

Egyénre szabott terápia: a gyógyszeripar rémálma?

LAZÁRY JUDIT¹, ELEMÉRY MÓNIKA¹, CSALA IRÉN^{1,2} ÉS FALUDI GÁBOR¹

¹ Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

² Magatartástudományi Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

Az egyénre szabott terápia kurrens téma szakmai körökben, a klinikai gyakorlatban való alkalmazása mégis várat magára. A pszichotrop szerek hosszadalmas beállítása, a mellékhatások, valamint a terápia rezisztencia miatt sürgető lenne a rizikó populáció kiszűrése csökkentve ezzel az optimális terápia kiválasztásához szükséges időt. A későn bevezetett adekvát kezeléshez társuló nem kívánt mellékhatások, a kórkép progressziója és a beteg bizalmának gyengülése nem csak egészségkárosító, de pénzügyi veszteséget is jelent. Ugyanakkor egyre több pszichiátriai zavarokkal kapcsolatos farmakogenetikai tanulmány jelenik meg az irodalomban. Annak ellenére, hogy számos farmakogenetikai teszt már kereskedelmi forgalomban elérhető, a szakmai protokollokban nem szerepel ezek használata. Jelen összefoglaló tanulmányunkban rövid áttekintést nyújtunk a gyakorlatban már elérhető tesztekéről és felvetünk néhány szempontot a farmakogenetikai tesztek rutin alkalmazási lehetőségével kapcsolatban. Konklúzióként megállapítottuk, hogy megfelelő szabályozás és szakmailag megalapozott klinikai protokoll kidolgozása mellett az egyénre szabott terápia rutinszerű alkalmazásából az egészségügy minden szereplője profitálhat.

(Neuropsychopharmacol Hung 2016; 18(3): 137–142)

Kulcsszavak: farmakogenetika, polimorfizmus, rizikóvariáns, egyénre szabott terápia

Az elmúlt 35-40 évben a pszichotrop gyógyszerek robbanásszerű fejlődése komoly áttörést nyújtott, azonban az új hatóanyagok hosszabb távú alkalmazása egyben új kihívást rejtett magában a klinikusok számára. Az idők során összegyűjtött adatok, klinikai tapasztalatok alapján a korábban megfogalmazott irányelvek folyamatosan revízióra szorulnak. A pszichotrop gyógyszerek klinikai hatékonyságával kapcsolatos vizsgálatok napjainkban jóval szerényebb eredményességet igazolnak szinte az összes hatóanyag tekintetében, mint azt korábban leírták. Az antidepresszívumok vonatkozásában remissziót a major depressziós epizód miatt kezelt betegek mindössze 40-50%-ában sikerült elérni és a páciensek 70%-a 1 éven belül visszaesett a STAR*D vizsgálat beszámolója szerint (Mrazek et al., 2014). Ami az antipszichotikumokat illeti, szintén 30-60%-os ineffektivitást mutatnak az adatok. A CATIE vizsgálat sorozat eredményei szerint a szkizofrénia miatt kezelés alatt álló betegek 55%-ánál a 6 hónapos kezelési időtartam alatt egyetlen vizsgálati időpontban sem találtak javulást a pozitív tünetek tekintetében (Levine et al., 2011). A kezelést a betegek 39%-a hagyta el ugyanabban a vizsgálatban (Levine et al., 2011). A csökkent

compliance és adherencia hátterében sok esetben éppen a hatástalanság, vagy a mellékhatások állnak (Kampman et al., 2002). Ugyanakkor a kezelés megszakítása, a kezelőorvos vagy a szakma iránt kiépített bizalom megrendülése további kockázatot jelent a beteg gyógyulására nézve. Mindebből következik, hogy a páciens első találkozása a farmakoterápiával igen meghatározó lehet, az ismételt kudarcélmények pedig nagyon komolyan ronthatják a gyógyulási esélyeket. Az optimális gyógyszerek kiválasztása az objektív diagnosztikai eszközök hiánya és az adott gyógyszer hatásmechanizmusában szerepet játszó egyéni biológiai különbségek miatt nehéz különösen a pszichiátriai betegségek esetében. A megfelelő gyógyszeres terápia kiválasztási mechanizmusa jelenleg a „trial-and-error” alapján működik azzal a nehézséggel együtt, hogy az említett gyógyszerek hatásosságának megítéléséhez sokszor hetek kellenek (Pouget et al., 2014).

A pszichotrop gyógyszerek egyénre szabott alkalmazása a fenti tények ismeretében igen sürgető igény, ezért intenzív kutatások foglalkoznak a kérdéssel világszerte. A különböző biomarkerek kutatásai közül a legnagyobb figyelmet a farmakogenomikai vizsgálatok kapják napjainkban. Az eddigi eredmények

1. táblázat Kereskedelmi forgalomban elérhető farmakogenetikai tesztek

Teszt neve	Gyártó	Gén	Milyen gyógyszerre van validálva?	Megjegyzés
AmpliChip® CYP450 Test	Roche Molecular Systems, Inc.	CYP2D6, CYP2C19	AP	Első teszt (2005-ben került piacra)
DMET Plus Solution®	Affymetrix, Inc.	231 gén	Széleskörű, inkább kutatásra fejlesztették	
GeneSight®	Assurex Health	CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, 5HTT, HTR2A	AD	Alacsony/közepes/magas rizikót határoz meg csökkent terápiás válasz és mellékhatás vonatkozásában
Genecept Assay®	Genomind, LLC	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, 5HTT, HTR2C, DRD2, COMT, CACNA1C, ANK3, MTHFR	AP és AD	

AP: antipszichotikum, AD: antidepresszívum

alapján kifejlesztésre került néhány pszichiátriai vonatkozású farmakogenetikai teszt (1. táblázat), amely kereskedelmi forgalmazásba került ugyan, de klinikai protokollokba egyelőre nem került bele használatuk és eredményességükkel kapcsolatban nem minden esetben állnak rendelkezésre megbízható adatok.

AZ ANTIPSZICHOTIKUMOK FARMAKOGENETIKAI VONATKOZÁSAI

Tekintettel arra, hogy a legtöbb antipszichotikum (AP) a máj citokróm P450 (CYP) enzim rendszerén keresztül metabolizálódik, az enzimrendszert kódoló gének potenciális kutatási targetet jelentenek az AP farmakogenetikai vizsgálatában. Az AP metabolizmusában elsősorban a CYP1A2, a CYP2D6 és a CYP3A4 játszik szerepet. A legtöbb adat a CYP2D6 genetikai variánssal kapcsolatban érhető el. A lassú metabolizáló variánst hordozók (poor metabolizer, PM) esetében magasabb gyógyszer szint igazolódott a haloperidol, a perphenazin, a thioridazin, az aripiprazol, az ileperidon és a risperidon alkalmazása során szemben a közepes és a gyors metabolizálókkal (intermedier, IM és ultra-rapid, UM) (Ravyn et al., 2013). Az FDA a CYP2DA esetében engedélyezte a genetikai teszt alkalmazását ezeknek a gyógyszereknek a dozálásával kapcsolatos döntésekben. Az alkalmazott antipszichotikum dózis korrekciója PM esetén az előírt mennyiség 30%-a, UM esetén 160%-a (Ingelman-Sundberg, 2004; Kircheiner et al., 2004).

A CYP3A4 az egyik legfontosabb gyógyszer metabolizáló enzim és a lebontás mellett a gyógyszer interakciók mechanizmusában is jelentős szereplő. Eddig kevés vizsgálat foglalkozott a CYP3A4 genetikai vonatkozásaival, de a csökkent aktivitású variánst összefüggésbe hozták a pozitív tünetek markánsabb csökkenésével risperidon és clozapin kezelés esetén (Du et al., 2010; Jaquenoud Sirot et al., 2009). A CYP2C19 számos farmakogenetikai teszt profiljában szerepel. A csökkent aktivitású variáns esetében több mint kétszeres clozapinszintet írtak le (Jaquenoud Sirot et al., 2009). Emellett számos antidepresszívum metabolizmusában vesz részt (Hiemke et al., 2011).

Az AP mellékhatásokkal kapcsolatos genetikai markerek szintén ismeretesek. Az atípusos AP-k leggyakoribb mellékhatását jelentő elhízás a szerotonin 2C (HTR2C) és a melanokortin (MC4R) receptorokat kódoló génekkel mutatott összefüggést (Zhang és Malhotra, 2013; Malhotra et al., 2012; Czerwensky et al., 2013). A clozapin mellékhatásként számon tartott ritka, de súlyos agranulocitózist a HLA-DQB1 variánssal hozták kapcsolatba replikált vizsgálatok alapján (Athanasίου et al., 2011). A rizikópolimorfizmust tartalmazó teszt 2007 óta van forgalomban. A tardív diszkinéziával a CYP2D6, a DRD2 és a HTR2A gének mutattak összefüggést (Fleeman et al., 2011; Zai et al., 2007; Lerer et al., 2005).

A CYP1A2 esetében ellentmondó adatok állnak rendelkezésre, jelenleg nincs egyértelmű állásfoglalás ezzel az enzimmel kapcsolatban (Pouget et al., 2014).

AZ AFFEKTÍV ZAVAROK KEZELÉSÉ- BEN ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK FARMAKOGENETIKAI VONATKOZÁSAI

A szelektív szerotonin reuptake gátló gyógyszerek hatásmechanizmusában szerepet játszó szerotonin-transzporter gén számos vizsgálat tárgyát képezte. A promoterrégióban elhelyezkedő 5-HTTLPR nevű polimorfizmus S allélját gyengébb terápiás válasszal hozták összefüggésbe, amit a mellékhatástoleranciával magyaráztak (Rabl et al., 2010). Replikált vizsgálatok azonban nem erősítették meg az ilyen irányú összefüggéseket és napjainkban egyre inkább úgy tűnik, hogy az 5-HTTLPR farmakogenetikai jelentősége csekély (Kato és Serretti, 2010; Bartova et al., 2010).

A antidepresszívumok jelentős része a máj CYP rendszerén (elsősorban CYP2D6) keresztül metabolizálódik, ezért farmakogenetikai jelentőségük van (ld. fent). Az antidepresszívumok ajánlott korrekciója UM esetén 200%, PM esetén 30% (Kirchheiner et al., 2004; Ingelman-Sundberg, 2004). Az eddigi tapasztalatok alapján készült tanulmányok kedvező eredményekről számolnak be az AD-ra alkalmazott CYP genetikai tesztekkel kapcsolatban is. A Genesight teszttel optimalizált kezelés (GTK) alatt álló depressziós betegek körében 70%-kal nagyobb tünetjavulást észleltek a 8 hetes terápiás idő végén a genetikai teszt nélkül (GTNK) kezelt populációhoz képest (Hall-Flavin et al., 2013). A szignifikáns terápiás válasz esélye több, mint 2-szerese volt a GTK csoportban a GTNK csoporttal összehasonlítva (Winner et al., 2013). Emellett kimutatták, hogy a nem reagáló depressziós betegek 70%-ánál genetikai szempontból szuboptimális gyógyszer került beállításra (Winner et al., 2013).

Az antidepresszívumok mellett a fázisprofilaktikumok (elsősorban antiepileptikumok) farmakogenetikai vizsgálatai is jelentős érdeklődésre tartanak számot. Egy részt az antiepileptikumok egy részének lebontását szintén a CYP rendszer végzi. Másrészt replikált vizsgálatok egyértelműen igazolták a HLA-B*1502 variáns és a Stevens-Johnson szindróma összefüggését carbamazepin és lamotrigin kezelés kapcsán ázsiai populációban (Nguyen et al., 2015; Zeng et al., 2015).

A clonazepam lebontása a lassú acetilálók körében toxikus szintet érhet el, ezért az N-acetil-transzferáz gén farmakogenetikai hatása szintén jelentős lehet (Olivera et al., 2007). Egyéb benzodiazepinek lebontásában a CYP2C19 vesz részt, de farmakogenetikai szerepe még nem kellően tisztázott (Fukasawa et al., 2007).

A PSZICHOFARMAKOGENETIKA SPECIÁLIS KÉRDÉSEI

A klinikai farmakogenetika aktuális lehetőségén túl a jövőben kiterjedtebb indikációban történő alkalmazása is felmerül. Az endokannabinoid (eCB) rendszer napjainkban ígéretes gyógyszer targetként van számon tartva, mivel jelentős szerepet játszik olyan népegészségügyileg jelentős betegségek pathomechanizmusában, mely a szorongás, a stressz-válasz, a fájdalom és a táplálékfelvétel szabályozását érinti. Az eCB rendszerre ható gyógyszer-molekulákkal történő próbálkozás azonban több alkalommal is kudarcba fulladt. Az első ilyen eset a CB1 receptor antagonistá rimonabant volt, mely fogyasztószerként került forgalomba többek között az Amerikai Egyesült Államokban. Az alkalmazása során a páciensek egy részében depressziós tünetek és szuicid késztetések megjelenését észlelték, ezért a gyógyszer engedélyezését visszavonták. Bár a rimonabant hatékony fogyasztószernek bizonyult, a betegek egy alcsoportjában jelentkező mellékhatások miatt ezt a szert ma nem lehet alkalmazni. Mint ahogy arra egy korábbi cikkünkben rámutattunk, a farmakogenetikának ezekben az esetekben is óriási jelentősége lehet. Amennyiben ugyanis a például a szuicid rizikót hordozó alcsoportot genetikai teszttel szűrni tudjuk, az ilyen – terápiás hatását tekintve hatékony szert – biztonságosan lehetne alkalmazni (Lazary et al., 2011). Éppen a CB1 receptor esetében vizsgálataink szerint az 5-HTTLPR S alléljával együtt a CB1 gén promoter variánsai szorongásra hajlamos fenotípussal jár együtt (Lazary et al., 2009). Elképzelhető, hogy ezt a genetikai konstellációt hordozó csoport érzékeny lehet az CB1 antagonistá szerre, így ennek a szubpopulációnak a szűrése lehetővé tenné a nem hordozó obes betegek hatékony kezelését.

A másik eset a közelmúltban zajlott zsírsav amid hidroláz (fatty acid amide hydrolase, FAAH) inhibitorral történő klinikai teszt volt. Az anxiolitikum, valamint fájdalomcsillapító céllal kifejlesztett FAAH inhibitor a klinikai tesztelés során magasabb dózis alkalmazása mellett egy ember életét veszítette, többen kórházi ápolásra szorultak eddig ismeretlen eredetű agyi károsodás következtében (<http://www.nature.com/news/scientists-in-the-dark-after-french-clinical-trial-proves-fatal-1.19189>). Az eset váratlanul érte mind a laikus, mind a szakmai nyilvánosságot, mivel az előzetes vizsgálatok eredményei semmilyen formában nem utaltak kedvezőtlen hatásokra. Ebben az esetben a farmakogenetika szerepe szintén felmerül. A FAAH inhibitorokkal kapcsolatban

a vizsgálatok nagy része állatkísérlet volt, humán genetikai vizsgálat nem nagyon állt rendelkezésre. Az igen kevés humán vizsgálat között szerepel saját vizsgálatunk, melyet a közelmúltban publikáltunk. Eredményeink szerint azok a személyek, akik csökkent FAAH aktivitással járó genetikai polimorfizmust hordoznak és ismételt gyermekkori traumának voltak kitéve, jelentősen magasabb szorongás pontszámot érnek el felnőtt korukban (Lazáry et al., 2016). Ezek az adatok felhívják a figyelmet arra, hogy bár állatkísérletes körülmények között a csökkent FAAH aktivitás szorongásoldó hatású lehet, felnőttekben különböző genetikai és környezeti hatások együttállása ellentétes folyamatokhoz vezethet. Annak ellenére, hogy a súlyos gyógyszer mellékhatás hátterével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre információk, kellő számú humán genetikai vizsgálat komplexebb ismereteket nyújtott volna a humán endokannabinoid rendszer működésével kapcsolatban.

MEGBESZÉLÉS

A fent részletezett tények alapján egyértelműnek tűnik a farmakogenetika szükségessége, létjogosultsága a pszichofarmakológiában, mégis várat magára az áttörés a klinikai gyakorlatban. Az irodalmi adatokból látható, hogy léteznek olyan indikációs területek, ahol komoly eredmények születtek és szakmailag megalapozott érvek szólnak klinikai tesztek alkalmazása mellett. Annak ellenére, hogy például az onkológiában rutinszerűen alkalmazzák a genetikai teszteket, a pszichiátria területén nem sikerült előrelépést tenni ez ügyben. Ennek hátterében többféle magyarázat állhat. Az egyik, hogy nincs meg az a szakmai konszenzus, ami lehetővé tenné egy megfelelő guideline kidolgozását. Ez annak ellenére van így, hogy az egyénre szabott terápia a tudományos fórumokon évek óta vezető téma. Megjegyezzük, hogy a CYP rendszerrel kapcsolatos vizsgálatok természetesen a gyógyszerek széles körét érintik, így még abban az esetben is, ha ezeknek a teszteknek egy része finanszírozhatóvá válik, továbbra is megválaszolandó kérdés marad, hogy a pszichiáterek közössége miként illeszti bele a saját protokolljába. A másik jelentős probléma, részben az előzővel összefüggésben, hogy az egészségbiztosító rendszer egyelőre nem finanszírozza ezeknek a vizsgálatoknak a költségét, bár biztató hírek jelentek meg arról, hogy az MTA Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások Kutatócsoport közreműködésével kifejlesztés alatt áll egy magyar tervezésű genetikai teszt (CYPteszt©) is, ami költséghatékonyabb megoldást jelenthet a külföldi termékekhez képest. CYP vizsgálat

egyébként jelenleg is elérhető magyar szolgáltatóknál (Kb. 50.000Ft), bár konkrétan pszichiátriai panelt egyik cég sem kínál tudomásunk szerint.

További kihívást jelent a genetikai vizsgálatokra vonatkozó hazai jogszabályozás, mivel a 2008 évi XXI. tv szerint genetikai vizsgálat csak olyan intézményben folyhat, ahol klinikai genetikus áll rendelkezésre. A törvény ezen passzusának és további, a törvény által meghatározott feltételnek jelenleg nagyon kevés intézmény felel meg, ezért a farmakogenetika rutin szerű alkalmazását ez a törvény tovább nehezíti.

Ezen kívül felmerülnek olyan érdekütközések, amely a gyógyszeripart is érintheti, mivel a jelenleg rendelt gyógyszer mennyiség csökkenése nem zárható ki a rendszer bevezetését követően. Még akkor is, ha a farmakogenetikai tesztek elsősorban becslő eszközök, alkalmazásukkal vélhetően elveszne egy része azoknak a gyógyszerrendeléseknek, amelyek a teszt nélkül jelenleg „feleslegesen” jelennek meg a rendszerben. Ha a terápiás választ érintő statisztikai adatokból indulunk ki, a depresszió miatt kezelés alatt álló páciensek közel fele nem reagál az aktuálisan alkalmazott gyógyszerre, azaz ugyanolyan állapotban lenne az adott gyógyszer adása nélkül. Ennek a betegpopulációnak egy részében a 2. vagy 3. gyógyszerre megfelelő klinikai választ tapasztalunk, ebben az esetben tehát az 1. és 2. gyógyszerfelírást lehet kiküszöbölni a farmakogenetikai tesztel. További része a nem-reagáló csoportnak bizonyos kritériumok teljesítése esetén azonban terápia-rezisztensek minősül, mely csoport különösen érzékenyen érintheti a gyógyszercecéket. Bár a terápiás válasz becslésére szolgáló farmakogenetikai eszközökkel még nincs elegendő tapasztalat, egy megbízható teszt kifejlesztése a jövőben lehetővé tenné, hogy a gyógyszeres kezelés előtt kiszűrje a terápia-rezisztens esetek egy részét, ami a gyógyszeres terápia kontra indikációját jelenthetné (vagy legalábbis minimális, szupportív jellegű gyógyszer alkalmazását) a nil nocere elve alapján. Létezik tehát egy veszteség része a teszt alkalmazásának, ami vélhetően a genetikai tesztek ellen teheti érdekeltté a gyógyszeripart.

Ugyanakkor létezik egy nyereség oldala is a genetikai teszt alkalmazásának. Mivel célzottabbá válhat a kezelés tervezése, nagyobb biztonsággal lenne elkerülhető a terápiás kudarc, illetve a kedvezőtlen mellékhatás, ami a szakmával és a gyógyszerrel kapcsolatos bizalom növekedésével járna együtt. A dózis és mellékhatás profil meghatározásával megkímélhetőek lennének a magasabb rizikócsoportba tartozó egyének a 2-3 különböző gyógyszerek beállításával járó procedúrától, ugyanakkor nagyobb

eséllyel maradnának terápiában hosszú távon. Mindez végső soron elősegítené a betegek jobb compliance-t, erősebb adherenciáját és tartósabb remissziót tenne lehetővé. Még hosszabb távon ez nem csak a betegek egészségét, elégedettségét jelentené, hanem komoly pénzügyi megtakarítást az egészségügyi rendszerre nézve. Egyes vizsgálatok azt igazolták, hogy átlagosan 1036\$ /személy/év megtakarítást jelentett a genetikai teszt alkalmazása (Winner et al., 2015). Emellett a gyógyszergyártók számára a jelenleg „feleslegesen” kezelt betegek kiszűrése a terápiában maradó páciensek révén hosszútávon szintén megtérülhet. Míg jelenleg ugyanis az egyik oldalon tömegesen felírásra kerül olyan páciensek számára gyógyszer, akik a teszt eredménye alapján veszteséget jelenthet gazdaságilag (kikerülve a 2-3 „feleslegesen” felírt hatóanyagot, vagy a terápia rezisztens esetek), a másik oldalon tömegesen veszítünk olyan pácienseket, akik csalódottságuk okán kilépnek a terápiából idő előtt, pedig megfelelő gyógyszer kiválasztása esetén terápiában maradnának. Másfelől olyan szerek használata, amelyek éppen a ritka, de súlyos mellékhatások miatt szorulnak háttérbe vagy használatuk jelenleg nem engedélyezett, biztonságossá válhat az alkalmazása (pl.: clozapin, rimonabant). Az egyénre szabott terápiával hosszú távon tehát az egészségügy minden szereplője jól jár.

Összességében tehát a farmakogenetika ígéretes eszköz a pszichofarmakológia hatékonyabb alkalmazása érdekében. Tekintettel arra, hogy egyes fenotípussal kapcsolatos tesztek már elérhetők és bizonyítottan eredményesek, a klinikai alkalmazásukhoz szükséges szakmai konszenzus megfogalmazása fontos előrelépést jelentene. Az egyénre szabott terápia a szakmai szempontok mellett nem utolsó sorban gazdaságilag is hatékony fordulatot tesz lehetővé a pszichiátriai betegek ellátásában.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Lazáry Judit, SE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: lazaryjudit@gmail.com

IRODALOM

- Athanasίου, M. C., Dettling, M., Cascorbi, I., Mosyagin, I., Salisbury, B. A., Pierz, K. A., Zou, W., Whalen, H., Malhotra, A. K., Lencz, T., Gerson, S. L., Kane, J. M., Reed, C. R. (2011) Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry*, 72:458-63.
- Bartova, L., Berger, A., Pezawas, L. (2010) Is there a personalized medicine for mood disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260 Suppl 2:S121-6.
- Czerwensky, F., Leucht, S., Steimer, W. (2013) MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? *Int J Neuropsychopharmacol*, 16:2103-9.
- Du, J., Zhang, A., Wang, L., Xuan, J., Yu, L., Che, R., Li, X., Gu, N., Lin, Z., Feng, G., Xing, Q., He, L. (2010) Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol*, 24:1115-20.
- Fleeman, N., Dundar, Y., Dickson, R., Jorgensen, A., Pushpakom, S., McLeod, C., Pirmohamed, M., Walley, T. (2011) Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J*, 11:1-14.
- Fukasawa, T., Suzuki, A., Otani, K. (2007) Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*, 32:333-41.
- Hall-Flavin, D. K., Winner, J. G., Allen, J. D., Carhart, J. M., Proctor, B., Snyder, K. A., Drews, M. S., Eisterhold, L. L., Geske, J., Mrazek, D. A. (2013) Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics*, 23:535-48.
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., Fric, M., Gerlach, M., Greiner, C., Grunder, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Jaquenoud Sirot, E., Kirchherr, H., Laux, G., Lutz, U. C., Messer, T., Müller, M. J., Pfuhlmann, B., Rambeck, B., Riederer, P., Schoppek, B., Stingl, J., Uhr, M., Ulrich, S., Waschgl, R., Zernig, G. (2011) AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*, 44:195-235.
- Ingelman-Sundberg, M. (2004) Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci*, 25:193-200.
- Jaquenoud Sirot, E., Knezevic, B., Morena, G. P., Harenberg, S., Oneda, B., Crettol, S., Ansermot, N., Baumann, P., Eap, C. B. (2009) ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 29:319-26.
- Kampman, O., Laippala, P., Vaananen, J., Koivisto, E., Kiviniemi, P., Kilkku, N., Lehtinen, K. (2002) Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*, 110:39-48.
- Kato, M., Serretti, A. (2010) Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 15:473-500.
- Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M. L., Licinio, J., Roots, I., Brockmoller, J. (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*, 9:442-73.
- Lazary, J., Eslzari, N., Juhasz, G., Bagdy, G. (2016) Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma. *Eur Neuropsychopharmacol*, 26:1020-8.
- Lazary, J., Juhasz, G., Hunyady, L., Bagdy, G. (2011) Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB(1) receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci*, 32:270-80.
- Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Hunyady, L., Juhasz, G., Bagdy, G. (2009) Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B:1118-27.
- Lerer, B., Segman, R. H., Tan, E. C., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., Strous, R., Chong, S. A., Heresco-Levy, U., Verga, M., Scharfetter, J., Meltzer, H. Y., Kennedy, J. L., Macciardi, F. (2005) Combined analysis of 635 patients con-

- firms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8:411-25.
18. Levine, S. Z., Rabinowitz, J., Ascher-Svanum, H., Faries, D. E., Lawson, A. H. (2011) Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: evidence from the CATIE study. *Schizophr Res*, 133:42-6.
 19. Malhotra, A. K., Correll, C. U., Chowdhury, N. I., Muller, D. J., Gregersen, P. K., Lee, A. T., Tiwari, A. K., Kane, J. M., Fleischhacker, W. W., Kahn, R. S., Ophoff, R. A., Meltzer, H. Y., Lencz, T., Kennedy, J. L. (2012) Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry*, 69:904-12.
 20. Mrazek, D. A., Biernacka, J. M., McAlpine, D. E., Benitez, J., Karpyak, V. M., Williams, M. D., Hall-Flavin, D. K., Netzel, P. J., Passov, V., Rohland, B. M., Shinozaki, G., Hoberg, A. A., Snyder, K. A., Drews, M. S., Skime, M. K., Sagen, J. A., Schaid, D. J., Weinshilboum, R., Katselnick, D. J. (2014) Treatment outcomes of depression: the pharmacogenomic research network antidepressant medication pharmacogenomic study. *J Clin Psychopharmacol*, 34:313-7.
 21. Nguyen, D. V., Chu, H. C., Nguyen, D. V., Phan, M. H., Craig, T., Baumgart, K., van Nunen, S. (2015) HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pac Allergy*, 5:68-77.
 22. Olivera, M., Martinez, C., Gervasini, G., Carrillo, J. A., Ramos, S., Benitez, J., Garcia-Martin, E., Agundez, J. A. (2007) Effect of common NAT2 variant alleles in the acetylation of the major clonazepam metabolite, 7-aminoclonazepam. *Drug Metab Lett*, 1:3-5.
 23. Pouget, J. G., Shams, T. A., Tiwari, A. K., Muller, D. J. (2014) Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci*, 16:555-66.
 24. Rabl, U., Scharinger, C., Muller, M., Pezawas, L. (2010) Imaging genetics: implications for research on variable antidepressant drug response. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 3:471-89.
 25. Ravyn, D., Ravyn, V., Lowney, R., Nasrallah, H. A. (2013) CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res*, 149:1-14.
 26. Winner, J. G., Carhart, J. M., Altar, C. A., Allen, J. D., Dechairo, B. M. (2013) A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med*, 16:219-27.
 27. Winner, J. G., Carhart, J. M., Altar, C. A., Goldfarb, S., Allen, J. D., Lavezzari, G., Parsons, K. K., Marshak, A. G., Garavaglia, S., Dechairo, B. M. (2015) Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation. *Curr Med Res Opin*, 31:1633-43.
 28. Zai, C. C., De Luca, V., Hwang, R. W., Voineskos, A., Muller, D. J., Remington, G., Kennedy, J. L. (2007) Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry*, 12:794-5.
 29. Zeng, T., Long, Y. S., Min, F. L., Liao, W. P., Shi, Y. W. (2015) Association of HLA-B*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis. *Int J Dermatol*, 54:488-93.
 30. Zhang, J. P., Malhotra, A. K. (2013) Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 9:183-91.

Personalized medicine in psychiatry: nightmare of the industry?

Personalized medicine is a hot topic in the literature of the psychiatric field but it seems that regular clinical application of valid tests are awaited. Urgent requirement of objective tools for screening high-risk patients is postulated by prominent authors because long-term set up time, serious side effects or ineffectiveness of psychiatric agents mean a great challenge for clinicians to find optimal therapy on time. Unwanted suffering from inaccurate medicine, progression of the disorder and mistrust or in adherence of the patients are dramatic consequences of the delay of adequate therapy which is linked with irreversible health and mental damages and financial loss. On the other hand, a growing body of data are published on pharmacogenomic studies in association with psychiatric conditions. Although several pharmacogenetic tests are commercially available, accurate use of these tools are absent from clinical protocols. Here we give a short review on the most important pharmacogenomic results and a discussion on possible conflict of interests around pharmacogenetic tests. We conclude that all participants of the health care system could benefit from personalized medicine in psychiatry.

Keywords: pharmacogenetics, polymorphism, risk variant, personalised treatment