

Nervenarzt
DOI 10.1007/s00115-017-0310-6

© Springer Medizin Verlag GmbH 2017



CrossMark

T. Bschor^{1,2} · C. Baethge³ · C. Hiemke⁴ · B. Müller-Oerlinghausen⁵

¹ Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik, Berlin, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland

³ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

⁴ Neurochemisches Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Mainz, Mainz, Deutschland

⁵ Berlin, Deutschland

Genetische Tests zur Steuerung der Behandlung mit Antidepressiva

Ausgangslage

Die Behandlung mit Antidepressiva ist durch eine hohe Nonresponderrate und eine mehrwöchige Wirklatenz erschwert [1]. Da es keine effektiven Methoden zur Responseprädiktion vor Behandlungsbeginn gibt, ergänzen sich diese beiden Nachteile ungünstig und führen im klinischen Alltag zu einer zeitaufwändigen Versuchs- und Irrtums-Strategie [2]. Möglichkeiten zur gezielteren Auswahl von Antidepressivum und Dosierung werden daher gesucht. Gendiagnostik ist hierbei ein vielversprechender Ansatz. Ein kürzlich erschienener, sehr umfassender Konsensusartikel der Weltvereinigung der Gesellschaften für Biologische Psychiatrie (WFSBP) gibt eine detaillierte Übersicht über die derzeit verfolgten Ansätze [3].

In den letzten zwei Jahren sind mehrere genetische Tests, die diese Möglichkeit versprechen, auf den Markt gekommen. Ein Labortest der Firma Stada, der Varianten im Zytochrom-P450-System (CYP450) untersucht, und ein Labortest der HMNC Brain Health Holding GmbH, der Varianten im Gen, das das P-Glykoprotein kodiert (*ABCB1*-Gen), untersucht, wurden hierbei intensiv bei Ärzten beworben. Beide Tests werden als Standarduntersuchung, die grundsätz-

lich bei jeder Antidepressivabehandlung durchzuführen ist, beworben.

Auch nach der grundlegenden Überarbeitung des Bereichs Humangenetik im Kapitel 11 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zum 01.07.2016 bleiben pharmakogenetische Untersuchungen von der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen ausgenommen. Bei medizinischer Indikation besteht die Möglichkeit, beim Versicherer eine Kostenübernahme zu beantragen. Der Antrag wird in der Regel dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) zur Prüfung vorgelegt. Es wird seitens der Hersteller dafür geworben, die Tests auf Selbstzahlerbasis (IGeL-Leistung) durchzuführen. Für beide Tests ist eine Aufklärung mit Dokumentation nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) als pharmakogenetische Begleitdiagnostik erforderlich.

Die Autoren, die Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sind, nehmen im Folgenden zur wissenschaftlichen Fundierung, zur Zweckmäßigkeit in der klinischen Praxis und zur Bewertung der Tests Stellung.

Stada Diagnostik Antidepressiva Test

Unter dem Namen „Stada Diagnostik Antidepressiva Test“ bietet die Firma Stada Arzneimittel AG einen Labortest

an. Der vom Patienten zu übernehmende Preis wird mit 395 € (zuzüglich des Arzthonorars nach der Gebührenordnung für Ärzte [GOÄ] in Höhe von bis zu 103 €) angegeben. Der Patient erwirbt hierbei in der Apotheke ein Set, das unter anderem die Blutröhrchen und den Umschlag zum Versand der Proben an das Labor enthält. Die Laborkosten sind mit dem Erwerb des Sets zum genannten Preis beglichen. Die Firma bewirbt ihr Produkt in ihren Broschüren und auf ihrer Internetseite (<https://fachbereiche.stada.de/arzt/produkte/produkt/stada-diagnostik-antidepressiva-test.html>) unter anderem mit folgenden Formulierungen:

- „Zeitersparnis durch schnelleres Erreichen des Therapieziels“;
- „Auf unnötiges Ausprobieren können Sie gerne verzichten“ und
- „Unterscheidung Responder/ Nonresponder zu jedem Zeitpunkt der Therapie“.

Den Firmeninformationen ist nicht exakt zu entnehmen, welche Labordiagnostik für diesen Preis durchgeführt wird. Tatsächlich werden die beiden Isoenzyme des Zytochrom-P450-Enzymsystems CYP2D6 und CYP2C19 dahingehend auf Polymorphismen untersucht, ob bei dem Patienten eine von der Normalform („extensive metabolizer“, EM) abweichende Enzymaktivität im Sinne einer Langsam- oder Schnellmetabolisierung

Alle Autoren sind Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

(„poor-“, „intermediate-“ oder „ultra-metabolizer“) vorliegt. Im Gegensatz zur Firmenaussage kann hierbei nicht von einer „neuen Leistung“ gesprochen werden, da diese Labordiagnostik seit vielen Jahren etabliert ist und auch von zahlreichen anderen Laboren der klinischen Chemie oder der klinischen Pharmakologie angeboten wird.

Tatsächlich handelt es sich bei den beiden vom Stada-Test untersuchten Isoenzymen um die für die Behandlung mit Antidepressiva relevantesten Unterformen der Zytochrom-P450-Enzyme. Die Mehrzahl der Antidepressiva wird über ein oder beide Isoenzyme abgebaut, und zugleich kommen bei über 10 % der mitteleuropäischen Bevölkerung Polymorphismen vor, die zu einer veränderten Enzymaktivität führen (ausführliche Übersicht: [4, 5], <http://agnp.de/wp-content/uploads/2015/02/hiemke-2012-tdm-in-der-psychiatrie.pdf>). Hierbei führt eine reduzierte Enzymaktivität zu einem verlangsamten Abbau des Medikaments und damit zu einem erhöhten Plasmaspiegel; bei einer gesteigerten Enzymaktivität ist es andersherum. Aus einer Vollblutprobe, z. B. mit dem Stada-Test, lässt sich potenziell ein wahrscheinlicher Metabolisierungstyp für die beiden Isoenzyme des Patienten ermitteln. Diese Kenntnis kann potenziell für eine Empfehlung zur Dosisanpassung genutzt werden [6–8].

Einschränkend ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei den Zytochrom-P450-Genen nicht unmittelbar und direkt ist, da sich bei gleichen Genotypen die aktuellen Enzymaktivitäten deutlich unterscheiden können [9]. Kritisch ist ferner zu bewerten, dass die Firma nicht öffentlich macht, welche Einzelnukleotidpolymorphismen (sog. SNPs) untersucht werden. Angesichts der Vielzahl an bekannten SNPs und CNVs („copy number variations“, deutsch: Kopienzahlvariation) vor allem für CYP2D6 und der kontinuierlichen Neuentdeckung funktioneller Varianten (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>) ist zu befürchten, dass nicht alle Varianten abgedeckt sind.

Die Autoren aus der AkdÄ empfehlen aus mehreren Gründen nicht die

routinemäßige Genotypisierung (z. B. mit dem Stada-Test) vor oder während einer Antidepressivabehandlung. Dies wird auch nicht von der Ende 2015 aktualisierten S3-Leitlinie Unipolare Depression empfohlen [10]. Die Aussagen der Firma, dass eine Vorhersage oder Feststellung der Response auf ein bestimmtes Antidepressivum möglich sei, dass der Einsatz des Tests zu einem schnelleren Erreichen des Behandlungserfolgs führe und dass durch den Test erfolglose Antidepressivabehandlungen vermieden werden könnten, sind nicht durch klinische Studien gedeckt. Die behaupteten Vorteile ließen sich nur in kontrollierten klinischen Studien überprüfen, in denen der Behandlungserfolg zwischen zwei Gruppen antidepressiva-behandelter Patienten verglichen wird, und in denen nur in der einen Gruppe die Genotypisierung durchgeführt wird [11]. Positive Ergebnisse liegen aus derartigen Vergleichsstudien aber nicht vor und werden von der Firma auch nicht ins Feld geführt. Dies gilt auch für kinder- und jugendpsychiatrische Patienten [12].

Bezüglich erwachsener Patienten ist eine randomisierte, kontrollierte Studie zu einem in den USA erhältlichen kommerziellen Test publiziert, der aber sehr viel umfangreichere genetische Untersuchungen vornimmt (zu drei CYP450-Enzymen, dem Serotonintransporter und dem Serotonin-2A-Rezeptor). Hier fand sich kein signifikant stärkerer Rückgang der depressiven Symptomatik (gemessen mit der Hamilton-Skala) am Ende der Studie in der Gruppe, für die zur Steuerung der Pharmakotherapie die genetischen Ergebnisse zur Verfügung standen, als in der Gruppe ohne diese Informationen [13]. Auch der Konsensusartikel der WFSBP führt nur klinische Studien an, in denen ein sehr viel umfangreicheres Set an genetischen Markern untersucht wurde, als es der Stada-Test bietet [3].

Für fast alle Antidepressiva ist inzwischen ein therapeutischer Serumspiegelbereich etabliert, der mit dem Ansprechen auf die Medikation korreliert (Übersicht bei [14], <http://agnp.de/wp-content/uploads/2015/02/gruender-2014-consensus-2011.pdf>). Da Varianten der beiden Zytochrom-P450-Isoen-

zyme nur einer unter zahlreichen Einflussfaktoren auf die Serumspiegel von Antidepressiva sind, ist ein bedeutsamer Effekt einer routinemäßigen Genotypisierung auch eher unwahrscheinlich. Folgende Faktoren beeinflussen darüber hinaus in entscheidender Weise die Antidepressivaserumkonzentrationen:

- Einnahmeregelmäßigkeit,
- Komedikation mit Pharmaka, die die Enzymaktivität hemmen (z. B. verschiedene selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer [SSRI]) oder induzieren (z. B. Carbamazepin); Übersicht bei [4, 5], <http://agnp.de/wp-content/uploads/2015/02/hiemke-2012-tdm-in-der-psychiatrie.pdf>,
- Rauchen oder Nahrungsmittel, die die Enzymaktivität beeinflussen (z. B. Grapefruitsaft),
- Enzyminhibition durch das Antidepressivum selbst, so können z. B. Paroxetin und Fluoxetin einen klinischen CYP2D6-poor-metabolizer-Status hervorrufen,
- Resorptionsstörungen.

Von größerer praktischer Bedeutung in der Antidepressivabehandlung ist somit die Serumspiegelbestimmung, die dazu eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung darstellt. Es wird deshalb in Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie Unipolare Depression [10] die Bestimmung des Antidepressivumserumspiegels empfohlen, sofern ein depressiver Patient trotz adäquater Dosis und Einnahmedauer auf die Pharmakotherapie nicht ausreichend anspricht. Von dieser Empfehlung ausgenommen sind Antidepressiva, für die ein therapeutischer Serumspiegelbereich nicht etabliert ist (insbesondere Agomelatin und Tranylcypromin). Nur wenn der Serumspiegel deutlich vom erwarteten Wert abweicht und die oben genannten Einflussfaktoren ausgeschlossen sind, ist eine pharmakogenetische Typisierung sinnvoll, um Metabolisierungsbesonderheiten im CYP450-System zu untersuchen. Hierbei sind die Isoenzyme zu untersuchen, die für den Abbau des verordneten Antidepressivums relevant sind. Im Interesse des Patienten sollte hierfür versucht werden, bei der Krankenkasse eine in-

dividuelle Übernahme der Kosten zu erwirken.

ABCB1-Test der HMNC Brain Health Holding GmbH

Der Test wurde nach Angaben der Firma (<http://abcb1-test.de>) am Max-Planck-Institut für Psychiatrie unter der Leitung von F. Holsboer entwickelt, der auch einer der drei Geschäftsführer der GmbH ist. Die Kosten werden mit 168 € angegeben und nicht von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen. Es wird empfohlen, diese als IGeL-Leistung dem Patienten in Rechnung zu stellen.

Er untersucht zwei Polymorphismen (SNPs) im *ABCB1*-Gen. Dieses Gen kodiert den Effluxtransporter *P*-Glykoprotein, der an der Blut-Hirn-Schranke dazu beiträgt, Fremdstoffe vom Zentralnervensystem (ZNS) fernzuhalten. Auch eine Vielzahl der Antidepressiva wird zumindest im Tierversuch durch das Protein an ihrem Übertritt in das Gehirn behindert. Ob diese Befunde nahtlos auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht abschließend geklärt [15]. Die ZNS-Konzentration eines Antidepressivums kann über den Blutspiegel nicht zuverlässig eingeschätzt werden.

Es existieren ca. 1200 genetische Varianten des *ABCB1*-Gens. Es wird angenommen, dass sich diese auf die Aktivität des *P*-Glykoprotein auswirken. Für den Menschen beruhen diese Annahmen allerdings ausschließlich auf In-vitro-Studien. Eine durch Polymorphismen erhöhte Aktivität des *P*-Glykoproteins könnte dazu führen, dass weniger Antidepressivum im Gehirn verfügbar ist und folglich höhere Dosierungen für die Behandlung benötigt würden (verbunden mit dem Risiko vermehrter peripherer Nebenwirkungen). Umgekehrt könnte eine erniedrigte Aktivität zu einer hohen Verfügbarkeit des Antidepressivums im Gehirn führen, was eine Zunahme zentralnervös bedingter Nebenwirkungen zur Folge haben könnte. Die funktionelle Relevanz der beiden vom kommerziellen Test untersuchten SNPs ist derzeit unklar, und generell ist der Einfluss von SNPs auf die *ABCB1*-Gen-Expression und die Aktivität des *P*-Glykoproteins schlecht belegt [16].

Nervenarzt DOI 10.1007/s00115-017-0310-6
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

T. Bschor · C. Baethge · C. Hiemke · B. Müller-Oerlinghausen

Genetische Tests zur Steuerung der Behandlung mit Antidepressiva

Zusammenfassung

Klinisch besteht der Bedarf, in der Antidepressivabehandlung das Präparat und die individuell adäquate Dosierung gezielter auswählen zu können. Die Untersuchung pharmakokinetisch relevanter Gene ist hierfür ein vielversprechender Ansatz. In den vergangenen zwei Jahren wurden insbesondere ein Test der Firma Stada, der Varianten der Zytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP2C19 untersucht, und ein Test der HMNC Brain Health GmbH, der Varianten des *ABCB1*-Gens untersucht, bei Ärzten beworben. Beide Tests werden nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen vergütet und dahingehend beworben, sie in Form von IGeL-Leistungen den Patienten selbst in Rechnung zu stellen. Die Anbieter äußern für beide Tests, dass hierdurch auf erfolglose Antidepressivabehandlungen verzichtet werden könne und dass es zu einem schnelleren Ansprechen auf die Behandlung komme. Diese Aussagen sind durch geeignete klinische Studien nicht gedeckt, da solche Studien fehlen bzw. widersprüchliche Ergebnisse liefern. Es wird

daher vom routinemäßigen Einsatz dieser Tests abgeraten. In Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie Unipolare Depression wird empfohlen, bei Nonresponse auf eine in Dauer und Dosis adäquat durchgeführte Antidepressivamedikation eine Serumspiegelbestimmung durchzuführen. Diese wird in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Nur bei außerhalb des Erwartungsbereichs liegenden Serumspiegeln und Ausschluss anderer Ursachen ist eine Zytochrom-P450-Genotypisierung sinnvoll. Diese kann in vielen Laboren durchgeführt werden, wofür in Einzelfällen die Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Die weitere Beforschung der Bedeutung des *ABCB1*-Gens für die Behandlung mit Antidepressiva ist sinnvoll.

Schlüsselwörter

Pharmakogenetik · Zytochrom P450 · *ABCB1*-Gen · Serumspiegelbestimmung · Nichtansprechen

Genetic tests for controlling treatment with antidepressants

Abstract

In clinical practice, there is a need for a more individualized selection of antidepressants and adequate dosage. The investigation of pharmacokinetically relevant genes is a promising approach to assist this selection. In the past 2 years, two commercially available tests have been subject of advertisement, a test from Stada, which analyses variants of the cytochrome P450 isoenzymes CYP2D6 and CYP2C19 and a test from HMNC Brain Health, which analyses variants of the *ABCB1* gene. The costs for both kits are not covered by the statutory health insurance and it is therefore proposed that the patients are invoiced directly in the form of individual healthcare payment. The companies claim that by applying the tests antidepressant treatment failure can be avoided and that patients will respond faster to the antidepressant used. These claims are not based on appropriate clinical trials, which are either lacking or reveal conflicting results. Hence, the routine use of these tests is not recommended. In

accordance with the German S3 Guideline for unipolar depression, therapeutic drug monitoring (TDM) of serum levels should be carried out in cases of non-response to an antidepressant with adequate dosage and duration. As a rule the costs for TDM are covered by the statutory health insurance. Cytochrome P450 genotyping is only indicated when the serum level is not within the expected range and other reasons to explain this discrepancy are excluded. Many laboratories provide these analyses and in individual cases the costs are reimbursed by the statutory health insurance. Further research should be carried out to investigate the importance of the *ABCB1* gene for the treatment with antidepressants.

Keywords

Pharmacogenetics · Cytochrome P450 · *ABCB1* gene · Therapeutic drug monitoring · Non-response

Gemäß der Auskünfte des Herstellers (<http://abcbl-test.de>) führt die Anwendung des Tests dazu, dass die Wahrscheinlichkeit für ein schnelles Ansprechen des Patienten auf das Antidepressivum steigt, dass erfolglose Behandlungsversuche vermieden werden, dass die Behandlung effektiver wird und mit einer höheren Remissionsrate einhergeht und dass weniger Nebenwirkungen auftreten.

Derartige Erkenntnisse können nur im Rahmen geeigneter randomisierter kontrollierter klinischer Studien gewonnen werden, in denen ein Teil der Patienten unter Zuhilfenahme der Ergebnisse eines *ABCBI*-Tests behandelt wird und der andere Teil ohne diese Informationen. Dann kann verglichen werden, ob in der getesteten Gruppe der Behandlungserfolg und die Nebenwirkungslast günstiger sind.

Die Erkenntnislage aus derartigen klinischen Studien ist noch vorläufig, und die Ergebnisse sind widersprüchlich. In einer nichtrandomisierten Auswertung von Behandlungsverläufen stationärer depressiver Patienten des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie fand sich ein Vorteil für Mirtazapin, das nicht vom *P*-Glykoprotein aus dem Gehirn transportiert wird gegenüber anderen Antidepressiva, die hierdurch beeinflusst werden [17]. In einer Fall-Kontroll-Pilotstudie (Zuteilung der verschiedenen Antidepressiva und Zuteilung zur Gentestung/keine Testung wurden nicht randomisiert) mit 58 Patienten des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie wurde ein besseres Behandlungsergebnis für aktuelle Patienten gefunden, als für eine historische Kontrollgruppe, die zu einem Zeitpunkt behandelt worden war, als noch nicht regelhaft der *ABCBI*-Test zur Anwendung kam [18]. Eine aktuelle Studie der gleichen Forschergruppe mit 73 Patienten fand hingegen den Gentyt des *ABCBI*-Gens nicht mit der Wirksamkeit der antidepressiven Behandlung assoziiert. Nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Antidepressivumserumspiegels fanden sich signifikante Zusammenhänge [19]. Bezüglich des *ABCBI*-Gens werden auch vom WFSBP-Konsensusartikel diese beiden Studien angeführt [3].

Eine aktuelle Metaanalyse basiert auf 16 Studien, in denen der klinische Effekt

einer *ABCBI*-Gen-Testung untersucht wurde [20]. In den Studien wurden insgesamt sechs unterschiedliche SNPs untersucht (zum Vergleich: der Test der HMNC Holding GmbH untersucht zwei). In 8 der 16 Studien wurden unterschiedliche Assoziationen von SNPs und dem Behandlungsergebnis gefunden, in den anderen 8 Studien nicht. Eine große US-amerikanische Studie (683 Patienten) analysierte sogar 10 SNPs [21]. Nur ein SNP war signifikant mit der Wirksamkeit verknüpft (dieser gehört nicht zu den beiden vom Test der HMNC Holding GmbH untersuchten SNPs). Die Ergebnisse waren aber schwer interpretierbar: Während für Escitalopram und Sertralin erwartungsgemäß eine verstärkte Aktivität des *P*-Glykoproteins mit einer verringerten Wirksamkeit einherging, war diese Konstellation für Venlafaxin mit einer besseren Wirksamkeit verbunden, obwohl alle drei Antidepressiva von *P*-Glykoprotein aus dem ZNS transportiert werden.

Nicht alle Antidepressiva sind (gemäß tierexperimentellen Studien) Substrate von *P*-Glykoprotein. So ist für Mirtazapin, Fluoxetin, Agomelatin, Bupropion und das zur Augmentation eingesetzte Lithium die Aktivität von *P*-Glykoprotein für die ZNS-Konzentration unerheblich. Unter der Annahme, dass es einen relevanten Anteil von Patienten mit genetisch bedingten Veränderungen der *P*-Glykoprotein-Aktivität gibt, die bislang unerkannt bleiben, könnte erwartet werden, dass die Nichtsubstrate eine bessere Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit haben, da sie auch bei Patienten mit Polymorphismen unbeeinträchtigt wirken. Große Vergleichsstudien zwischen den Antidepressiva (insbesondere sog. Netzwerk-Metaanalysen) finden aber keinen Vorteil in Wirksamkeit oder Verträglichkeit für die genannten *P*-Glykoprotein-Nichtsubstrate [22, 23], was die Relevanz der Polymorphismen des *ABCBI*-Gens infrage stellt. So schnitten z. B. gerade die *P*-Glykoprotein-Substrate Escitalopram und Sertralin besonders gut ab [22, 23].

Schließlich beeinflussen nicht nur die Polymorphismen die Aktivität von *P*-Glykoprotein. So wird diese auch durch Komedikation verändert; Johanniskraut

z. B. induziert *P*-Glykoprotein, Ritonavir und eventuell Risperidon sind *P*-Glykoprotein-Inhibitoren.

Die in den Informationen der Firma gemachten Aussagen, dass die Anwendung des Tests zu einer effektiveren Behandlung mit weniger Nebenwirkungen führe, können nicht als gesichert angesehen werden. Die Autoren raten infolgedessen von der Anwendung des Tests in der klinischen Routine auf Selbstzahlerbasis durch den Patienten ab. Eine Anwendung und Erforschung in weiteren klinischen Studien hingegen ist geboten, da der Ansatz vielversprechend ist und eine Notwendigkeit zur Verbesserung der gezielten Auswahl von Antidepressiva und ihren Dosierungen besteht. Hierbei wäre auch zu erforschen, welchen der SNPs tatsächlich klinisch-pharmakokinetische Relevanz zukommt.

Fazit für die Praxis

- **Gentypisierung CYP2D6 und CYP2C19: Vom routinemäßigen Einsatz dieser Tests wird abgeraten. Vorteile für den Patienten sind nicht durch klinische Studien belegt. In Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie Unipolare Depression wird empfohlen, bei Nonresponse auf eine in Dauer und Dosis adäquat durchgeführte Antidepressivamedikation eine Serumspiegelbestimmung durchzuführen. Nur bei außerhalb des Erwartungsbereichs liegenden Serumspiegeln und Ausschluss anderer Ursachen ist eine Zytochrom-P450-Genotypisierung sinnvoll, um Metabolisierungsbesonderheiten abzuklären.**
- ***ABCBI*-Test: Aussagen, dass die Anwendung des Tests zu einer effektiveren Behandlung mit weniger Nebenwirkungen führe, können nicht als gesichert angesehen werden. Die Autoren raten von der Anwendung des Tests in der klinischen Routine auf Selbstzahlerbasis durch den Patienten ab. Eine Anwendung und Erforschung in weiteren klinischen Studien hingegen ist geboten.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Bschor

Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik
Heubnerweg 2, 14059 Berlin, Deutschland
bschor@mailbox.tu-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Bschor, C. Baethge, C. Hiemke und B. Müller-Oerlinghausen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bschor T, Bauer M, Adli M (2014) Chronic and treatment resistant depression: Diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int* 111:766–775
2. Bschor T, Kilarski LL (2016) Are antidepressants effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. *Expert Rev Neurother* 16:367–374
3. Fabbri C, Hosak L, Mossner R et al (2016) Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. *World J Biol Psychiatry* 18:5–28
4. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al (2011) AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44:195–235
5. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 19:91–122
6. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9:442–473
7. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K et al (2015) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin Reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 98:127–134
8. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF et al (2013) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 93:402–408
9. Gaedigk A (2013) Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry* 25:534–553
10. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage, Version 1, November 2015. www.depression-versorgungsleitlinien.de. Zugegriffen: 05.03.2017
11. Berm EJ, Hak E, Postma M et al (2015) Effects and cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for CYP2D6 among older adults starting therapy with nortriptyline or venlafaxine: Study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (CYSCETrial). *Trials* 16:37
12. Gasso P, Rodriguez N, Mas S et al (2014) Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients. *Pharmacogenomics J* 14:457–462
13. Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Allen JD, Dechairo BM (2013) A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med* 16:219–227
14. Gründer G, Baumann P, Conca A, Zernig G, Hiemke C (2014) Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Kurze Zusammenfassung des neuen Konsensuspapiers der Arbeitsgruppe TDM der AGNP. *Nervenarzt* 85:847–855
15. Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, Holsboer F (2000) Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology* 22:380–387
16. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW et al (2011) Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics* 21:152–161
17. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C et al (2008) Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 57:203–209
18. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H et al (2014) The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: A pilot study. *CNS Spectr* 19:165–175
19. Breitenstein B, Scheuer S, Bruckl TM et al (2016) Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatr Res* 73:86–95
20. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M et al (2015) ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 168B:274–283
21. Schatzberg AF, DeBattista C, Lazzeroni LC, Etkin A, Murphy GM Jr, Williams LM (2015) ABCB1 genetic effects on antidepressant outcomes: a report from the iSPOT-D trial. *Am J Psychiatry* 172:751–759
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373:746–758
23. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC et al (2011) Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: An updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 155:772–785