % (95,9 % Sensitivität, 38,3 % Spezifität) die Wirksamkeit der Clozapin Therapie vorhersagen. Allerdings scheiterte der Versuch einer anderen Gruppe dieses Ergebnis an einer anderen Patientenpopulation zu wiederholen [113]. Weitere Studien sind notwendig um hier Klarheit zu schaffen.

Eine Reihe von Übersichtsarbeiten wurde in letzter Zeit über die Pharmakogenetik von relevanten Rezeptoren für die Psychopharmakotherapie veröffentlicht [88, 94, 114, 115].

Ausblick

Viele Psychopharmaka sind entweder Substrate von Enzymen mit funktionell relevanten Polymorphismen oder entfalten ihre Wirkung über polymorphe Rezeptoren oder Transporter-Proteine. Zusammen mit den schwerwiegenden Problemen der Psychopharmakotherapie in der Psychiatrie ist dies vermutlich der Grund für die zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen auf diesem Gebiet, die unser Wissen in den letzten Jahren wesentlich erweitert haben. Routinetaugliche Methoden zur Detektion relevanter Polymorphismen für das klinische Labor sind verfügbar. Dennoch bleibt zum gegen-

wärtigen Zeitpunkt unklar, welche genetischen Tests unter welchen klinischen Bedingungen zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie eingesetzt werden können.

Trotz ausreichender Beweislage wurde in der Vergangenheit nur unzureichender und häufig nicht sachgemäßer Gebrauch von den vorhandenen Möglichkeiten zur Kontrolle individueller pharmakokinetischer Variabilität gemacht. Trotz erheblicher Probleme bei der Anwendung einer effektiven Psychopharmakotherapie – 30 bis 50 % der Patienten werden mit der Primärtherapie nicht erfolgreich behandelt und viele Medikamente zeigen eine beträchtliche Toxizität – wird therapeutisches Drug-Monitoring nur sporadisch in Anspruch genommen, anstatt Bestandteil eines „Zielkonzentration orientierten pharmakokinetischen Ansatzes“ zu sein. Dies trifft leider auch auf Substanzen zu, bei denen klar gezeigt werden konnte, dass eine eindeutige klinische Verbesserung innerhalb des definierten therapeutischen Bereiches zu erzielen ist.

Da die interindividuelle Variabilität der Genetik Medikamenten-metabolisierender Enzyme nur einer von mehreren Gründen für variable Serum- und Rezeptorkonzentrationen ist, wird die Genotypisierung dieser Enzyme das therapeutische Drug-Monitoring nicht ersetzen, sondern bestenfalls ergänzen. Ein mögliches Einsatzgebiet wäre das Screening vor Therapiebeginn und die Berücksichtigung dieser Information bei der Auswahl der geeigneten Substanz, der Dosis und der Monitoring-Strategie. Vermutlich wird es notwendig sein mehrere relevante Polymorphismen zu untersuchen, um die Wirksamkeit der Therapie mit ausreichender Sicherheit vorhersagen zu können.

Die wiederholt angesprochene Hoffnung, dass es bald möglich sein wird auf der Basis genetischer Daten eine individuell maßgeschneiderte Pharmakotherapie durchzuführen, bedarf zum jetzigen Zeitpunkt einer gehörigen Portion Optimismus [116]. Auf einigen der besprochenen Gebiete sind die notwendigen Daten überfällig und der potentielle Nutzen ist gewaltig. Dies beinhaltet eine verbesserte Wirksamkeit der Therapie, verringerte Häufigkeit und verringerter Schweregrad von Nebenwirkungen, verkürzte stationäre Krankenhausaufenthalte, optimierte Dosierung und Vermeidung teurer oder ineffektiver Medikamente.

Zum jetzigen Zeitpunkt jedoch fehlt in den meisten Fällen nach wie vor ausreichendes Datenmaterial, um eine qualifizierte Entscheidung über den klinischen Einsatz der neuen Methoden treffen zu können [41].

Literatur

1. Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet* 1999;354:1369–75.
2. Foster RH, Goa KL. Olanzapine. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1999;15(6):611–40.
3. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):469–80.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200–5.
5. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16(3):611–45.
6. Glotzbach RK, Preskorn SH. Brain concentrations of tricyclic antidepressants: singledose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology* 1982;78(1):25–7.
7. Westlind A, Lofberg L, Tindberg N, Andersson TB, Ingelman-Sundberg M. Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;259(1):201–5.
8. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, Meyer UA, Broly F. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997;7(3):193–202.
9. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977;1:584–6.
10. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:183–7.
11. Broly F, Gaedigk A, Heim M, Eichelbaum M, Morike K, Meyer UA. Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population. *DNA Cell Biol* 1991;10(8):545–58.
12. Dahl ML, Johansson I, Palmertz MP, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquin and desipramine hydroxylation in a Swedish population. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51(1):12–7.
13. Brosen K, Nielsen PN, Brusgaard K, Gram LF, Skjodt K. CYP2D6 genotype determination in the Danish population. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47(3):221–5.
14. Steimer W, Zöpf K, Leucht S, Kissling W, Müller B. Rapid and cost effective method for the detection of CYP2D6 deletion (*5) and duplication using SYBR® green mediated fluorescence on the roche lightcycler® system. *Ther Drug Monit* 2001;23(4):459.
15. Mueller B, Zöpf K, Steimer W, Leucht S, Kissling W, Neumeier D. Rapid Long PCR: Three Cytochrome P450 2D6 Long PCR applications combined in one 150 minute LightCycler(R) run. *Clin Chem* 2001;47(6):A73.
16. Steiner E, Bertilsson L, Sawe J, Bertling I, Sjoqvist F. Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44(4):431–5.
17. Brosen K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996;18(4):393–6.
18. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(24):11 825–9.
19. Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet* 1993;341(8836):63.
20. Baumann P, Eap, CB, Steimer W, Kosel M, Voirol P. Ultra-schnelle Metabolisierer. *Psychopharmakotherapie* 1999;6:62–4.

21. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274(1):516–20.
22. Agundez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benitez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57(3):265–9.
23. Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;147(3):300–5.
24. Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G. Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1997;391:14–21.
25. Hasler JA. Pharmacogenetics of cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999;20(1–2):12–24, 25–137.
26. Poolsup N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther* 2000;25(3):197–220.
27. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(2):147–65.
28. Linder MW, Keck PE Jr. Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem* 1998;44(5):1073–84.
29. Leucht S, Steimer W, Kreuz S, Abraham D, Orsulak PJ, Kissling W. Doxepin plasma concentrations: is there really a therapeutic range? *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):432–9.
30. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:303–12.
31. Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M, Meyer FP. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(3):227–63.
32. Ulrich S, Neuhof S, Braun V, Meyer FP. Therapeutic window of serum haloperidol concentration in acute schizophrenia and schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(5):163–9.
33. Ulrich S, Northoff G, Wurthmann C, Partscht G, Pester U, Herscu H, Meyer FP. Serum levels of amitriptyline and therapeutic effect in non-delusional moderately to severely depressed inpatients: a therapeutic window relationship. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(1):33–40.
34. Steimer W, Muller W, Leucht S, Kissling W. Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressant drug therapy. *Clin Chim Acta* 2001;308(1–2):33–41.
35. Cohen LJ, De Vane CL. Clinical implications of antidepressant pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Ann Pharmacother* 1996;30(12):1471–80.
36. Linder MW, Prough RA, Valdes R Jr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997;43(2):254–66.
37. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60(2):284–95.
38. Leathart JB, London SJ, Steward A, Adams JD, Idle JR, Daly AK. CYP2D6 phenotype-genotype relationships in African-Americans and Caucasians in Los Angeles. *Pharmacogenetics* 1998;8(6):529–41.
39. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Morike K, Stuvén T, Eichelbaum M. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998;8(1):15–26.
40. Dahl ML, Sjoqvist F. Pharmacogenetic methods as a complement to therapeutic monitoring of antidepressants and neuroleptics. *Ther Drug Monit* 2000;22(1):114–7.
41. Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta* 2002;315(1–2):137–55.
42. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjoqvist F, Spina E, Brockmoller J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(3):173–92.
43. Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E. Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51(5):395–8.
44. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Altieri LP, Perel JM. Prospective cytochrome P450 phenotyping for neuroleptic treatment in dementia. *Psychopharmacol Bull* 1995;31(2):327–31.
45. Chen S, Chou WH, Blouin RA, Mao Z, Humphries LL, Meek QC, Neill JR, Martin WL, Hays LR, Wedlund PJ. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(5):522–34.
46. de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou WH, Wedlund PJ. Pilot study of the cytochrome P450–2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am J Psychiatry* 1998;155(9):1278–80.
47. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):246–51.
48. Steimer W, Müller B, Leucht S, Kissling W. Pharmacogenetics: Genotyping of Cytochromes P450 2D6 and 2C19 in psychiatric patients treated with tricyclic antidepressants (TCA) or neuroleptics. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999;21(4):474 [Abstract].
49. Brockmoller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000;1(2):125–51.
50. Meisel C, Roots I, Cascorbi I, Brinkmann U, Brockmoller J. How to manage individualized drug therapy: application of pharmacogenetic knowledge of drug metabolism and transport. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(9):869–76.
51. Preskorn SH. Drug-drug interactions. *J Clin Psychiatry* 1996;57(5):223–7.
52. Leucht S, Hackl HJ, Steimer W, Angersbach D, Zimmer R. Effect of adjunctive paroxetine on serum levels and side-effects of tricyclic antidepressants in depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;147(4):378–83.
53. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 15):19–27.
54. Preskorn SH. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med* 1993;94(5A):2S–12S.
55. Rasmussen BB, Brosen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit* 2000;22(2):143–54.
56. Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000 Spring;10(1):27–34.
57. Hiemke C, Boenisch H. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000;85(1):11–28.

58. Preskorn SH. To monitor or not to monitor, II: the glass is more than half full. *J Prac Psychiatry Behav Health* 1996;2(5):307–10.
59. Tucker GT. Advances in understanding drug metabolism and its contribution to variability in patient response. *Ther Drug Monit* 2000;22(1):110–3.
60. Kawanishi Y, Tachikawa H, Suzuki T. Pharmacogenomics and schizophrenia. *Eur J Pharmacol* 2000;410(2–3):227–241.
61. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY, Breier A, Talbott JA. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:383–390.
62. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231–235.
63. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl B):133–136.
64. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:179–182.
65. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153:1579–1584.
66. Freeman DJ, Oyewumi LK. Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? *Clin Pharmacokinet* 1997;32:93–100.
67. Oleson OV, Thomsen K, Jensen PN, et al. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology* 1995;117:371–378.
68. TDM Arbeitsgruppe Der AGNP Federfuehrend., Rao ML, Hiemke C, Grasmader K, Baumann P. Olanzapin: Pharmakologie, Pharmakokinetik und Therapeutisches Drug Monitoring. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69(11):510–517.
69. Javadi JJ. Clinical pharmacokinetics of antipsychotics. *J Clin Pharmacol* 1994;34(4):286–95.
70. Lane HY, Hu OY, Jann MW, Deng HC, Lin HN, Chang WH. Dextromethorphan phenotyping and haloperidol disposition in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1997;69(2–3):105–11.
71. Suzuki A, Otani K, Mihara K, Yasui N, Kaneko S, Inoue Y, Hayashi K. Effects of the CYP2D6 genotype on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 1997;7(5):415–8.
72. Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui N, Furukori H, Nagashima U, Otani K, Kaneko S, Inoue Y. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(3):291–4.
73. Linnet K, Wiborg O. Influence of Cyp2D6 genetic polymorphism on ratios of steady-state serum concentration to dose of the neuroleptic zuclopenthixol. *Ther Drug Monit* 1996;18(6):629–34.
74. Linnet K, Wiborg O. Steady-state serum concentrations of the neuroleptic perphenazine in relation to CYP2D6 genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(1):41–7.
75. Jerling M, Dahl ML, Aberg-Wistedt A, Liljenberg B, Landell NE, Bertilsson L, Sjoqvist F. The CYP2D6 genotype predicts the oral clearance of the neuroleptic agents perphenazine and zuclopenthixol. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59(4):423–8.
76. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Alva G, Kalow W, Macciardi FM, Kennedy JL. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000;5(4):410–7.
77. Otani K, Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2000;22(1):118–21.
78. Levy G, Ebling WF, Forrest A. Concentration- or effect-controlled clinical trials with sparse data. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56(1):1–8.
79. van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(3):203–20.
80. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66(6):2621–4.
81. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274(5292):1527–31.
82. Weizmann A, Weizmann R. Serotonin transporter polymorphism and response to SSRIs in major depression and relevance to anxiety disorders and substance abuse. *Pharmacogenomics* 2000;1:335–41.
83. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998;3(6):508–11.
84. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):105–7.
85. Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, Carroll BJ. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000;11(1):215–9.
86. Minov C, Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, Rupprecht R, Bondy B. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001;303(2):119–22.
87. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, and Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 1995;346:281–282.
88. Arranz MJ, Kerwin RW. Neurotransmitter-related genes and antipsychotic response: pharmacogenetics meets psychiatric treatment. *Ann Med*. 2000;32(2):128–33.
89. Wong AH, Buckle CE, Van Tol HH. Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? *Eur J Pharmacol* 2000;410(2–3):183–203.
90. Cravchik A, Gejman PV. Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities. *Pharmacogenetics* 1999;9(2):199–206.
91. Suzuki A, Mihara K, Kondo T, Tanaka O, Nagashima U, Otani K, Kaneko S. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2000;10(4):335–41.
92. Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, Moller HJ. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):802–4.
93. Lundstrom K, Turpin MP. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225(3):1068–72.

94. Scharfetter J. Dopamine receptor polymorphisms and drug response in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2001;2(3):251–61.
95. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, Aschauer HN. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;10(1):17–20.
96. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Nucleotide, OMIM, Protein, Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991;350(6319):610–4.
97. Hwu HG, Hong CJ, Lee YL, Lee PC, Lee SF. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44(6):483–7.
98. Cohen BM, Ennulat DJ, Centorrino F, Matthyse S, Konieczna H, Chu HM, Cherkertzian S. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141(1):6–10.
99. Arranz MJ, Collier DA, Munro J, Sham P, Kirov G, Sodhi M, Roberts G, Price J, Kerwin RW. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1996;217(2–3):177–8.
100. Masellis M, Paterson AD, Badri F, Lieberman JA, Meltzer HY, Cavazzoni P, Kennedy JL. Genetic variation of 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346(8982):1108.
101. Nöthen MM, Rietschel M, Erdmann J, Oberlander H, Möller HJ, Nöber D, Propping P. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346(8979):908–9.
102. Nimgaonkar VL, Zhang XR, Brar JS, DeLeo M, Ganguli R. 5-HT2 receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psychiatr Genet* 1996;6(1):23–7.
103. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153(8):1092–4.
104. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, Kerwin RW. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32(2):93–9.
105. Joobor R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, Bloom D, Labelle A, Lalonde P, Fortin D, Alda M, Palmour R, Rouleau GA. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(2):141–6.
106. Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM, Cola P, Howard A, Badri F, Nothen MM, Kalow W, Kennedy JL. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(2):123–32.
107. Lin CH, Tsai SJ, Yu YW, Song HL, Tu PC, Sim CB, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport* 1999;10(1):57–60.
108. Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Macciardi F, Kennedy JL. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(1):17–27.
109. Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Schoeler A, Putzhammer A, Frick U, Klein HE, Rohrmeier T. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am J Med Genet*. 2000;96(2):187–91.
110. Segman R, Neeman T, Heresco-Levy U, Finkel B, Karagichev L, Schlafman M, Dorevitch A, Yakir A, Lerner A, Shelevoy A, Lerer B. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999;4(3):247–53.
111. Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997;2(2):139–45.
112. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, Lesch KP, Meyer JF, Sham P, Collier DA, Murray RM, Kerwin RW. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355(9215):1615–6.
113. Schumacher J, Schulze TG, Wienker TF, Rietschel M, Nothen MM. Pharmacogenetics of the clozapine response. *Lancet* 2000;356(9228): 506–7.
114. Arranz MJ, Munro J, Osborne S, Collier D, Kerwin RW. Applications of pharmacogenetics in psychiatry: personalisation of treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(4):537–42.
115. Cichon S, Nothen MM, Rietschel M, Propping P. Pharmacogenetics of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;97(1):98–106.
116. Wolf CR, Smith G. Pharmacogenetics. *Br Med Bull* 1999; 55(2):366–86.