

Farmacologische profielen van antidepressiva

H.J. Derijks^{ab*}, E.R. Heerdink^{ac}, R. Janknegt^d, G.H.P. de Koning^e, B. Olivier^f, A.J.M. Loonen^g en A.C.G. Egberts^{ac}

^a Afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences.

^b Ziekenhuisapotheek Noordoost-Brabant, 's-Hertogenbosch.

^c Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^d Afdeling Klinische Farmacie, Orbis Medisch Centrum, Sittard.

^e Kring Apotheek, 's-Hertogenbosch.

^f Afdeling Psychofarmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences.

^g Afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Groningen Research Institute of Pharmacy.

* Correspondentie: h.j.derijks@uu.nl.

Kernpunten

- Indeling van antidepressiva op basis van affiniteit voor de belangrijkste receptoren en transporters kan een beter inzicht geven in hun farmacologische profiel.
- Deze farmacologische classificatie maakt het mogelijk profielen van type-A-bijwerkingen van antidepressiva beter te begrijpen.
- De farmacologische classificatie van antidepressiva dient geëvalueerd te worden voor de klinische praktijk, bijvoorbeeld ten behoeve van switchen.

Sinds 1958 zijn meer dan twintig antidepressiva op de markt geïntroduceerd. Ze zijn effectief gebleken bij de behandeling van depressies en andere psychiatrische aandoeningen. Het exacte werkingsmechanisme is echter nog steeds niet ontrafeld [1]. Alle antidepressiva hebben met elkaar gemeen dat ze direct of indirect de concentratie van monoamines (in het bijzonder serotonine en norepinefrine) verhogen. Meta-analyses hebben echter aangetoond dat de moderne antidepressiva niet effectiever zijn en niet sneller werken dan antidepressiva van de eerste generatie, zoals imipramine en clomipramine [2-5]. Daarnaast is gebleken dat bij de behandeling van een therapieresistente depressie het switchen van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) naar een andere SSRI effectief is bij 40-70% van de gebruikers [6]. Vanuit farmacologisch oogpunt is dit moeilijk te verklaren. Veel meer is bekend over de relatie tussen bijwerkingen van antidepressiva en het achterliggende mechanisme [7]. Tussen antidepressiva bestaan belangrijke verschillen in de aard van de bijwerkingen. Deze verschillen in verdraagbaarheid en veiligheid spelen een belangrijke rol bij de keuze van het juiste antidepressivum voor de juiste patiënt en hebben daarnaast invloed op de therapietrouw. Traditioneel gezien worden antidepressiva op de markt gebracht en geclassificeerd op basis van de moleculaire structuur en/of de wijze

Abstract

Visualizing pharmacological activities of antidepressants

Objective

To construct a model for classification of antidepressants on the basis of their binding properties to six common transporter and receptor sites.

Design and methods

Receptor binding was quantified by calculating receptor/transporter occupancy (hereafter: receptor occupancy) for the serotonin (5HT) transporter, norepinephrine (NE) transporter, 5HT_{2C} receptor, M₃ receptor, H₁ receptor and α_1 receptor. Receptor occupancy has been proven to be an appropriate measure to estimate the pharmacological effects among drugs with the same mechanism of action. To identify groups of antidepressants showing similar patterns of receptor occupancy for different receptors, hierarchical cluster analysis (HCA) and principal component analysis (PCA) were performed. To visualize (a)symmetry between binding profiles of antidepressants, radar plots were used.

Results

On the basis of HCA, PCA and the radar plots, four clusters of antidepressants with similar pharmacological properties were identified. The first cluster (sertraline, fluvoxamine, escitalopram, paroxetine, venlafaxine, fluoxetine, citalopram, duloxetine and clomipramine) included antidepressants with specific affinity for the 5HT transporter. The second cluster (amitriptyline, doxepin and imipramine) included antidepressants with high affinity for all receptors investigated. The third cluster (maprotiline, nortriptyline, mianserin and mirtazapine) included antidepressants with high affinity for the NE transporter, H₁ receptor and 5HT_{2C} receptor. The fourth cluster (trazodone, nefazodone, reboxetine and bupropion) was identified as group with no specific similarities.

Conclusions

The use of the receptor occupancy theory combined with HCA, PCA and radar plots is a useful method to visualize (a)symmetry in binding profiles of antidepressants. It could be a helpful tool in evidence-based practice, selecting the right antidepressant for the right patient, and may be used in pharmacovigilance as a prediction model for adverse effects of novel drugs entering the market.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(5):79-85

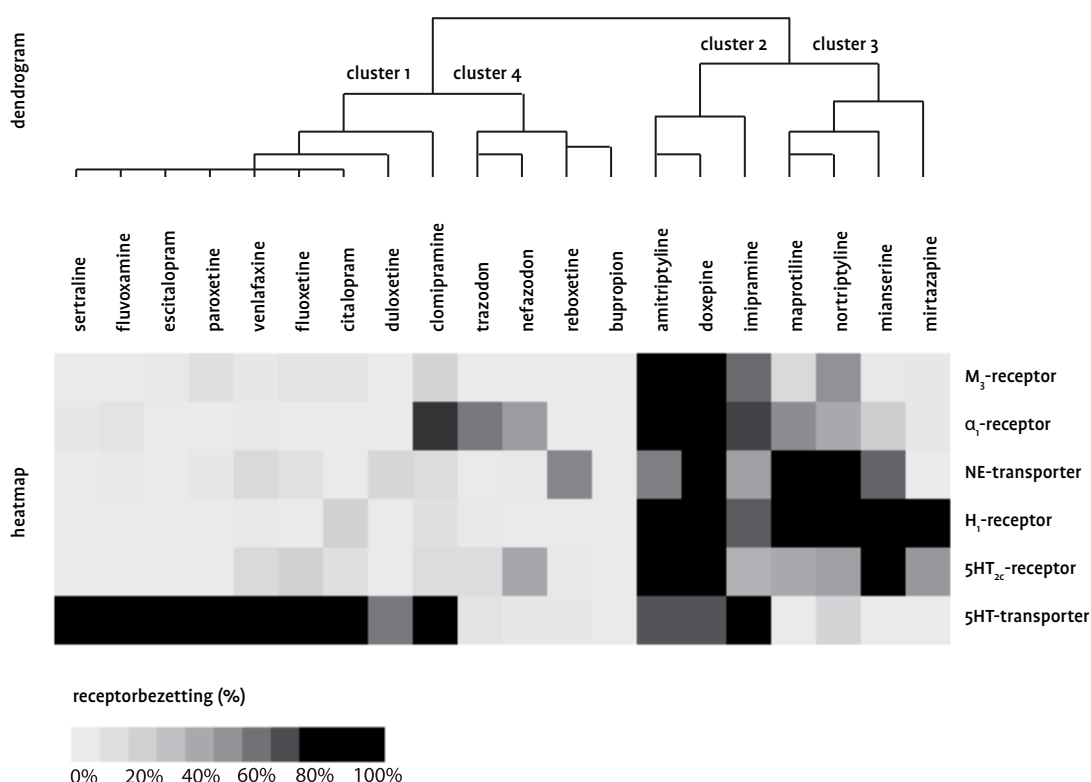
Dit artikel is een ingekorte vertaling van: Derijks HJ, Heerdink ER, Janknegt R, de Koning GH, Olivier B, Loonen AJ, Egberts AC. Visualizing pharmacological activities of antidepressants: a novel approach. Open Pharmacol J 2008;2:54-62.

Figuur 1

Hiërarchische clusteranalyse: dendrogram en *heatmap*

Hiërarchische clusteranalyse is een statistische techniek om een groep onderzoeksubjecten (in casu: antidepressiva) te classificeren op basis van overeenkomstige kenmerken (in casu: affiniteit voor verschillende farmacologische aangrijpingspunten). De verwantschap tussen antidepressiva wordt weergegeven door een boomstructuur (dendrogram). De lengte van de verticale lijnen tussen een paar geneesmiddelen binnen het dendrogram geeft het verschil tussen twee geneesmiddelen weer en is omgekeerd evenredig aan de homologie tussen dit paar geneesmiddelen.

In het dendrogram is een *heatmap* geïntegreerd. Dit is een grafische weergave van de receptorbezetting van de antidepressiva voor hun farmacologische aangrijpingspunten door een spectrum van kleuren variërend van lichtgrijs (0% bezetting) tot zwart (100% bezetting). Een kolom in de *heatmap* kan geïnterpreteerd worden als een 'farmacologische barcode' voor een antidepressivum. Er zijn vier clusters antidepressiva met overeenkomstige bindingsprofielen (farmacologische barcodes) te onderscheiden.



waarop ze interfereren met serotonerge en noradrenerge neurotransmittersystemen. Een veelgebruikte classificatie is een indeling in zes categorieën:

- tricyclische antidepressiva (TCA's);
- selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's);
- serotonine- en norepinefrineheropnameremmers (SNRI's);
- serotonine-2-antagonistenheropnameremmers (SARI's);
- noradrenerge en specifiek serotonerge antidepressiva (NaSSA's);
- dopamineheropnameremmers (DRI's).

Vanuit een farmacologische invalshoek is deze indeling verwarrend. Clomipramine is bijvoorbeeld geclassificeerd als een TCA, maar vertoont farmacologisch veel overeenkomsten met SSRI's. De gangbare classificatie houdt geen rekening met deze farmacologische verwantschap. Daarnaast is geen rekening gehouden met het feit dat antidepressiva verschillen in affiniteit voor andere recepto-

ren en transporters dan alleen de serotoninetransporter en de norepinefrinetransporter.

Een farmacologische classificatie waarin antidepressiva zijn ingedeeld op basis van hun affiniteit voor de belangrijkste receptoren en transporters, kan waardevol zijn bij de beoordeling van antidepressiva en het beter begrijpen van hun bijwerkingenprofiel. Bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen worden bijvoorbeeld vaak ontdekt na de marktintroductie. Een farmacologisch profiel kan in potentie een groot aantal bijwerkingen voorspellen voordat de middelen op de markt komen. Verder kan een farmacologisch profiel behulpzaam zijn bij het switchen tussen antidepressiva wegens bijwerkingen. Wanneer het ene middel niet goed wordt verdragen, ligt het voor de hand een middel te kiezen met een geheel ander farmacologisch profiel. Tot slot kunnen farmacologische profielen in de farmacovigilantie gebruikt worden om mechanismen achter

onverklaarbare bijwerkingen te ontrafelen. Wij hebben daarom een model ontwikkeld waarin antidepressiva zijn ingedeeld op basis van farmacologische affiniteit voor de belangrijkste receptoren en transporters.

Methoden

Receptorbezettingsmodel

Binding van een antidepressivum aan de receptor/transporter is gekwantificeerd door de receptor/transporterbezetting (hierna: receptorbezetting) te berekenen voor de serotoninetransporter (5HT-transporter), de norepinefrinetransporter (NE-transporter), de muscarine-3-receptor (M_3 -receptor), de histamine-1-receptor (H_1 -receptor), de alfa-1-receptor (α_1 -receptor) en de serotonine-2C-receptor (5HT_{2c}-receptor). De 5HT-transporter en de NE-transporter zijn primair verantwoordelijk voor de toename van monoamines in de hersenen en worden geacht een belangrijke rol te vervullen in de therapeutische werking. De M_3 -receptor, de H_1 -receptor, de α_1 -receptor en de 5HT_{2c}-receptor worden vooral gerelateerd aan de type-A-bijwerkingen van antidepressiva. De receptorbezetting (Φ) geeft de mate van binding tussen een geneesmiddel en de receptor weer bij steady-stateplasmaconcentraties en is een percentage tussen 0 en 100. De receptorbezetting is berekend aan de hand van de vrije concentratie rondom de receptor (C_v) en de bindingsconstante (K_i) met behulp van de volgende vergelijking:

$$\Phi = [C_v / (K_i + C_v)] \cdot 100\%$$

Bij de berekening van de receptorbezetting is de aanname gedaan dat de vrije concentratie rondom de receptor (C_v) gelijk is aan de gemiddelde vrije steady-stateplasmaconcentratie. Deze werd geschat door het gemiddelde te nemen van de onderkant ($C_{\min}$) en bovenkant ($C_{\max}$) van het therapeutische venster en dit getal te vermenigvuldigen met de vrije fractie (f_v). $C_{\max}$, $C_{\min}$ en f_v zijn opgezocht in lijsten met referentiewaarden voor *therapeutic drug monitoring* (TDM) van twee Nederlandse ziekenhuizen [8, 9] of, indien onbekend, berekend door de vrije plasmaconcentratie (f_v) te vermenigvuldigen met de biologische beschikbaarheid (F) en de geneesmiddelendosis (D_o) en dit getal te delen door het product van het verdelingsvolume (V_d), de eliminatieconstante (k) en het doseerinterval (τ):

$$C_v = (f_v \cdot F \cdot D_o) / (V_d \cdot k \cdot \tau)$$

K_i 's zijn verkregen uit de Psychoactive Drug Screening Program K_i -database [10] en uit de literatuur [7, 11-40].

Analyse

Hiërarchische clusteranalyse (HCA) en *principal component analysis*

(PCA) zijn gebruikt om clusters van antidepressiva met een gelijksoortig bindingsprofiel te identificeren [41]. Daarnaast zijn de bindingsprofielen gevisualiseerd met een *heatmap* en radarplots. HCA en PCA zijn uitgevoerd met SPSS versie 12.0. De *heatmap* is geproduceerd met Heatmap Builder versie 1.0. Radargrafieken zijn geconstrueerd in Microsoft Excel 2003.

Resultaten

Bindingsconstanten en receptorbezettingen van twintig antidepressiva voor zes verschillende receptoren/transporters (5HT-transporter, NE-transporter, M_3 -receptor, H_1 -receptor, α_1 -receptor en 5HT_{2c}-receptor) zijn samengevat in respectievelijk bijlage A en bijlage B (te raadplegen in de digitale versie van dit artikel op www.pw.nl). Op basis van HCA (figuur 1), PCA (figuur 2) en radargrafieken (bijlage C; te raadplegen in de digitale versie van dit artikel op www.pw.nl) kunnen vier clusters antidepressiva worden onderscheiden met een soortgelijk bindingsprofiel.

Cluster 1 omvat antidepressiva die allemaal specifieke affiniteit hebben voor de 5HT-transporter: sertraline, fluvoxamine, escitalopram, paroxetine, venlafaxine, fluoxetine, citalopram, duloxetine en clomipramine. Antidepressiva in cluster 2 hebben een hoge affiniteit gemeen voor alle onderzochte transporters/receptoren: imipramine, amitriptyline en doxepine. Cluster-3-antidepressiva – maprotiline, nortriptyline, mianserine en mirtazapine – hebben een overeenkomstig hoge bindingsaffiniteit voor de NE-transporter, de H_1 -receptor en de 5HT_{2c}-receptor. Behalve mirtazapine hebben de antidepressiva binnen dit cluster ook een hoge affiniteit voor de α_1 -receptor. De antidepressiva in cluster 4 zijn te beschouwen als een restgroep zonder overeenkomsten binnen of buiten de cluster: trazodon, nefazodon (van de markt gehaald in 2003), reboxetine (in Nederland niet beschikbaar) en bupropion.

Beschouwing

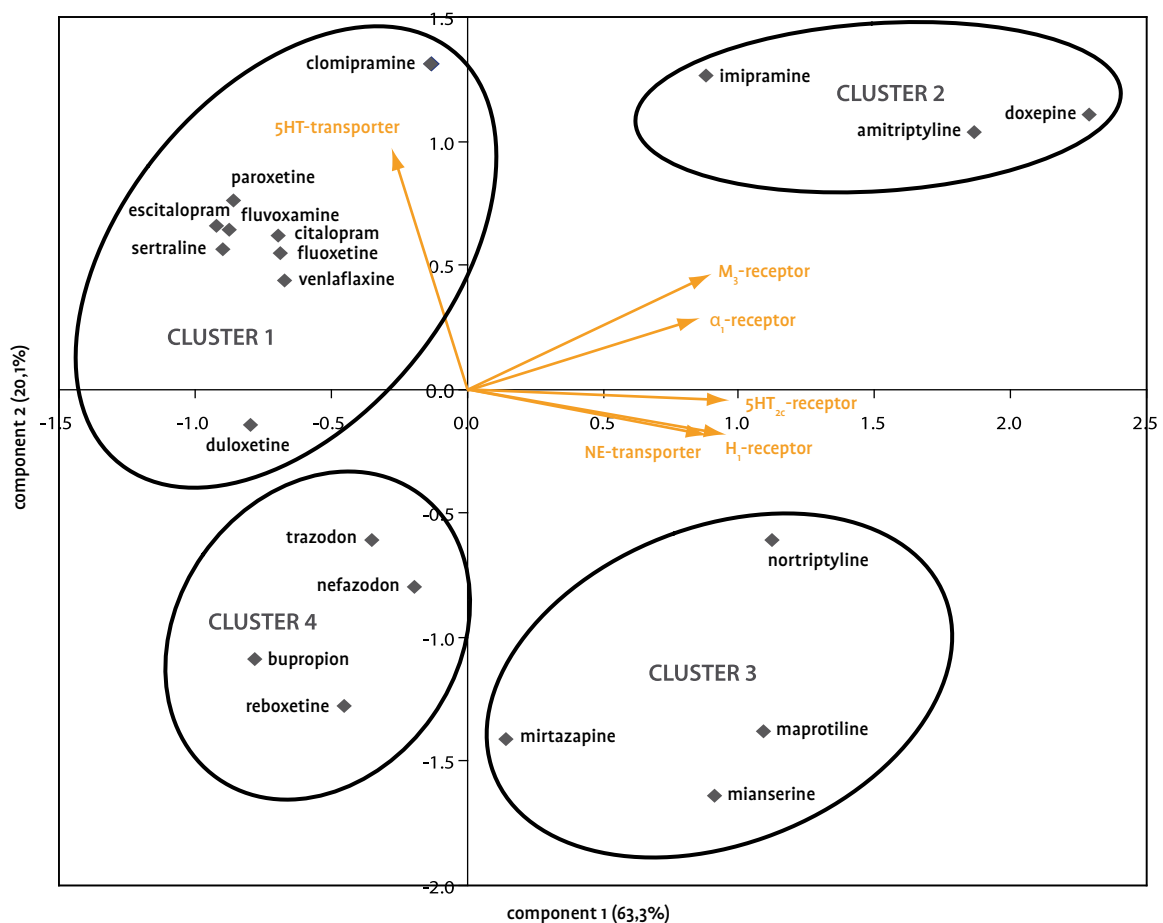
Wij hebben een model ontwikkeld waarin antidepressiva zijn ingedeeld op basis van affiniteit voor de belangrijkste receptoren en transporters om een beter inzicht te krijgen in het farmacologische profiel van antidepressiva. Daarbij is de receptorbezettingstheorie gecombineerd met statistische technieken als PCA en HCA en niet-statistische visualisatie aan de hand van radargrafieken. Dit leverde een farmacologische indeling van antidepressiva op in vier clusters.

Dit model is gebaseerd op een aantal aannamen en beperkingen. Op de eerste plaats houdt het model bij de berekening van de receptorbezetting geen rekening met passage door de bloed-hersenbarrière. Antidepressiva zijn echter lipofiele geneesmiddelen, zodat de passage van de bloed-hersenbarrière relatief makkelijk en snel verloopt. Op de tweede plaats is het fysiologische effect van een geneesmiddel afhankelijk van de receptorbezetting, maar ook van de mate waarin dit geneesmiddel in staat is de receptor te activeren

Figuur 2

Principal component analysis: score plot en loading plot

Principal component analysis (PCA) is een statistische techniek om, via een andere methode dan hiërarchische clusteranalyse, antidepressiva in te delen in clusters op basis van hun farmacologische profiel. PCA is een statistische datareductietechniek waarbij de receptorbezetting voor meerdere receptoren en transporters wordt teruggebracht naar minder dimensies (de twee *principal components*). Deze dimensies bestaan uit een lineaire vergelijking van receptorbezettingen voor verschillende transporters/receptoren en deze zijn dusdanig geformuleerd dat ze zo een groot mogelijke variantie (die ontstaat als gevolg van datareductie) binnen het model kunnen verklaren. Het grootste gedeelte van de variantie (63,3%) kan worden verklaard met component 1 (horizontale as) die sterk gecorreleerd is met binding aan de NE-transporter, de M_3 -receptor, de H_1 -receptor, de α_1 -receptor en 5HT_{2C}-receptor. Component 2 (verticale as) verklaart 20,1% van de variantie in het model en is sterk gecorreleerd met binding aan de 5HT-transporter. De bijdrage van iedere receptor als een functie van de *principal components* wordt weergegeven door middel van vectoren (*loading plot*). De *score plot* geeft de receptorbezettingsgegevens van de antidepressiva als functie van de *principal components* weer. Antidepressiva die in de *score plot* dicht bij elkaar liggen hebben een soortgelijk farmacologisch profiel en antidepressiva die in de *score plot* ver van elkaar afliggen hebben een verschillend farmacologisch profiel. Er zijn vier clusters antidepressiva met overeenkomstige bindingsprofielen te onderscheiden.



(intrinsieke activiteit). In het model hebben we aangenomen dat alle antidepressiva volle agonisten of volle antagonist zijn. Op de derde plaats wordt in het model geen rekening gehouden met het bestaan van een receptorreserve. De receptorreserve is die fractie receptoren die niet nodig is om een maximaal effect te bereiken. Op de vierde plaats leidt langdurig antidepressivagebruik tot downregulatie van een aantal receptoren. Dit betekent dat de respons van antidepressiva bij dezelfde receptorbezetting in de loop van de tijd

verandert omdat het aantal receptoren veranderd is. Ten vijfde hebben bepaalde antidepressiva actieve metabolieten met een ander farmacologisch profiel dan de moederstof. De bindingsconstanten van de metabolieten zijn echter minder goed gedocumenteerd dan die van de moederstof. Daarom was het niet mogelijk de metabolieten mee te nemen in het model. De effecten van metabolieten op centrale monoamines zijn samengevat in tabel 1, om hierin een beter inzicht te krijgen [11, 12, 14-18, 20, 23, 24, 27, 29, 30, 42-44].

Tabel 1

Effecten van metabolieten van antidepressiva op monoamines

Antidepressivum	$t_{1/2}$ (uren)	Metabool	$t_{1/2}$ (uren)	Activiteit
Amitriptyline	12-25	nortriptyline	22-88	Amitriptyline is een sterke remmer van de 5HT- en de NE-transporter. Nortriptyline is vooral een sterke remmer van de NE-transporter. Nortriptyline heeft een langere halfwaardetijd dan amitriptyline en draagt voor een belangrijk deel bij aan de werking van amitriptyline.
Bupropion	15-22	hydroxybupropion	20	Bupropion is een zwakke remmer van de dopaminetransporter en hydroxybupropion is een zwakke remmer van de NE-transporter. Het werkingsmechanisme van bupropion is nog niet volledig opgehelderd, maar aangenomen wordt dat de dopaminerge en de noradrenerge aangrijpingspunten een prominente rol spelen. Op basis van dieronderzoeken wordt geconcludeerd dat de hydroxymetabool een belangrijke rol speelt bij de werking van bupropion.
Clomipramine	21	<i>N</i> -desmethyldomipramine	36	Clomipramine is een sterke remmer van de 5HT-transporter en is daarnaast in vergelijking met de andere tricyclische antidepressiva het meest selectief. Desmethyldomipramine is een sterke remmer van de NE-transporter. Desmethyldomipramine heeft een langere halfwaardetijd dan clomipramine en draagt voor een belangrijk deel bij aan de werking van clomipramine.
Fluoxetine	1-3 dagen	<i>N</i> -desmethyfluoxetine (norfluoxetine)	7-15 dagen	Fluoxetine is een sterke remmer van de 5HT-transporter, maar heeft ook een zwakke affiniteit voor de NE-transporter. <i>N</i> -desmethyfluoxetine is ook een sterke remmer van de 5HT-transporter en selectiever dan norfluoxetine. <i>N</i> -desmethylnorfluoxetine heeft een extreem langere halfwaardetijd dan fluoxetine en speelt daarom een belangrijke rol bij de werking van fluoxetine.
Imipramine	24	<i>N</i> -desmethylimipramine (desipramine)	21	Imipramine en <i>N</i> -desmethylimipramine zijn allebei sterke remmers van de 5HT-transporter en de NE-transporter. Imipramine is selectiever voor de 5HT-transporter en <i>N</i> -desmethylimipramine is selectiever voor de NE-transporter.
Sertraline	24	<i>N</i> -desmethylertraline	64-104	Sertraline is een sterke remmer van de 5HT-transporter. <i>N</i> -desmethylimipramine is een zwakkere remmer van de 5HT-transporter, maar heeft een langere halfwaardetijd en speelt daardoor een belangrijke rol bij de werking van sertraline.
Venlafaxine	5	<i>O</i> -desmethylvenlafaxine	11	Venlafaxine en <i>O</i> -desmethylvenlafaxine zijn allebei remmers van de 5HT-transporter en de NE-transporter. <i>O</i> -desmethylvenlafaxine heeft een langere halfwaardetijd dan venlafaxine en speelt daardoor een belangrijke rol bij de werking van venlafaxine.

5HT-transporter: serotoninetransporter; NE-transporter: norepinefrinetransporter

Op de zesde plaats beperkt het model zich tot de meest relevant geachte aangrijpingspunten van antidepressiva. Sensitiviteitsanalyse waarbij andere aangrijpingspunten [zoals de serotonine-2a-receptor (5HT_{2a}-receptor) en de dopaminetransporter (D-transporter)] zijn meegenomen in de analyse, leidde echter niet tot een andere classificatie van antidepressiva.

Het gebruik van multivariate technieken om groepen van geneesmiddelen met een soortgelijk bindingsprofiel te identificeren heeft eerder zijn waarde bewezen bij het indelen van parkinsonmiddelen op basis van het receptorprofiel [45]. De bindingsaffiniteit in dit

onderzoek werd echter uitgedrukt in de inhibitieconstante (K_i). Farmacodynamische modellen gaan vaak uit van K_i -gegevens die zijn verkregen uit in-vitro-onderzoeken. Een beperking van deze benadering is dat in-vitrogegevens niet altijd een goede afspiegeling geven van de eigenschappen van antidepressiva in vivo. Een honderdvoudig verschil in receptorconcentraties tussen verschillende antidepressiva is niet ongebruikelijk. Wij hebben de receptorbezetting berekend om juist rekening te houden met het verschil in receptorconcentraties bij steady-statecondities. Het gebruik van receptorbezettingen heeft in meerdere onderzoeken zijn waarde

bewezen bij het voorspellen van farmacologische effecten van geneesmiddelen met eenzelfde werkingsmechanisme [46-48]. Een belangrijke vraag is of met deze nieuwe farmacologische classificatie het bijwerkingenprofiel van antidepressiva beter te verklaren of te voorspellen is dan met de klassieke classificatie. Bijwerkingen kunnen worden onderscheiden in type A en type B. Type-A-bijwerkingen zijn rechtstreeks en hoofdzakelijk het gevolg van de farmacologische eigenschappen van een stof, zoals droge mond vanwege anticholinerge effecten. Type-B-bijwerkingen zijn terug te voeren op het fenomeen dat een geneesmiddel goed wordt verdragen door een meerderheid van de patiënten, maar in een zeldzaam geval een bijwerking veroorzaakt doordat de patiënt op een of andere manier overgevoelig is voor het geneesmiddel [8]. Het ligt in de lijn der verwachtingen dat type-A-bijwerkingenprofielen van antidepressiva, geassocieerd volgens de farmacologische classificatie, meer op elkaar lijken dan type-B-bijwerkingenprofielen van antidepressiva, geassocieerd volgens de klassieke classificatie. Dit onderscheid wordt niet verwacht bij type-B-bijwerkingen, omdat deze bijwerkingen niet te verklaren zijn op basis van een farmacologisch mechanisme. In een vervolgonderzoek hebben we de farmacologische classificatie van antidepressiva geëvalueerd aan de hand van een analyse van type-A- en type-B-bijwerkingen en vergeleken met de klassieke classificatie van antidepressiva [49]. Type-A-bijwerkingenprofielen van antidepressiva, geassocieerd volgens de farmacologische classificatie, leken meer op elkaar dan type-B-bijwerkingenprofielen van antidepressiva, geassocieerd volgens de klassieke classificatie. Voor type-B-bijwerkingen konden aan de hand van de resultaten, zoals verwacht, geen duidelijke conclusies worden getrokken.

Samengevat kan worden gesteld, dat de farmacologische classificatie van antidepressiva zoals die hier is gepresenteerd, behulpzaam kan zijn bij verklaren en voorspellen van type-A-bijwerkingen. Er is behoefte het model te evalueren voor toepassing in de (klinische) praktijk; zoals het gebruik van de farmacologische classificatie bij switchen tussen antidepressiva. Toepassing van dit model op andere geneesmiddelen groepen, zoals antipsychotica, is wenselijk en helpt ons een beter inzicht te krijgen in de farmacologie van ons geneesmiddelenarsenaal.

De auteurs willen S.V. Belitser van het Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences bedanken voor de inbreng van haar statistische kennis. Daarnaast is bijzondere dank verschuldigd aan prof. dr. C. Neef voor zijn waardevolle commentaren op het farmacokinetische deel van het gepresenteerde model.

LITERATUUR

- 1 Reid IC, Stewart CA. How antidepressants work: new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2001;178:299-303.
- 2 Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001;57:161-78.

- 3 Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58(1):19-36.
- 4 Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001;178:129-44.
- 5 Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132(9):743-56.
- 6 Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 2:10-2.
- 7 Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(suppl 1):25-18S.
- 8 Uges DRA. List of determinations for clinical toxicology and therapeutic drug monitoring. 12de ed. Groningen: Laboratory for Clinical and Forensic Toxicology and for Drug analysis. Department of Pharmacy. University Medical Centre Groningen; 2006.
- 9 Bos JM, Wilhelm AJ, Swart EL, et al. Applied pharmacokinetics. Amsterdam: Department Clinical Pharmacology and Pharmacy. Amsterdam: Free University Medical Centre; 1997.
- 10 PDSP-database. <http://pdsp.med.unc.edu/indexR.html>.
- 11 Palvimäki EP, Roth BL, Majasuo H, et al. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;126(3):234-40.
- 12 Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacol* 1994;114(4):559-65.
- 13 Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin₂, muscarinic, histamine H₁, and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res* 1999;37(1):107-22.
- 14 Stanton T, Bolden-Watson C, Cusack B, et al. Antagonism of the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in CHO-K1 cells by antidepressants and antihistaminics. *Biochem Pharmacol* 1993;45(11):2352-4.
- 15 Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, et al. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283(3):1305-22.
- 16 Kanba S, Richelson E. Histamine H₁ receptors in human brain labelled with [³H]doxepin. *Brain Res* 1984;304(1):1-7.
- 17 Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, et al. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997;340(2-3):249-58.
- 18 Vaishnavi SN, Nemeroff CB, Plott SJ, et al. Milnacipran: a comparative analysis of human monoamine uptake and transporter binding. *Biol Psychiatry* 2004;55(3):320-2.
- 19 Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: I. Receptor binding, electrophysiological, and neurochemical profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(2):565-80.
- 20 Toll L, Berzetei-Gurske IP, Polgar WE, et al. Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications. *NIDA Res Monogr* 1998;178:440-66.
- 21 Booth RG, Moniri NH, Bakker RA, et al. A novel phenylaminotetralin radioligand reveals a subpopulation of histamine H(1) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302(1):328-36.
- 22 Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):57-73.
- 23 Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(5):699-711.

- 24 Paczkowski FA, Bryan-Lluka LJ, Porzgen P, et al. Comparison of the pharmacological properties of cloned rat, human, and bovine norepinephrine transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290(2):761-7.
- 25 Owens JM, Knight DL, Nemeroff CB. [Second generation SSRIS: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine]. *Encephale* 2002;28(4):350-5.
- 26 Millan MJ, Newman-Tancredi A, Audinot V, et al. Agonist and antagonist actions of yohimbine as compared to fluparoxan at alpha(2)-adrenergic receptors (AR)s, serotonin (5-HT)(1A), 5-HT(1B), 5-HT(1D) and dopamine D(2) and D(3) receptors. Significance for the modulation of frontocortical monoaminergic transmission and depressive states. *Synapse* 2000;35(2):79-95.
- 27 Bonhaus DW, Weinhardt KK, Taylor M, et al. RS-102221: a novel high affinity and selective, 5-HT_{2C} receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1997;36(4-5):621-9.
- 28 Knight AR, Misra A, Quirk K, et al. Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;370(2):114-23.
- 29 Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19(4):467-89.
- 30 Koch S, Hemrick-Luecke SK, Thompson LK, et al. Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats. *Neuropharmacology* 2003;45(7):935-44.
- 31 Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol* 2001;25(6):871-80.
- 32 Kuo F, Gillespie TA, Kulanthaivel P, et al. Synthesis and biological activity of some known and putative duloxetine metabolites. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14(13):3481-6.
- 33 Bonhaus DW, Bach C, DeSouza A, et al. The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine_{2B} (5-HT_{2B}) receptor gene products: comparison with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Br J Pharmacol* 1995;115(4):622-8.
- 34 Fernandez J, Alonso JM, Andres JI, et al. Discovery of new tetracyclic tetrahydrofuran derivatives as potential broad-spectrum psychotropic agents. *J Med Chem* 2005 24;48(6):1709-12.
- 35 Cussac D, Newman-Tancredi A, Quentric Y, et al. Characterization of phospholipase C activity at h5-HT_{2C} compared with h5-HT_{2B} receptors: influence of novel ligands upon membrane-bound levels of [3H]phosphatidylinositols. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;365(3):242-52.
- 36 Wainscott DB, Sasso DA, Kursar JD, et al. [3H]Rauwolscine: an antagonist radioligand for the cloned human 5-hydroxytryptamine_{2B} (5-HT_{2B}) receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998;357(1):17-24.
- 37 Grandy DK, Marchionni MA, Makam H, et al. Cloning of the cDNA and gene for a human D₂ dopamine receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(24):9762-6.
- 38 de Boer TH, Maura G, Raiteri M, de Vos CJ, et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology* 1988;27(4):399-408.
- 39 Wikstrom HV, Mensonides-Harsema MM, Cremers TI, et al. Synthesis and pharmacological testing of 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-6-methoxy-2-methylbenzo[c,f]pyrazino[1,2-a]azepin and its enantiomers in comparison with the two antidepressants mianserin and mirtazapine. *J Med Chem* 2002;45(15):3280-5.
- 40 Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev* 2001;7(1):25-47.
- 41 Krzanowski WJ. Principles of multivariate analysis. *Oxford Statistical Sci Series* 2000;22:1-586.
- 42 Ghoneim OM, Legere JA, Golbraikh A, et al. Novel ligands for the human H₁-receptor: synthesis, pharmacology, and comparative molecular field analysis studies of 2-dimethylamino-5-(6)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes. *Bioorg Med Chem* 2006;14(19):6640-58.
- 43 Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, et al. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317(7151):119-20.
- 44 Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, et al. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986;35(24):4493-7.
- 45 Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(2):791-804.
- 46 Ito K, Ohtani H, Sawada Y. Assessment of alpha₁-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia based on the receptor occupancy theory. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(4):394-403.
- 47 Yamada Y, Takayanagi R, Tsuchiya K, et al. Assessment of systemic adverse reactions induced by ophthalmic beta-adrenergic receptor antagonists. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17(3):235-48.
- 48 Sawada Y, Yamada Y, Iga T. [Quantitative evaluation of pharmacological effects and adverse effects based on receptor occupancy theory]. *Yakugaku Zasshi* 1997;117(2):65-90.
- 49 Derijks HJ. Influence of antidepressants on glucose homeostasis. *Utrecht: Utrecht University*; 2009.

Bijlage A

Farmacokinetische parameters en inhibitieconstanten

Antidepressivum	Farmacokinetische parameters			K_i (nmol/l)					
	C_{ss} (nmol/l)	f_v (%)	C_v (nmol/l)	Serotonine-transporter	Norepinefrine-transporter	Serotonine-2C-receptor	Muscarine-3-receptor	Alfa-1-receptor	Histamine-1-receptor
Amitriptyline	450,61	10,00	45,06	22,71	46,46	4,30 ^a	25,90	14,20	0,81
Bupropion	546,71	13,00	71,07	9550,00	10000,00	10000,00 ^b	10000,00	4200,00	10000,00
Citalopram	385,33	20,00	77,07	5,40	7089,00	617,00	1430,00 ^c	5600,00	283,00 ^a
Clomipramine	284,66	2,00	5,69	0,21	45,85	43,30	34,00 ^{a,d}	3,20	47,00 ^a
Doxepine	554,15	25,00	138,54	68,00	29,50	8,80 ^a	52,00	23,50	0,27
Duloxetine	39,53	4,00	1,58	1,23	8,72	916,00	3000,00 ^c	8300,00	2300,00
Escitalopram	132,85	20,00	26,57	1,80	7177,00	2531,00 ^a	1242,00 ^c	3870,00	1973,00
Fluoxetine	867,55	5,50	47,72	5,92	600,00	194,00	1000,00	2775,00	2683,00
Fluvoxamine	345,30	23,00	79,42	6,22	2307,00	6245,00 ^a	10000,00 ^c	1288,00	10000,00
Imipramine	347,72	15,00	52,16	8,37	83,00	94,00 ^a	60,00	32,00	26,50
Maprotiline	766,04	10,00	76,60	5800,00	11,10	122,00 ^a	600,00 ^d	90,00	0,79
Mianserine	149,60	10,00	14,96	4000,00	11,10	3,56	501,00 ^a	58,10 ^a	1,03
Mirtazapine	226,07	15,00	33,91	10000,00	4600,00	39,00	800,00 ^c	676,30 ^a	1,60
Nefazodon	1776,90	1,00	17,77	403,00	564,00	26,00 ^b	10000,00 ^c	26,75	10000,00
Nortriptyline	375,25	8,00	30,02	129,40	7,39	41,00 ^b	50,00	55,00	7,35
Paroxetine	129,02	5,00	6,45	0,29	130,80	10000,00	80,00	2779,00	10000,00
Reboxetine	415,65	3,00	12,47	273,50	13,40	457,00	3900,00 ^{a,c}	10000,00	1400,00
Sertraline	510,65	2,00	10,21	1,36	884,00	1649,00 ^a	1300,00	201,00	10000,00
Trazodon	342,89	8,00	27,43	367,00	10000,00	208,40 ^b	10000,00	27,00	1100,00
Venlafaxine	477,86	73,00	348,84	63,90	2448,00	2004,00 ^a	10000,00	10000,00	10000,00

C_{ss} : gemiddelde steady-stateplasmaconcentratie; C_v = gemiddelde vrije plasmaconcentratie; f_v = vrije fractie; K_i : bindingsconstante

^a Geen K_i op basis van een experiment met humane receptoren beschikbaar; K_i gebruikt van een experiment met dierlijke receptoren.

^b Geen K_i op basis van een experiment met de 5HT_{2C}-receptor beschikbaar; K_i gebruikt van een experiment met de 5HT-receptor.

^c Geen K_i op basis van een experiment met de M₃-receptor beschikbaar; K_i gebruikt van een experiment met de M₁-receptor.

^d Geen K_i op basis van een experiment met de M₃-receptor beschikbaar; K_i gebruikt van een experiment met de M-receptor.

Bijlage B

Receptorbezetting bij gemiddelde steady-stateplasmaconcentraties

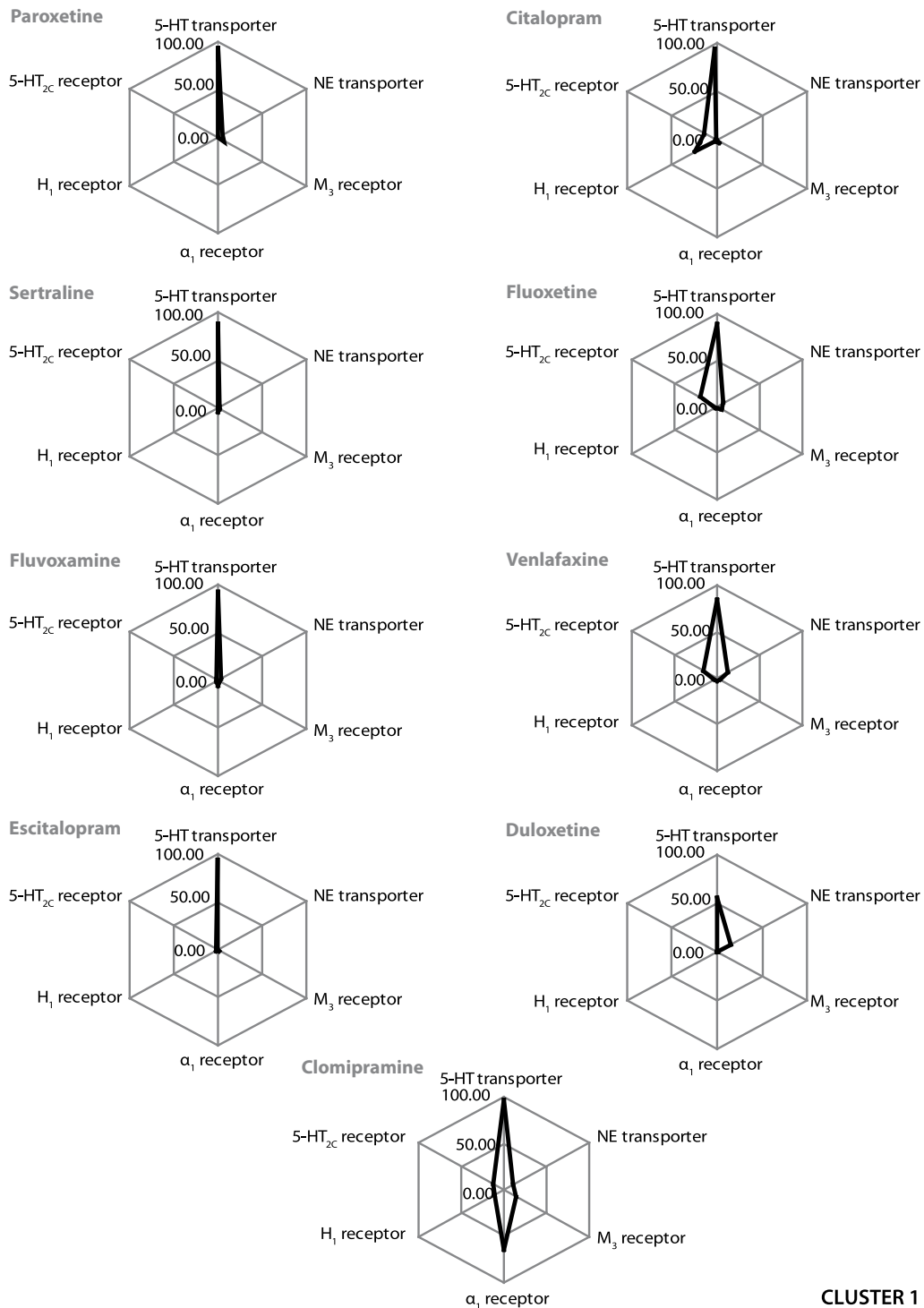
Antidepressivum	Receptorbezetting (%)					
	Serotonine-transporter	Norepinefrine-transporter	Serotonine-2C-receptor	Muscarine-3-receptor	Alfa-1-receptor	Histamine-1-receptor
Amitriptyline	66,49	49,24	91,29	63,50	76,04	98,23
Bupropion	0,74	0,71	0,71	0,71	1,66	0,71
Citalopram	93,45	1,08	11,10	5,11	1,36	21,40
Clomipramine	96,44	11,05	11,62	14,34	64,02	10,80
Doxepine	67,08	82,44	94,03	72,71	85,50	99,81
Duloxetine	56,25	15,35	0,17	0,05	0,02	0,07
Escitalopram	93,66	0,37	1,04	2,09	0,68	1,33
Fluoxetine	88,96	7,37	19,74	4,55	1,69	1,75
Fluvoxamine	92,74	3,33	1,35	0,79	5,81	0,79
Imipramine	86,17	38,59	35,69	46,50	61,98	66,31
Maprotiline	1,30	87,34	38,57	11,32	45,98	98,98
Mianserine	0,37	57,41	80,78	2,90	20,48	93,56
Mirtazapine	0,34	0,73	46,51	4,07	4,77	95,49
Nefazodon	4,22	3,05	40,60	0,18	39,91	0,18
Nortriptyline	18,83	80,25	42,27	37,52	35,31	80,33
Paroxetine	95,70	4,70	0,06	7,46	0,23	0,06
Reboxetine	4,36	48,20	2,66	0,32	0,12	0,88
Sertraline	88,25	1,14	0,62	0,78	4,84	0,10
Trazodon	6,95	0,27	11,63	0,27	50,40	2,43
Venlafaxine	84,52	12,47	14,83	3,37	3,37	3,37

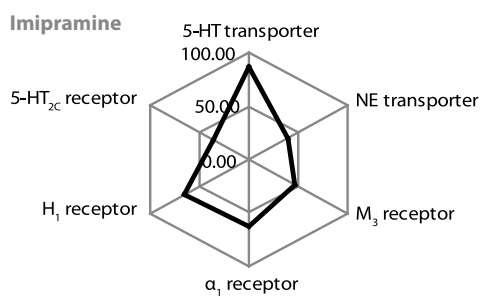
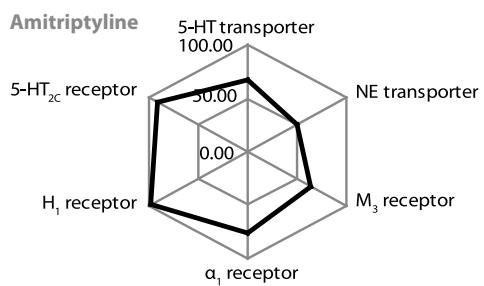
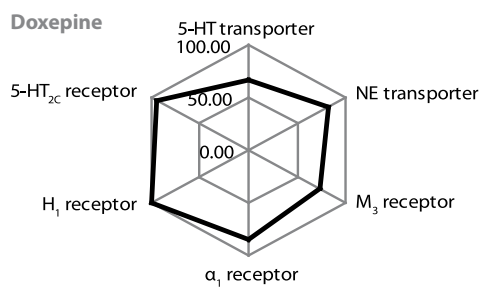
Alle antidepressiva zijn agonisten van de serotoninetransporter en de norepinefrinetransporter en antagonisten van de serotonine-2C-receptor, de muscarine-3-receptor, de alfa-1-receptor en de histamine-1-receptor. Een uitzondering is fluoxetine; die is een antagonist van de serotonine-2C-receptor.

Bijlage C

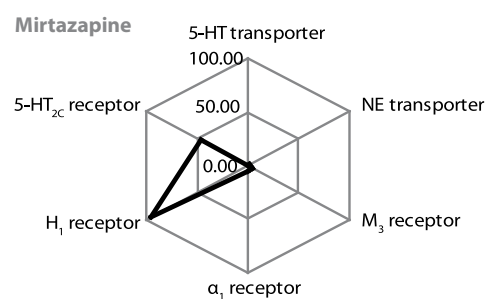
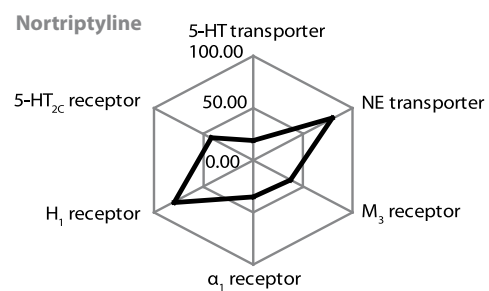
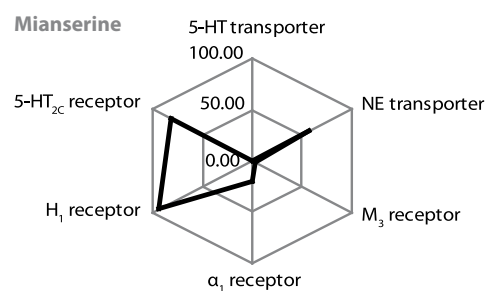
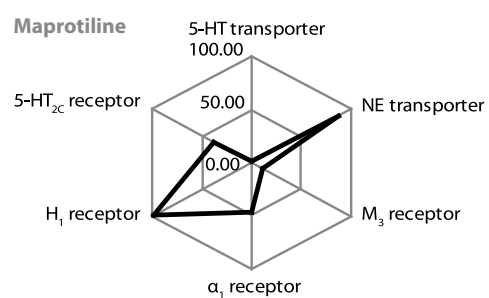
Radargrafieken

Een radargrafiek is een figuur waarin de receptorbezetting ten opzichte van een centraal punt is uitgezet langs zes assen (twee transporters en vier receptoren). Hoe groter de afstand vanaf het centrale punt hoe groter de receptorbezetting. Door de coördinaten op de assen (de receptorbezettingen voor de twee transporters en de vier receptoren) met elkaar te verbinden ontstaat een figuur met een specifieke vorm (donkerzwarte lijn). Als de figuren van twee verschillende antidepressiva op elkaar lijken hebben ze een soortgelijk farmacologisch profiel. Er zijn vier clusters antidepressiva met overeenkomstige bindingsprofielen te onderscheiden.



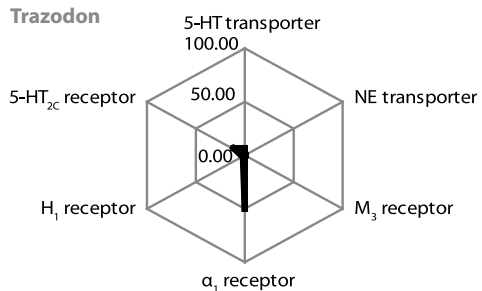


CLUSTER 2

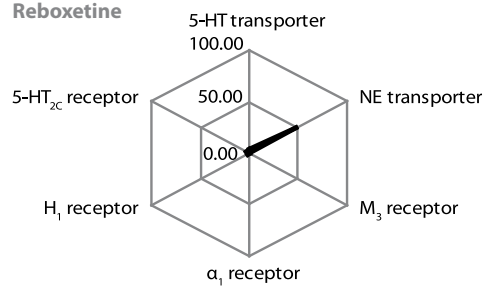


CLUSTER 3

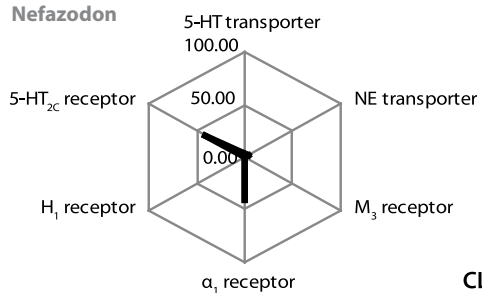
Trazodon



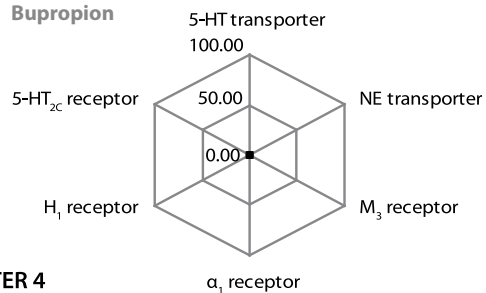
Reboxetine



Nefazodon



Bupropion



CLUSTER 4