



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann? - Teil 1

Taegtmeyer, A B ; Ceschi, A ; Kullak-Ublick, G A ; Jetter, A

Abstract: Die Pharmakogenetik untersucht den genetischen Einfluss auf Arzneimittelwirkungen. Nur vor Beginn einer Therapie mit Carbamazepin und vor Beginn einer antiretroviralen Therapie mit Abacavir sind derzeit Gentests in den Fachinformationen vorgeschrieben. Sinnvoll kann eine pharmakogenetische Untersuchung aber auch zur Erklärung von Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit bei ausgewählten anderen Medikamenten sein. Beispiele umfassen im ersten Teil dieses Beitrags die psychiatrische Pharmakotherapie, die Therapie mit Tamoxifen und mit einigen Opioiden.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-69595>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Taegtmeyer, A B; Ceschi, A; Kullak-Ublick, G A; Jetter, A (2012). Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann? - Teil 1. *Swiss Medical Forum*, 12(42):808-811.

Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann?

Teil 1

Taegtmeyer AB, Ceschi A, Kullak-Ublick GA, Jetter A

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich.

Korrespondierender Autor:

PD Dr. med. Alexander Jetter

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100, 8091 Zürich.

Tel: +41 44 255 90 50

Fax: +41 44 255 44 11

Email: alexander.jetter@usz.ch

Quintessenz:

Die Pharmakogenetik untersucht den genetischen Einfluss auf Arzneimittelwirkungen. Nur vor Beginn einer Therapie mit Carbamazepin und vor Beginn einer antiretroviralen Therapie mit Abacavir sind derzeit Gentests in den Fachinformationen vorgeschrieben. Sinnvoll kann eine pharmakogenetische Untersuchung aber auch zur Erklärung von Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit bei ausgewählten anderen Medikamenten sein. Beispiele umfassen im ersten Teil dieses Beitrags die psychiatrische Pharmakotherapie, die Therapie mit Tamoxifen und mit einigen Opioiden.

Wörter im Haupttext: 1534, **Zeichen incl. Leerzeichen:** 12'223

Einführung

Jeder Mensch reagiert anders auf Medikamente. Meist sind diese Unterschiede zu klein, um klinisch relevant zu werden, so dass die meisten Medikamente in derselben Dosis an alle Patienten verabreicht werden können. Nur bei einigen Medikamenten führt die interindividuelle Variabilität dazu, dass die Standarddosis entweder einen zu geringen Effekt zeigt oder zu Nebenwirkungen und Toxizitäten führt. Bei manchen Medikamenten kann eine Dosisadaptation anhand klinischer Parameter stattfinden, der Medikamenteneffekt ist aber nicht immer an einfachen, dosisproportional reagierenden Surrogatmarkern wie Blutdruck und Puls bei Betablockergabe festzumachen. Da zwischen der Einnahme einer Dosis und dem Effekt Resorptions-, Verteilungs-, Verstoffwechslungs- und Ausscheidungsvorgänge liegen, sind Unterschiede bei diesen Prozessen sowie bei den molekularen Strukturen, die die Wirkung vermitteln, im Zentrum des Interesses, wenn es um die Anpassung einer Dosis an die Besonderheiten eines Patienten geht. Insbesondere der Arzneimittelstoffwechsel ist seit rund 30 Jahren als Quelle der Variabilität erkannt. Rund zwei Jahrzehnte später stellte sich der (transmembranäre) Arzneistofftransport als weitere wichtige Einflussgrösse heraus. Genetische Einflüsse auf den Arzneistoffmetabolismus und -transport sind im Labor und in klinischen Studien, meist mit Gesunden, aber auch mit Patienten, gut untersucht worden. Durch diese pharmakogenetischen Forschungsarbeiten hat sich herauskristallisiert, dass es beim Einsatz von einigen, wenigen Medikamenten sinnvoll ist, eine Untersuchung der genetischen Information für die am Metabolismus dieses Medikaments beteiligten Enzyme durchzuführen. Solche pharmakogenetischen Tests können vor Beginn einer Therapie, z. B. um Nebenwirkungen zu verhindern oder die richtige Dosis für eine ausreichende Wirkung zu finden, oder während der Therapie durchgeführt werden, z. B. um Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit erklären zu können oder zwischen mangelnder Einnahmetreue und genetischen Gründen für ein Nichtansprechen zu unterscheiden.

In der Schweiz sind bei der Revision der Analysenliste im Jahre 2009 alle pharmakogenetischen Untersuchungen von der Erstattungsfähigkeit durch die obligatorische Krankenversicherung ausgeschlossen worden. Nur eine HLA-B*5701 Genotypisierung vor Abacavirgabe und der HLA-

A*3101 Genotypisierung vor Beginn mit Carbamazepin sind in den Fachinformationen vorgeschrieben und als HLA-Typisierung erstattbar, Während für viele Medikamente eine pharmakogenetische Untersuchung aufgrund fehlender Daten nicht zu einer Änderung der Therapie führen würde, gibt es einige Beispiele, bei denen die Durchführung einer pharmakogenetischen Untersuchung vor oder während der Therapie hilfreich sein kann, um den Patienten adäquater zu behandeln. Die Breite des Spektrums pharmakogenetischer Untersuchungen wurde kürzlich in dieser Zeitschrift dargestellt [1]. Im vorliegenden Doppelartikel wird hingegen der Schwerpunkt auf die mögliche praktische Anwendung pharmakogenetischer Tests in den einzelnen medizinischen Fachbereichen gelegt.

Auch in der Laienpresse wird in letzter Zeit diskutiert, ob ein „genetisches Screening“ zur Krankheitsrisikoabschätzung und zur frühzeitigen Einleitung einer Therapie durchgeführt werden soll, wie dies z. B. in den USA auf privater Basis angeboten wird. Die Untersuchung von Genen von Enzymen und Transportern des Arzneistoffwechsels könnte in ein solches Screening integriert werden, um bei der allfälligen Therapie einer Erkrankung gleich die richtige Dosis auswählen zu können. Allerdings ist der Genotyp nur einer von vielen Einflussfaktoren auf die Arzneimittelwirkung, so dass eine pharmakogenetische Untersuchung nur dann sinnvoll ist, wenn bei der Beurteilung des Ergebnisses und der Therapieempfehlung die Einflüsse nichtgenetischer Faktoren, wie z. B. Komedikation, Begleiterkrankungen, Leber- und Nierenfunktion sowie demographische Größen, mit berücksichtigt werden können. Der Genotyp muss einen zusätzlichen, relevanten Einfluss auf den Phänotyp (z. B. Enzym- oder Transporteraktivität) bzw. das Therapieergebnis (Erfolg, unerwünschte Wirkungen) haben. Schliesslich sind auch die Kosten zu beachten, die sich derzeit je nach Technik und Anzahl der genetischen Untersuchungen im Bereich einiger hundert Franken bewegen. Einen Überblick über nichtonkologische Medikamente, in deren Fachinformation genetische Einflüsse auf Wirkung, Nebenwirkungen oder die Pharmakokinetik erwähnt sind [2], gibt Tabelle 1. Einige für die Praxis relevante Beispiele werden in diesem Beitrag besprochen.

Abacavir und HLA-B*5701

Vor Beginn einer antiretroviralen Therapie, die Abacavir (Ziagen®, in Kivexa® und Trizivir®) enthält, ist gemäss Fachinformation ein pharmakogenetischer Test auf HLA-B*5701 durchzuführen, da HLA-B*5701 Träger ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines lebensbedrohlichen Hypersensitivitäts-Syndroms haben. Da dieser Test in der Fachinformation vorgeschrieben ist [3], werden die Kosten von den Krankenkassen ohne Notwendigkeit einer Kostengutsprache übernommen. Basierend auf der PREDICT-1 Studie wird sich bei 48% bis 61% der HLA-B*5701 positiven Patienten im Verlauf der Abacavir-Behandlung eine Hypersensitivitätsreaktion entwickeln, während dies nur bei 0% bis 4% der Fall ist, die das HLA-B*5701-Allel nicht tragen [4].

Die Genotypisierung für HLA-B*5701 erfüllt die Kriterien für einen sinnvollen pharmakogenetischen Test, da der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp stark ist, der Genotyp mit 7.3% bei Europäern relativ häufig vorkommt [5] und bei positivem Testergebnis auf Abacavir verzichtet werden muss. Der Test ist kosteneffizient, da lebensbedrohliche Zwischenfälle damit verhindert werden.

Carbamazepin und HLA-A*3101

Seit 2012 wird in der Fachinformation empfohlen, vor Beginn einer Therapie mit Carbamazepin (Tegretol®, Generika) zu untersuchen, ob der HLA-A*3101 Genotyp vorliegt, da Träger dieses Genotyps ein erhöhtes Risiko für carbamazepininduzierte Haut- und Hypersensitivitätsreaktionen vom makulopapulösen Exanthem bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom haben. Eine früher beschriebene Assoziation zwischen HLA-B*1502 und Hypersensitivitätsreaktionen spielte in der Schweiz praktisch keine Rolle, da dieser Genotyp nur bei Asiaten vorhanden ist. Der HLA-A*3101 Genotyp hingegen kommt bei ca. 2% bis 5% der Europäer vor. Das Risiko für eine schwere kutane Hypersensitivitätsreaktion ist bei Genträgern mit 26% erhöht im Gegensatz zu 3.8% bei Personen, die die Variante nicht haben [6]. Es erleidet also rund jeder vierte mit Carbamazepin behandelte Träger von HLA-A*3101 eine (kutane) Hypersensitivitätsreaktion. Da Hypersensitivitätsreaktionen in den ersten Wochen und Monaten auftreten, ist der Test nur bei Neueinstellung sinnvoll. Aufgrund der Schwere der Reaktionen und der verbesserten Vermeidbarkeit wird der Gentest bei Neubeginn mit Carbamazepin empfohlen.

Pharmakogenetik in der Psychiatrie

Viele Antidepressiva und Neuroleptika (z.B. Amitriptylin (Saroten®), Imipramin (Tofranil®), Risperidon (Risperdal®), Haloperidol (Haldol®), Aripiprazol (Abilify®) u. a.) werden durch das Cytochrom P 450 Enzym CYP2D6 verstoffwechselt. Da dieses Enzym einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus aufweist, der dazu führt, dass ca. 8% der europäischen Bevölkerung kein aktives Enzym besitzen, während 1% eine sehr hohe Enzymaktivität aufweist, wird seit langem versucht, diese Erkenntnisse in die Optimierung der Therapie einfließen zu lassen. Erschwert wird dies dadurch, dass die Wirkung der meisten psychiatrischen Medikamente zeitverzögert und ohne engen Zusammenhang mit den Blutkonzentrationen eintritt. Ein engerer Zusammenhang mit Blutkonzentrationen und damit mit CYP2D6-Aktivitätsunterschieden lässt sich für einige unerwünschte Wirkungen etablieren. So ist z. B. bei Personen, die kein funktionsfähiges CYP2D6 Enzym besitzen, die Halbwertszeit von Aripiprazol verdoppelt im Vergleich zu Patienten, die CYP2D6 normal exprimieren, und die Exposition entsprechend erhöht, was zu einer chronischen Überdosierung führt und dosisabhängige unerwünschte Wirkungen wie z. B. die QTc-Zeit Verlängerung nach sich ziehen kann. Entsprechend werden CYP2D6 Genotypisierungen bei Patienten, die psychiatrische CYP2D6 Substrate einnehmen, meist zur Erklärung unerwünschter Wirkungen durchgeführt. Eine weitere Fragestellung betrifft die Erklärung tiefer Medikamentenkonzentrationen im Blut: Wenn ein Patient die genetische Information für eine sehr hohe Enzymaktivität trägt (sogenannter ultrarapid-metabolizer ist), erklärt dies sehr geringe Blutkonzentrationen eines Substrates für CYP2D6, und der Patient kann vom Verdacht mangelnder Einnahmetreue entlastet werden. Je nach Substanz sollte die Dosis gesteigert oder auf ein alternatives Medikament, das nicht CYP2D6-Substrat ist, gewechselt werden.

Pharmakogenetik in der Schmerztherapie

Da die Opiode Codein, Tramadol und Oxycodon durch CYP2D6 bioaktiviert werden, also insbesondere ihre Metabolite pharmakologisch aktiv sind, sind die Beziehungen zwischen Genotypen und Wirkungsänderungen umgekehrt wie bei den meisten Antipsychotika: Eine erhöhte Enzymaktivität führt zu einer gesteigerten Wirkung, während ein fehlendes CYP2D6 Enzym zu einer

schwachen bis fehlenden Wirkung der genannten Opioide führt (Tabelle 2). Eine Untersuchung des CYP2D6 Gens kann hier die Ursache klären. Klinisch kann in solchen Fällen auf ein Opiat, das nicht über CYP2D6 verstoffwechselt wird (z. B. Morphin, das glucuronidiert wird), umgestellt werden.

Pharmakogenetik in der Onkologie

In der Onkologie wird die Therapie zunehmend an die genetischen Besonderheiten des Tumors adaptiert (z. B. Imatinib bei der Philadelphia-Chromosom positiven chronischen myeloischen Leukämie). Insbesondere beim Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren, Aromatasehemmern oder Antikörpern gegen bestimmte Tumorstrukturen erscheint eine vorherige Testung des Tumorgewebes auf die (Über-) Expression der Zielstruktur notwendig. Diese pharmakogenetischen Verfahren können in dieser Übersicht aber nicht näher dargestellt werden.

Die Wirkung einiger Onkologika wird aber auch durch (genetische) Variabilitäten in Enzym- und Transporteraktivitäten beeinflusst. So ist der Einfluss der Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase auf Wirkung und Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil schon lange bekannt. Problematisch erweist sich hier, dass das Gen in der europäischen Bevölkerung viele Varianten aufweist, deren jeweiliger Einfluss auf die Enzymaktivität, Wirkungen und Nebenwirkungen meist schlecht untersucht ist und die daher eine aussagekräftige genetische Untersuchung erschweren.

Der Topoisomerase-1 Hemmstoff Irinotecan wird durch das Enzym UGT1A1 konjugiert. Die Aktivität dieses für die Bilirubin-Konjugierung verantwortlichen Enzyms ist bei Vorliegen des UGT1A1*28 Genotyps deutlich reduziert, was sich klinisch als eine unkonjugierte gutartige Hyperbilirubinämie (M. Gilbert-Meulengracht, bei 8-12% der Europäer) zeigt. Da Irinotecan bei diesen Patienten eine erhöhte Toxizität (Durchfall, Knochenmarksuppression) zeigt, wird empfohlen, die Anfangsdosis zu reduzieren und das Blutbild zu überwachen [3].

Seit wenigen Jahren ist der Einfluss der CYP2D6- (und auch der CYP2C19-) Genotypen auf die Wirksamkeit von Tamoxifen (Nolvadex®) bekannt. Patientinnen mit herabgesetzter CYP2D6-Aktivität zeigen ein schlechteres Ansprechen auf Tamoxifen, da zu wenig aktiver Metabolit (Endoxifen) gebildet wird [7, 8]. Obwohl dieser Zusammenhang in mehreren Studien bestätigt wurde und die Präzision der Genotypisierung und die Einbeziehung weiterer Cytochrom P450 Enzym Genotypen die

Vorhersage des Tamoxifen-Metabolismus verbessert, sind Ergebnisse aus prospektiven Studien, in denen der Effekt einer an die Genotypisierung adaptierten Tamoxifen-Dosierung (oder der Einsatz eines anderen Medikaments bei ungünstigem Genotyp) untersucht wurde, bislang nicht verfügbar. Trotzdem kann zum heutigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden, dass Patientinnen, die kein funktionsfähiges CYP2D6 besitzen, von einer Tamoxifen-Therapie weniger profitieren als Patientinnen mit normaler Enzymaktivität, so dass eine Genotypisierung vor Therapiebeginn sinnvoll erscheint.

Tabelle 1: Arzneimittel mit nicht-onkologischen Indikationen, bei denen in der US-amerikanischen und in der schweizerischen (mit * gekennzeichnet) Fachinformation ein genetischer Einfluss auf die Wirkung und / oder die Pharmakokinetik genannt wird [2]. Beispiele für Handelsnamen in Klammern.

Arzneimittel (Handelsname)	Gen
Abacavir (Ziagen®, in Kivexa® und Trizivir®)*	HLA-B*5701
Aripiprazol (Abilify®)*	CYP2D6
Atomoxetin (Strattera®)*	CYP2D6
Azathioprin (Imurek®)*	TPMT-Gen
Carbamazepin (Tegretol®)*	HLA-A*3101 HLA-B*1502 (nur bei Menschen asiatischer Herkunft)
Carvedilol (Dilatrend®)*	CYP2D6
Celecoxib (Celebrex®)*	CYP2C9
Clopidogrel (Plavix®)*	CYP2C19
Clozapin (Leponex®)	CYP2D6
Codein*	CYP2D6
Diazepam (Valium®)	CYP2C19
Doxepin (Siquan®)*	CYP2D6
Esomeprazol (Nexium®)*	CYP2C19
Fluoxetin (Fluctine®)*	CYP2D6
Isoniazid*	NAT2
6-Mercaptopurin (Puri-Nethol®)*	TPMT-Gen
Metoprolol (Beloc Zok®)*	CYP2D6
Omeprazol*	CYP2C19
Paracetamol*	UGT1A1
Propafenon (Rytmonorm®)*	CYP2D6
Propranolol (Inderal®)	CYP2D6
Rabeprazol (Pariet®)*	CYP2C19
Risperidon (Risperdal®)*	CYP2D6
Tetrabenazin (Xenazine®)*	CYP2D6
Terbinafin (Lamisil®)	CYP2D6
Tolterodin (Detrusitol®)*	CYP2D6
Tramadol (Tramal®)*	CYP2D6
Venlafaxin (Efexor®)	CYP2D6
Voriconazol (Vfend®)*	CYP2C19

Tabelle 2: Häufig verschriebene CYP2D6 Substrate und mögliche Konsequenzen bei fehlender (Poor Metabolizer) und gesteigerter (Ultrarapid Metabolizer) CYP2D6-Aktivität.

Arzneimittel	Fehlende CYP2D6 Aktivität (Poor Metabolizer)	Gesteigerte CYP2D6 Aktivität (Ultrarapid Metabolizer)
Codein (Pro-Drug)	Unzureichende Analgesie, aber vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen z. B. Euphorie oder Dysphorie, Sedation, Schwindel und Pruritus [9]	Morphin-Überdosierungs-Symptome (Somnolenz, Atemdepression) [10, 11]. Codein-Einnahme bei stillenden Müttern kann zu einer Morphin-Überdosierung des Säuglings führen [12].
Tramadol (Pro-Drug)	Unzureichende Analgesie [13]	Gute analgetische Wirkung, aber vermehrt unerwünschte Wirkungen wie z. B. Nausea [11]
Oxycodon (Pro-Drug)	Unzureichende Analgesie, vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie z. B. Nausea und Erbrechen [14]	Anfälligkeit für klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen mit CYP3A4 Hemmern (wie z. B. Ketokonazol) erhöht (durch `Shunting` über CYP2D6) [15]
Nortriptylin	Vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Obstipation) [16].	Effekt unbekannt
Fluoxetin	Keine Konsequenz, da ein aktiver Metabolit gebildet wird [17]	Effekt nicht bekannt, aber wahrscheinlich aufgrund Bildung des aktiven Metaboliten kein Unterschied zur Gesamtbevölkerung.
Carvedilol	Erhöhte Inzidenz Schwindel während Therapieausbau.	
Metoprolol	Kein Evidenz für verminderte Wirkung oder vermehrte unerwünschte Wirkungen [18]	

Empfohlene Literatur

- Amstutz U, Carleton BC. Pharmacogenetic testing: time for clinical practice guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011,**89**:924-927.
- Handschin C, Meyer UA. Warum reagiert mein Patient anders auf dieses Medikament? Pharmakogenomik und personalisierte Medizin in der Praxis. *Schweiz Med Forum* 2012,**12**:425-433.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008,**358**:568-579.
- National Institute of Health Pharmacogenetics Research Network's PharmGKB: The Pharmacogenetics and the Pharmacogenomics Knowledge Base. www.pharmgkb.org
- Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009,**48**:689-723.

Referenzen:

1. Handschin C, Meyer UA. Warum reagiert mein Patient anders auf dieses Medikament? Pharmakogenomik und personalisierte Medizin in der Praxis. *Schweiz Med Forum* 2012,**12**:425-433.
2. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>), 2012. Accessed 28 August 2012.
3. Arzneimittel Kompendium der Schweiz. *Documed AG* 2011.
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008,**358**:568-579.
5. Young B, Squires K, Patel P, Dejesus E, Bellos N, Berger D, et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008,**22**:1673-1675.
6. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011,**364**:1134-1143.
7. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, Winter S, Heinkele G, Simon W, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011,**89**:708-717.
8. Dezentje VO, Guchelaar HJ, Nortier JW, van de Velde CJ, Gelderblom H. Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009,**15**:15-21.
9. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schänzle G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998,**76**:27-33.
10. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004,**351**:2827-2831.
11. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmöller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008,**28**:78-83.

12. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006,**368**:704.
13. Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, *et al.* Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003,**105**:231-238.
14. Susce MT, Murray-Carmichael E, de Leon J. Response to hydrocodone, codeine and oxycodone in a CYP2D6 poor metabolizer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006,**30**:1356-1358.
15. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, *et al.* The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol* 2010,**160**:907-918.
16. Dahl ML, Bertilsson L, Nordin C. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite: relationship to the CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl)* 1996,**123**:315-319.
17. Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR, Luty SE, Kennedy MA. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol* 2004,**19**:17-23.
18. Zineh I, Beitelshees AL, Gaedigk A, Walker JR, Pauly DF, Eberst K, *et al.* Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2004,**76**:536-544.