

Bedeutung pharmakogenomischer Parameter in der Postmarketing Surveillance

Christian Meisel¹, Edeltraut Garbe²

- 1) Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
- 2) Institut für Pharmakoepidemiologie und Technologiebewertung IPTA GmbH, Berlin

Zusammenfassung

Ziele der Postmarketing Surveillance sind es, frühzeitig einen Verdacht auf ein Arzneimittelrisiko zu erkennen und einen solchen Verdacht in systematischen pharmakoepidemiologischen Studien abzuklären. Die Einbeziehung pharmakogenomischer Parameter in Studien der Postmarketing Surveillance erlaubt darüber hinaus die Identifikation von Suszeptibilitätsgenen für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) und erweitert hierdurch unser Verständnis für die Pathogenese einer UAW. Langfristig bietet die Identifikation von Suszeptibilitätsgenen bzw. Genkonstellationen für UAW die Chance eines präventiven Ansatzes im Bereich der Postmarketing Surveillance. Die Vermeidung schwerwiegender, „idiosynkratischer“ UAW stellt einen bedeutenden Beitrag für die Verbesserung der öffentlichen Gesundheit dar und bietet darüber hinaus ein erhebliches Kosteneinsparungspotential im Gesundheitswesen.

Schlüsselwörter

Postmarketing Surveillance, Pharmakogenomik, Pharmakogenetik, Berliner Fall-Kontroll Surveillance (Berlin-FAKTS),

Summary

Goals of postmarketing surveillance are (i) to generate an early suspicion of drug risks and (ii) to investigate it further in systematic pharmacoepidemiologic studies). Investigation of pharmacogenomic parameters in postmarketing surveillance studies aims at the identification of susceptibility genes for adverse drug reactions (ADR), thereby enhancing our understanding of the ADR pathogenesis. In the long term, the identification of susceptibility genes or gene constellations for ADR offers the chance of a preventive approach in postmarketing surveillance. The avoidance of serious „idiosyncratic“ ADR presents an important contribution to public health and moreover offers a significant potential to reduce costs in the health care system.

Keywords

Postmarketing Surveillance, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Berlin Case-Control Surveillance (Berlin-FAKTS)

Zielstellungen und Systeme der Postmarketing Surveillance

Zum Zeitpunkt der Arzneimittelzulassung ist der Kenntnisstand über die Anwendungssicherheit eines Arzneimittels begrenzt, da die klinischen Studien vor Marktzulassung aus Kostengründen nur an einer begrenzten Zahl von Patienten durchgeführt werden. Seltene, häufig schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) manifestieren sich deshalb meist erstmalig nach Markteinführung, wenn das Arzneimittel an einer großen Zahl von Patienten eingesetzt wird. Vor diesem Hintergrund lassen sich die Zielstellungen der Postmarketing Surveillance wie folgt definieren:

- 1) zu einer frühzeitigen Generierung des Verdachts auf Arzneimittelrisiken beizutragen (Hypothesengenerierung oder Signalfindung);
- 2) Verdachtsfälle in systematischen epidemiologischen Studien abzuklären und Arzneimittelrisiken zu quantifizieren (Hypothesentestung) und
- 3) Risikokollektive für UAW zu charakterisieren.

Hypothesengenerierung oder Signalfindung

Das klassische Instrument zur Generierung des Verdachts auf Arzneimittelrisiken sind die Systeme der Spontanberichterfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), in denen Ärzte Beobachtungen über Störwirkungen von Arzneimitteln entweder an den Hersteller oder eine staatliche oder berufsständische Einrichtung berichten können. Diese Methode ist sofort nach Marktzulassung verfügbar

Postmarketing Surveillance

Postmarketing Surveillance bezeichnet „jedes Verfahren, Arzneimittel kontinuierlich und systematisch im Hinblick auf mögliche Risiken zu überwachen, nachdem sie von der Arzneimittelbehörde zugelassen und gemäß den Zulassungsbedingungen in den Verkehr gebracht wurden“ (Bertelsmann A, 1993). Bei dieser Definition liegt der Schwerpunkt - wie in unserem Artikel - auf der Überwachung von Arzneimittelrisiken, im weiteren Sinne werden unter dem Begriff der Postmarketing Surveillance auch Studien zur Arzneimittelwirksamkeit und -anwendung nach Marktzulassung verstanden (Stephens MDB, 1988). In der EU wurde der Begriff als **Post-Authorization Surveillance** präzisiert.

Postmarketing-Studien zur Quantifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bedienen sich i.d.R. epidemiologischer Studiendesigns wie z.B. des Ansatzes von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, in Einzelfällen kann sich auch eine randomisierte klinische Studie als notwendig erweisen. Gelegentlichen Begriffsverwirrungen soll durch die folgenden weiteren Erläuterungen vorgebeugt werden:

Anwendungsbeobachtungen (AWB)

Als Anwendungsbeobachtungen (AWB) werden in Deutschland ein- oder mehrarmige, vom pharmazeutischen Unternehmer gesponsorte Kohortenstudien bezeichnet. Eine AWB ist keine klinische Prüfung gemäß §§ 40,41 AMG, für die die Patienteneinwilligung zur Studie, das Votum einer Ethikkommission und die Durchführung gemäß den Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis bindend sind. Rechtliche Grundlage der AWB bildet § 67 Abs. 6 AMG, in der die Anzeigepflicht der Studie gegenüber kassenärztlichen Bundesvereinigungen und der zuständigen Bundesoberbehörde geregelt ist.

Phase-IV-Studien

Als Phase-IV-Studien werden klinische Studien nach Marktzulassung auf der rechtlichen Grundlage §§ 40,41 AMG bezeichnet, in denen eine Intervention am Patienten stattfindet. Meist steht die Untersuchung der Wirksamkeit in einem neuen Anwendungsgebiet im Vordergrund, sehr viel seltener die Untersuchung von Sicherheitsparametern. Auf diese Studien wird nicht gesondert eingegangen, da sich keine bedeutsamen Unterschiede zu Phase-III-Studien ergeben, auf die bereits an anderer Stelle in diesem Heft eingegangen wird.

und besonders kostengünstig, weil Erkennung und Dokumentation von UAW durch aufmerksame Ärzte kostenlos erfolgen. Es ist allerdings selten möglich, innerhalb dieser Systeme eine Kausalitätsbeurteilung vorzunehmen und praktisch unmöglich, ein Arzneimittelrisiko zu quantifizieren, bedingt durch die häufig unzureichende Datenqualität der Meldungen und das sog. Underreporting (Garbe, 1998a).

Hypothesentestung

Die Beurteilung eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen Arzneimittel und UAW erfolgt in der Regel auf der Grundlage analytischer epidemiologischer Studiendesigns, die meist als Kohorten- oder Fall-Kontroll Studien durchgeführt werden. Für bestimmte Fragestellungen kann sich auch eine randomisierte klinische Studie als notwendig erweisen.

Bei Kohortenstudien erfolgt die Stichprobenauswahl auf der Basis des Expositionsstatus und sie ermöglichen eine Analyse multipler Endpunkte. Allerdings ist die statistische Macht für die Beobachtung seltener Ereignisse selbst bei großen Kohortenstudien gering. Man braucht 30.000 Patienten, um mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% ein Ereignis, das eine Inzidenz von 1 in 10.000 aufweist, wenigstens einmal zu beobachten (Spitzer, 1991). Viele schwerwiegende UAW treten deutlich seltener auf. Kohortenstudien sind deshalb für die Abklärung von seltenen schwerwiegenden UAW nicht geeignet, da Kosten- und Zeitaufwand enorm hoch sind.

Die Abklärung seltener schwerwiegender UAW erfolgt deshalb in der Regel in Fall-Kontroll Studien, die eine effiziente Stichprobenauswahl aus der theoretisch zugrunde liegenden Kohorte darstellen (MacMahon, 1996). Die Stichprobenauswahl erfolgt anhand des Phänotyps (erkrankt/nicht erkrankt) unabhängig von der Arzneimittelexposition. Fall-Kontroll Studien können mit deutlich geringerem Kosten- und Zeitaufwand als Kohortenstudien durchgeführt werden. Sie ermöglichen die Untersuchung des Risikos vieler unterschiedlicher Arzneimittel innerhalb einer Studie.

Einbeziehung pharmakogenomischer Parameter in Postmarketing Surveillance Studien

In bisherigen epidemiologischen Studien diente eine positive Familienanamnese einer Erkrankung als möglicher Hinweis auf eine genetische Risikokonstellation. Allerdings beinhaltet dieser Surrogatparameter bereits die Interaktion von genetischer und Umweltrisikokonstellation und erlaubt es nicht, beide Einflussfaktoren gesondert zu analysieren. Mit der Einbeziehung pharmakogenomischer Parameter in epidemiologische Studien wird eine getrennte Analyse beider Einflussfaktoren möglich. Werden Suszeptibilitätsgene für eine UAW identifiziert, so ermöglicht dies einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn über die Pathogenese, die mit dem Einflussfaktor Familienanamnese nicht gewonnen werden kann.

Aufgrund der Stabilität genetischer Marker ist es möglich, Daten aus den

Systemen der Spontanberichterfassung für pharmakogenetische Untersuchungen mit einzusetzen. In diesen existieren bereits Fallserien von seltenen UAW, die eine wertvolle Ressource für pharmakogenetische Untersuchungen darstellen können. Voraussetzung ist die Validierung der Patientendiagnose, die Kooperation von behandelndem Arzt und Patient zur nachträglichen Gewinnung einer Blutprobe und die Einbeziehung einer geeigneten Kontrollgruppe. Genetische Varianten können unter diesen Bedingungen im Fall-Kontroll-Ansatz analysiert werden. Allerdings beinhaltet eine solche Fallserie nur exponierte Fälle, so dass das Risiko einer genetischen Variante nicht für die Erkrankung selbst bestimmt werden kann, sondern bereits das Risiko für die Interaktion von genetischer Variante und Arzneimittel darstellt. Auch ist es schwierig, retrospektiv eine adäquate Kontrollgruppe zu definieren, die den gleichen Umwelteinflüssen wie die Fallserie unterlegen ist. Ein Beispiel für die retrospektive Rekrutierung von Fallpatienten aus dem System der Spontanberichterstattung ist eine Fall-Kontroll Studie zum Einfluss genetischer Polymorphismen auf das Risiko einer Clozapin-induzierten Agranulozytose (Dettling 2001), die unten näher beschrieben wird.

Fallkontrollstudien stellen ein geeignetes Design für die Kandidatengensuche bei seltenen Erkrankungen dar (Khoury, 1998). Anders als bei Fallserien, die aus dem System der Spontanberichterfassung gewonnen werden, werden in diesem Design alle Pa-

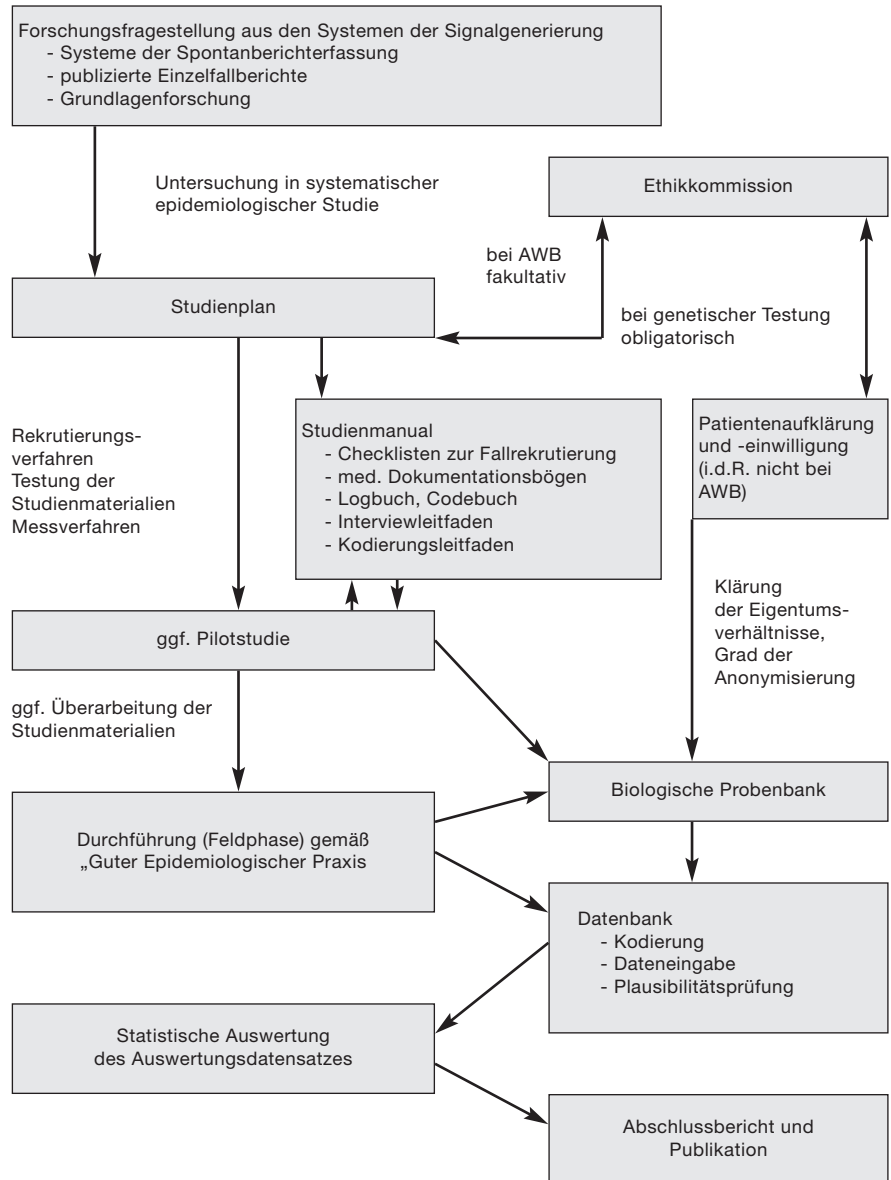
tienten mit einer bestimmten Erkrankung erfasst, d.h. unabhängig von der Arzneimittelexposition. Dies ermöglicht eine Analyse des Risikos des genetischen Markers selbst wie auch eine Analyse des Risikos für die Interaktion von Arzneimittelexposition und genetischem Marker.

Die Wahl geeigneter Kontrollpatienten gilt als eine der schwierigsten Aufgaben in Fall-Kontroll Studien (Garbe, 1998b). Die Einbeziehung pharmakogenetischer Untersuchungen lässt zwei Kontrollgruppen wünschenswert erscheinen:

- eine „klassische“ epidemiologische Kontrollgruppe, die die Quantifizierung von Arzneimittelrisiken ermöglicht wie auch eine Quantifizierung des mit dem genetischen Marker verbundenen Risikos unabhängig von der Arzneimittelexposition. Ein wesentliches epidemiologisches Prinzip bei der Selektion dieser Kontrollgruppe ist die Wahl unabhängig von der Arzneimittelexposition (MacMahon, 1996).
- eine „pharmakogenetische“ Kontrollgruppe, die nur für die Bestimmung des Risikos genetischer Polymorphismen herangezogen werden kann. Diese Kontrollgruppe bezieht entgegen der klassischen Lehrmeinung den Expositionsstatus der Kontrolle mit ein. Kontrollpatienten sind hierbei Patienten, die dieselbe Arzneimittelexposition aufweisen wie der Fall, jedoch den Phänotyp des Falls nicht entwickelt haben.

Nicht immer verfügen wir über finanzielle Mittel, um in Postmarketing Surveillance Studien eine zweite Kontrollgruppe für die Untersuchung pharmakogenetischer Polymorphismen mit einzubeziehen. Wird eine „klassische“ epidemiologische Kontrollgruppe für die Untersuchung pharmakogenetischer Varianten herangezogen, ist es möglich, dass Patienten, die aufgrund ihrer genetischen Prädisposition bei Arzneimittelexposition den Phänotyp des Falls entwickelt hätten, als Kontrollpatienten misklassifiziert werden, da sie nicht mit dem entsprechenden Arzneimittel exponiert waren. Bei der Untersuchung seltener genetischer

Arbeitsschritte in Phase IV



Varianten oder Konstellationen ist die hierdurch entstehende Misklassifikation eines Falls als Kontrolle allerdings als quantitativ gering einzuschätzen. Ein Beispiel für die Einbeziehung pharmakogenetischer Parameter in Fall-Kontroll Studien zu Arzneimittelrisiken bietet die Berliner Fall-Kontroll Surveillance seltener Bluterkrankungen (Berlin-Fakts), die seit Juni 2000 als Modellprojekt der Pharmakovigilanz für Deutschland vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gefördert wird. In diesem Projekt werden zur Zeit sechs seltene schwerwiegende, jedoch häufig durch Arzneimittel verursachte Blu-

terkrankungen in über 50 Berliner Krankenhäusern erfasst. Folgende Erkrankungen sind in die Studie einbezogen: idiosynkratische Agranulozytosen, immunhämolytische Anämien, aplastische Anämien, Immunthrombozytopenien, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und Heparin-induzierte Thrombozytopenien (HIT) Typ II. Die Erfassung von Studienpatienten folgt einem Fall-Kontroll Design, d. h. für jeden Patienten wird nach definierten Vorgaben ein Kontrollpatient erhoben. Im Gegensatz zu üblichen Fall-Kontroll Studien wird nicht eine Hypothese über ein spezifisches Arzneimittelrisiko getestet, sondern die Erfas-

sung ist breit angelegt, so dass neu entwickelte Hypothesen zu Risiken unterschiedlicher Arzneimittel untersucht werden können. Gleichzeitig ermöglicht dieser Ansatz auch eine Generierung von Hypothesen zu bisher nicht bekannten Arzneimittelrisiken, wobei ein solcher Verdacht bei Fallpatienten nach Möglichkeit über eine ergänzende Untersuchung Arzneimittel-abhängiger Antikörper erhärtet wird. Für fast alle der Erkrankungen werden Kontrollpatienten nach „klassisch“ epidemiologischen Kriterien ausgewählt. Nur für die HIT Typ II wurde eine „pharmakogenetische“ Kontrollgruppe definiert, da für diese Erkrankung die Untersuchung genetischer Risikofaktoren im Vordergrund steht.

Genetische Untersuchungen

Die Rolle genetischer Faktoren bei der Entstehung seltener Arzneimittelwirkungen kann im Rahmen einer Fall-Kontroll Studie auf unterschiedlichen Wegen untersucht werden, nämlich im Kandidatengen-Ansatz (vgl. Heiss/Rippmann in diesem Band), sowie durch der Analyse des gesamten menschlichen Genoms (vgl. Meyer, Vogel, Böhringer/Epplen in diesem Band).

Der Kandidatengen-Ansatz

Für die Mehrzahl der Arzneimittel sind die im Metabolismus, im Arzneimitteltransport über Grenzflächen und in der pharmakodynamischen Wirkung involvierten Enzyme und Zielstrukturen sowie eine Vielzahl genetischer Polymorphismen mit funktionellen

Auswirkungen auf Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln bekannt. Dabei handelt es sich häufig um biallelische Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs), aber auch Deletionen unterschiedlichen Ausmasses, Insertionen, Genduplikationen und Genamplifikationen sind bekannt. Daneben müssen multiallelische Polymorphismen mit repetitiven DNA-Segmenten unterschiedlicher Segmentlänge und Kopienzahl (VNTR) mit funktioneller Relevanz berücksichtigt werden (Übersichten in Brockmöller et al., 2000; McLeod and Evans, 2001; Meisel et al., 2000). So lassen sich ausgehend von dem bereits bekannten Wissen Hypothesen für die Beteiligung polymorpher Enzyme, Transporter und Zielstrukturen in der Entstehung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen formulieren und im Rahmen einer Fallkontrollstudie untersuchen, ob ein einzelner Polymorphismus oder Konstellationen verschiedener Polymorphismen zu der untersuchten UAW prädisponieren. Der geschilderte Hypothesen-geleitete Ansatz integriert pharmakologische, pathophysiologische, genetische und klinische Überlegungen.

Bisher nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob bereits vor Studienbeginn eine fest umschriebene Zielsetzung für die Durchführung genetischer Tests formuliert werden muss, oder ob es für die Studienplanung zunächst ausreichend ist, anzugeben, aus welchen Bereichen die zu untersuchenden Gene stammen werden, aus de-

nen zum Untersuchungszeitpunkt die konkreten Untersuchungen ausgewählt werden.

Die Beschränkung auf bereits vor Studienbeginn vorformulierte Untersuchungen trägt Besorgnissen hinsichtlich eines hypothetischen Missbrauchs Rechnung. Es ist jedoch evident, dass medizinische Fortschritte oder ein spezifischer Erkenntnisgewinn, der sich während der Laufzeit der Patientenrekrutierung ergibt, nicht bei den Untersuchungen berücksichtigt werden kann, wenn die Untersuchungen auf die vor Studienbeginn festgelegten Tests beschränkt werden müssen. Da die Rekrutierungsphase je nach Studienart durchaus mehrere Jahre betragen kann, ist es daher denkbar, dass die vor Studienbeginn geplanten Untersuchungen zum tatsächlichen Untersuchungszeitpunkt nicht mehr relevant sind.

Eine auf die geschilderte Weise untersuchte Fallserie Clozapin-induzierter Agranulozytosen, die über die Datenbank der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft identifiziert wurde, konnte für diese potentiell tödliche UAW keine Hinweise für die zunächst vermutete Beteiligung von funktionellen Polymorphismen im Cytochrom P450-2D6 Gen und der Myeloperoxidase finden. Es zeigte sich jedoch, dass mehrere HLA-Haplotypen der MHC-Klassen I und II in der Gruppe der Fall-Patienten signifikant überrepräsentiert waren. Sollten sich diese Befunde in weiteren Popu-

Anzeige

lationen bestätigen lassen, könnten diese Marker als prädiktive genetische Suszeptibilitätsfaktoren für das Erleiden einer Clozapin-induzierten Agranulozytose betrachtet werden (Dettling et al., 2001). Der Hauptvorteil des bereits heute routinemäßig durchführbaren Kandidatengen-Ansatzes liegt in dem überschaubaren Aufwand an genetischen Untersuchungen. Dem steht jedoch die bisher noch relativ geringe Treffsicherheit in der Auswahl geeigneter Kandidatengene gegenüber, zudem besteht ein struktureller Nachteil darin, dass durch die Bindung an eine vorformulierte Hypothese möglicherweise wichtige, bisher nicht bekannte Mechanismen im Regelfall nicht identifiziert werden können.

Die Analyse des gesamten menschlichen Genoms

Nachdem mächtige Datenbanken aufgebaut wurden, die Polymorphismen des menschlichen Genoms kartieren (The International SNP Map Working Group, 2001), erscheint ein hypothesenfreier Ansatz für die Untersuchung seltener UAW möglich. Hierzu werden eine große Anzahl von Polymorphismen oder SNPs, die das gesamte Genom abdecken, in allen Fall- und Kontrollpatienten bestimmt. Durch statistische Verfahren lässt sich so eine genomische Karte erstellen, die für einzelne SNPs eine statistische Assoziation mit der untersuchten UAW ergeben kann. Diese SNPs könnten so als Prädiktoren für die UAW verwandt werden. Darüber hinaus lassen sich unter Ausnutzung des sogenannten Kopplungsungleichgewichts möglicherweise Hinweise auf „genomisch nahe gelegene“, an der UAW ursächlich beteiligte Gene ableiten, die im Hypothesen-geleiteten Ansatz nicht aufgenommen worden wären (Martin et al., 2000; Roses, 2000).

Bisher ist nicht belegt, dass dieser Ansatz in der UAW-Prädiktion mit vertretbarem Aufwand erfolgreich angewandt werden kann, es wird jedoch bereits für das Jahr 2002 das Ergebnis eines „proof of principle“ Experiments erwartet. Auch über die Anzahl der für diesen Ansatz notwendigen Polymorphismen herrscht bisher keine Klarheit, die Zahl dürfte aber über

30.000 Polymorphismen pro Patient liegen (Kruglyak, 1999; Collins et al., 1999). Hieraus lässt sich ableiten, dass dieser Ansatz neben verfeinerten statistischen Methoden sehr kostengünstige, schnelle und effiziente Genotypisierungsmethoden zur Voraussetzung hat.

Sollten die technischen und statistischen Probleme lösbar und dieser Ansatz zudem finanzierbar sein, dürfte sich die Vorhersagbarkeit vieler bisher nicht erklärbarer „idiosynkratischer“ UAW erhöhen und sich durch ihre Vermeidung erhebliche Kosten im Gesundheitswesen einsparen lassen.

Ausblick

Molekulare pharmakoepidemiologische Studien haben eine zentrale Bedeutung in der Erforschung von Suszeptibilitätsgenen für UAW. Die Identifizierung von genetischen Markern für eine Prädisposition zu schwerwiegenden UAW lässt zukünftig einen präventiven Ansatz in der Postmarketing Surveillance möglich erscheinen. Seltene, schwerwiegende UAW können die Nutzen-Risiko-Bewertung auch sehr wirksamer Arzneimittel stark negativieren bis hin zur Marktrücknahme eines solchen Arzneimittels. Die routinemäßige Identifizierung von Risikopatienten vor Arzneimittelterapie (mit der Konsequenz der Nichtexposition dieser Patienten) könnte langfristig nicht nur zu einer sichereren Pharmakotherapie führen, sondern auch die Möglichkeit bieten, wirksame Arzneimittel auf dem Markt zu belassen trotz der Möglichkeit schwerwiegender UAW in einigen wenigen Patienten.

Literatur

Bertelsmann A. Pharmakoepidemiologie - Drug Epidemiology. Englisch-deutsches Wörterbuch. Springer Verlag Berlin 1993.

Brockmöller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I (2000) Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 1:125-151.

Collins A, Lonjou C, Morton NE. (1999) Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:15173-7.

Dettling M, Cascorbi I, Roots I, Mueller-Oerlinghausen B (2001) Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Arch Gen Psychiatry* 58:93-4.

Evans WE, Relling MV (1999) Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286:487-91.

Garbe E, Müller-Oerlinghausen B (1998) Datenbanken im Ausland für die Arzneimittelforschung nach der Zulassung. Ein Modell auch für Deutschland? *Deutsches Ärzteblatt* 49: 3138-3143.

Garbe E, Boivin JF, LeLorier J, Suissa S (1998) Selection of controls in database case-control studies: glucocorticoids and the risk of glaucoma. *J Clin Epidemiol* 51: 129-135.

Khoury MJ (1998) Genetic Epidemiology. In KJ Rothman, S Greenland (eds) *Modern Epidemiology*. 2nd ed 609-621.

Kruglyak L. (1999) Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. *Nat Genet* 22:139-44.

MacMahon B, Trichopoulos D (1996) *Epidemiology. Principles and Methods*. Little, Brown and Company, Boston.

McLeod HL, Evans WE. (2001) Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:101-21.

Martin ER, Lai EH, Gilbert JR, Rogala AR, Afshari AJ, Riley J, et al. (2000) SNPping away at complex diseases: analysis of single-nucleotide polymorphisms around APOE in Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 67:383-94.

Meisel C, Roots I, Cascorbi I, Brinkmann U, Brockmöller J. (2000) How to Manage Individualized Drug Therapy: Application of Pharmacogenetic Knowledge of Drug Metabolism and Transport. *Clin Chem Lab Med* 38:869-876.

Roses AD. (2000) Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 405:857-65.

Spitzer WO (1991) Drugs as determinants of health and disease in the population. *J Clin Epidemiol* 44: 823-830.

Stephens MDB. *The Detection of New Adverse Drug Reactions*. 2nd ed. M Stockton Press New York, 1988.

The International SNP Map Working Group (2001) A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409:928-933.

Korrespondenz

PD Dr. med. Edeltraut Garbe
 Institut für Pharmakoepidemiologie
 und Technologiebewertung IPTA GmbH
 Invalidenstr. 115
 10115 Berlin
 Tel. 0049 30 2888 420
 Fax 0049 30 2888 4229
 IPTA@compuserve.com