

Genetische variaties in 5HT<sub>2A</sub>-receptor en serotoninetransporter beïnvloeden respons op SSRI's

## Werking van antidepressiva zit in de genen

M.A. Damhof, A.J. Risselada, P.B. Goldhoorn en H. Mulder

### Kernpunten

- De genotypes HTR2A -1438 G/G, HTR2A 102 C/C, HTTLPR S/S en VNTR STin2.10/10 lijken geassocieerd met kans op bijwerkingen en therapieonderbreking bij behandeling met SSRI's.
- Resultaten van farmacogenetische associatiestudies ten aanzien van respons op SSRI's zijn te divers voor eenduidige conclusies.
- Stroomlijning van farmacogenetische studies maakt goede meta-analyses mogelijk.

**P**syhiatrische aandoeningen dragen in hoge mate bij aan de wereldwijde morbiditeit en mortaliteit. De World Health Organization voorspelt op haar website dat in 2020 het ziektebeeld ernstige depressie op een tweede plaats zal staan, achter ischemische hartziekten. Het is dan ook niet verwonderlijk dat antidepressiva op dit moment wereldwijd de derde meest verkochte geneesmiddelengroep vormen. Voor 80 % zijn dit de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). In effectiviteit zit er weinig verschil tussen de verschillende antidepressiva. Slechts 35-40 % bereikt na 6 tot 8 weken complete respons, gemeten op standaardschalen als de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRAS) en de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) [1].

De genetische constitutie is een van de determinanten die de interindividuele variatie in respons en mate van bijwerkingen zouden kunnen verklaren. Wereldwijd worden dan ook grote inspanningen verricht om genetische factoren die ten grondslag liggen aan de werking van antidepressiva in kaart te brengen. In dit artikel geven we een overzicht van de beschikbare literatuur aangaande farmacogenetische studies van polymorfismen in het gen van de 5HT<sub>2A</sub>-receptor (HTR2A) en het gen van de serotoninetransporter (HTT) in relatie tot de werking van SSRI's bij de behandeling van depressieve patiënten. Hierbij is met name gekeken naar de verschillen in resultaten en interpretatie hiervan in relatie tot mogelijke toepasbaarheid in de praktijk, maar ook is kritisch gekeken naar aspecten van studieontwerp en invloed van etniciteit.

### Methoden

Een uitgebreide Medline-zoekopdracht is uitgevoerd in de periode 1997-maart 2007 naar alle beschikbare publicaties ten aanzien van associaties tussen de beschreven polymorfismen van de 5HT<sub>2A</sub>-receptor en de serotoninetransporter en de respons op SSRI's. Hierbij

### Abstract

*Antidepressant efficacy is in your genes. Genetic variations in 5HT<sub>2A</sub> receptor and serotonin transporter affect response to SSRIs*  
**Objective**

This review summarises the present knowledge on associations between genetic variations of the 5HT<sub>2A</sub> receptor and serotonin transporter and the therapeutic efficacy and side effects of antidepressants, in particularly SSRIs.

### Methods

A search was performed in Medline for the period 1997-March 2007. All relevant references from selected papers were also included.

### Results

The most relevant functional polymorphism of the 5HT<sub>2A</sub> receptor is HTR2A -1438 G/A, of which the G/G genotype may be associated with SSRI-induced side effects and medication discontinuation. With regard to the serotonin transporter there are two important polymorphisms: the HTTLPR L/S and the VNTR polymorphism. Both polymorphisms (HTTLPR S/S and VNTR STin2.10/10) may be associated with SSRI-induced side effects and medication discontinuation. In relation to the therapeutic efficacy the results of available studies investigating these polymorphisms are too diverse to draw final conclusions. Positive results of small studies seem difficult to replicate and should therefore be carefully interpreted before clinical relevancy can be evaluated. We found that results of association studies may also depend on ethnic background of the population which is investigated. A possible explanation for this is the difference in prevalence of each polymorphism between ethnic populations, which makes statistical type 1 errors more likely to occur. We found a diversity in design of the association studies which makes a quality meta-analysis almost impossible. Therefore we recommend that commencing pharmacogenetic association studies should use a uniform design.

### Conclusion

More uniform pharmacogenetic association studies are needed before genetically individualized pharmacotherapy in the treatment of depression can be introduced in clinical practice.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(7):146-155

is gezocht met de volgende trefwoorden: polymorphism, 5HT<sub>2A</sub> receptor, HTR2A, HTTLPR, VNTR, serotonin transporter, SSRI, antidepressant response, depression, pharmacogenetics. Ook relevante referenties van geselecteerde publicaties zijn meegenomen in dit artikel.

## Het serotonerge systeem

De rol van het serotonerge systeem in de pathofysiologie van depressies en de behandeling met antidepressiva is veelvuldig onderzocht. De serotoninetransporter, het primaire aangrijpingspunt van de SSRI's, staat hierbij vaak in het middelpunt van de belangstelling. De serotoninetransporter is een dragereiwit met een hoge affiniteit voor serotonine. Het is gelokaliseerd in het plasmamembraan van het presynaptische neuron en medeert het verwijderen van de neurotransmitter serotonine (5-hydroxytryptamine, 5HT) uit de synapsspleet (figuur 1).

SSRI's remmen de werking van de serotoninetransporter. Dat leidt initieel tot een verhoogde beschikbaarheid van serotonine in de synapsspleet. Dit remt somatodendritische  $5HT_{1A}$ -autoreceptoren, waardoor het vuren van serotonerge neuronen wordt geremd en de toename van extracellulair 5HT wordt beperkt.

Chronische toediening van SSRI's zou uiteindelijk leiden tot desensitisatie van  $5HT_{1A}$ -autoreceptoren, waardoor de serotonerge neuronen in hun oorspronkelijke toestand kunnen terugkeren en hierdoor de extracellulaire 5HT-concentratie kan stijgen tot antidepressieve concentraties. De vertraagd intredende therapeutische werking van antidepressiva wordt hiermee theoretisch verklaard [2]. De serotoninetransporter en de  $5HT_{2A}$ -receptor spelen een belangrijke rol in de antidepressieve werking van SSRI's. Maar vele andere factoren die mogelijk ook een rol hierin spelen, zijn nog onvoldoende in kaart gebracht en worden derhalve in dit artikel buiten beschouwing gelaten.

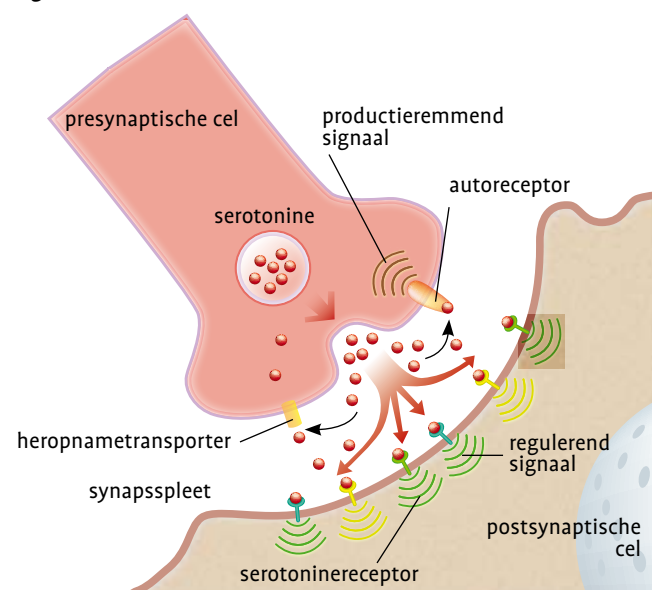
## Genetische variaties in de $5HT_{2A}$ -receptor

De postsynaptische  $5HT_{2A}$ -receptor is wijdverbreid in het menselijk lichaam. Activatie van centrale  $5HT_{2A}$ -receptoren beïnvloedt slaap, opwinding en seksueel gedrag. Stimulatie van perifere  $5HT_{2A}$ -receptoren beïnvloedt bloedplaatjesaggregatie, darmmotiliteit en tonus van glad spierweefsel. Typische bijwerkingen van SSRI's, zoals slapeloosheid, agitatie, maagdarfstoornissen en seksuele stoornissen, kunnen hiermee worden verklaard, hoewel ook  $5HT_3$ -receptoren een rol spelen in het optreden van misselijkheid [3]. Mirtazapine, een antidepressivum met een ander werkingsmechanisme, kent als antagonist voor  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$  en  $5HT_3$ -receptoren deze bijwerkingen in mindere mate [3, 4]. Naast de invloed van de  $5HT_{2A}$ -receptor op het bijwerkingenprofiel van SSRI's, is het aangrijpen op de  $5HT_{2A}$ -receptor door SSRI's mogelijk ook betrokken bij de respons van SSRI's. Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt, is echter nog grotendeels onduidelijk.

Op dit moment zijn er vier mogelijk relevante polymorfismen beschreven in het HTR2A-gen dat codeert voor de  $5HT_{2A}$ -receptor: 102 T/C, -1438 G/A, -1420 C/T en een polymorfisme in een intron van het gen, dat een His452Tyr-aminozuursubstitutie veroorzaakt. Aangezien de invloed van de twee laatstgenoemde polymorfismen

**Figuur 1**

Signaaloverdracht middels serotonine



Het vrijmaken van serotonine staat onder controle van  $5HT_{1A}$ -autoreceptoren. Serotonine in de synapsspleet activeert postsynaptische receptoren (onder andere  $5HT_{2A}$ ). De serotoninetransporter (heropnametransporter) speelt een rol in het verwijderen van serotonine uit de synapsspleet.

nauwelijks is onderzocht, worden deze in dit artikel buiten beschouwing gelaten.

Het HTR2A 102 T/C *single nucleotide polymorphism* (SNP) is een *silent* puntmutatie op codon 102 in exon 1 van het gen HTR2A [5]. Het polymorfisme HTR2A -1438 G/A bevindt zich in de promotorregio van het HTR2A-gen en heeft functionele effecten op de promotoractiviteit en op de expressie van de  $5HT_{2A}$ -receptor. Het polymorfisme HTR2A 102 T/C is in compleet *linkage disequilibrium* met het polymorfisme HTR2A -1438 G/A [6, 7]. Dit maakt de resultaten van de studies van deze polymorfismen met elkaar vergelijkbaar. Alle gerapporteerde studies worden samengevat in tabel 1.

## HTR2A 102 T/C- en HTR2A -1438 G/A-polymorfismen

### Respons

Minov e.a. toonden in een Kaukasische populatie aan, dat het dragerschap van een HTR2A 102C-allel geassocieerd was met een grotere daling op de Hamilton-schaal en de Global Clinical Impression-schaal na behandeling met antidepressiva dan bij patiënten met het genotype HTR2A 102 T/T. Een associatie tussen het polymorfisme HTR2A 102 T/C en de kans op remissie werd echter niet gevonden [9]. In twee Aziatische studies is aangetoond dat het genotype HTR2A -1438 G/G kan worden geassocieerd met een betere respons op SSRI's [12, 13]. Een derde studie van Sato e.a. bevestigt deze bevinding niet [10]. Opvallend is het resultaat van Kato e.a.: bij het genotype HTR2A -1438 G/G werd een significant verschil in respons

**Tabel 1**

Studies die de verschillende polymorfismen van de 5HT<sub>2A</sub>-receptor hebben onderzocht in relatie tot respons/bijwerkingen op behandeling van depressieve patiënten met SSRI's

| Poly-morfisme        | n, etniciteit type studie                                          | SSRI                                                                 | Frequentie genotypes (%)   | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Referentie   |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| -1420 C/T            | 248, Kaukasisch prospectief cohort                                 | fluvoxamine<br>paroxetine                                            | geen gegevens              | trend voor een associatie met respons (HAMD) op fluvoxamine en paroxetine, echter niet significant                                                                                                                                                                                                                                                       | Cusin [8]    |
| 102 T/C en His452Tyr | 173, Kaukasisch prospectief case-control                           | variabel                                                             | T/T 18<br>T/C 52<br>C/C 29 | dragerschap van het C-allel gaf een significant grotere daling op de HAMD- en CGI-depressieschalen in vergelijking tot het genotype T/T (p = 0,023)                                                                                                                                                                                                      | Minov [9]    |
| 102 T/C              | 246, Kaukasisch geriatrisch prospectief dubbelblind gerandomiseerd | paroxetine<br>mirtazapine                                            | T/T en T/C 66<br>C/C 34    | associatie met therapieonderbreking bij het C/C-genotype (46 % C/C en 16 % T/C en T/T; p = 0,001) vanwege paroxetine geïnduceerde bijwerkingen (p = 0,001); ernst van paroxetine-geïnduceerde bijwerkingen was groter bij C/C-genotype (p = 0,03); geen associatie met bijwerkingen of therapieonderbreking van mirtazapine; geen associatie met respons | Murphy [4]   |
| -1438 G/A            | 54, Aziatisch prospectief cohort                                   | fluvoxamine                                                          | A/A 33<br>A/G 46<br>G/G 21 | geen associatie met respons (MADRAS) op fluvoxamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sato [10]    |
| -1438 G/A            | 54, Aziatisch prospectief cohort                                   | fluvoxamine                                                          | A/A 33<br>A/G 46<br>G/G 21 | geen associatie met de incidentie van misselijkheid op fluvoxamine                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Yoshida [11] |
| -1438 G/A            | 71, Aziatisch prospectief case-control                             | citalopram                                                           | A/A 16<br>A/G 52<br>G/G 32 | associatie met respons (HAMD) bij G/G-genotype; responders: 70 % G/G en 48 % A/G en A/A na 4 weken (OR 0,324; BI95 0,012-0,936; p = 0,034)                                                                                                                                                                                                               | Choi [12]    |
| -1438 G/A            | 80, Aziatisch prospectief open-label gerandomiseerd cohort         | fluvoxamine<br>paroxetine                                            | A/A en A/G 75<br>G/G 25    | associatie met respons (HAMD) bij G/G-genotype responders: 80 % G/G en 52 % A/G en A/A na 4 weken (p=0,022); associatie met incidentie en ernst van paroxetine geïnduceerde bijwerkingen bij G/G-genotype; 69 % G/G en 37 % A/A en A/G (p = 0,043), met name misselijkheid: 31 % G/G en 5 % A/A en A/G (p = 0,014)                                       | Kato [13]    |
| -1438 G/A            | 81, Kaukasisch prospectief cohort                                  | citalopram<br>escitalopram<br>fluoxetine<br>paroxetine<br>sertraline | A/A 14<br>A/G 46<br>G/G 41 | associatie met incidentie van SSRI-geïnduceerde seksuele disfunctie bij G/G-genotype (OR 3,6; BI95 1,03-12,6; p = 0,046), en verminderde seksuele opwinding (p = 0,022)                                                                                                                                                                                  | Bishop [14]  |
| -1438 G/A            | 96, Aziatisch prospectief cohort                                   | fluvoxamine                                                          | A/A 29<br>A/G 51<br>G/G 33 | associatie met incidentie fluvoxamine-geïnduceerde gastro-intestinale bijwerkingen bij G/G-genotype: 67 % G/G en 51 % A/A en A/G (p = 0,008); geen associatie met therapieonderbreking (p = 0,986); geen associatie met respons (HAMD)                                                                                                                   | Suzuki [15]  |

HAMD: Hamilton Rating Scale for Depression (standaard meetschaal); CGI: Clinical Global Impression Depression scale (globale inschatting door de psychiater van de ernst van de depressie); OR: odds ratio; BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

waargenomen tussen fluvoxamine en paroxetine, in het voordeel van fluvoxamine [13]. Farmacologisch is dit moeilijk te verklaren.

### Bijwerkingen

Recentelijk toonden Murphy e.a. aan dat het genotype HTR2A 102 C/C is geassocieerd met het discontinueren van medicatie door bijwerkingen bij Kaukasische geriatrische patiënten die paroxetine gebruikten. Tevens was de ernst van de paroxetine-geïnduceerde bijwerkingen groter bij patiënten met het genotype HTR2A 102 C/C. Voor patiënten die werden behandeld met mirtazapine, was tussen de verschillende genotypes geen verschil in risico op therapieonderbreking [4]. Dit is te verklaren: mirtazapine is een antagonist voor de 5HT<sub>2A</sub>-receptor.

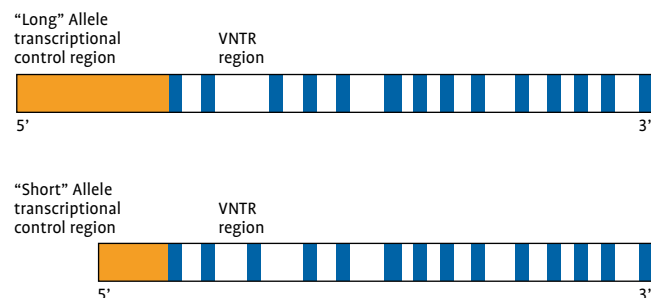
Voorts liet een aantal studies zien dat het genotype HTR2A -1438 G/G ook geassocieerd kan worden met meer SSRI-geïnduceerde bijwerkingen en in een ernstiger mate. Dit betrof in het bijzonder gastro-intestinale bijwerkingen en seksuele disfunctie [13-15]. Het onderzoek van Kato e.a. demonstreerde ook hier een significant verschil tussen fluvoxamine en paroxetine, in het voordeel van fluvoxamine [13]. De studie van Yoshida e.a. kon geen enkele associatie aantonen tussen het -1438 G/A polymorfisme en de incidentie van misselijkheid bij gebruik van fluvoxamine [11]. Een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen bij het genotype HTR2A -1438 G/G zou overeenkomen met de resultaten van Murphy e.a., wanneer rekening wordt gehouden met het *linkage disequilibrium* tussen de polymorfismen HTR2A 102 T/C en -1438 G/A (het genotype HTR2A 102 C/C komt dan overeen met het genotype HTR2A -1438 G/G [7]). In tegenstelling tot Murphy e.a. concludeerde Suzuki e.a. in een Aziatische populatie dat het genotype HTR2A -1438 G/G uiteindelijk niet leidde tot meer therapieonderbreking ondanks de associatie met SSRI-geïnduceerde bijwerkingen [4, 15]. Een belangrijk verschil tussen de beide studies is de onderzoeksgroep. Murphy e.a. onderzochten geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder die wellicht eerder stoppen met medicatie na bijwerkingen, terwijl Suzuki e.a. een onderzoeksgroep hadden met een gemiddelde leeftijd van 40 jaar. Daarnaast was er een verschil in de onderzochte SSRI, te weten fluvoxamine [15] en paroxetine [4]. Beide studies konden overigens geen significante associatie aantonen met de respons.

De verschillende studies suggereren dat er een associatie bestaat tussen de polymorfismen HTR2A 102 T/C en -1438 G/A en de kans op bijwerkingen van SSRI's. Een associatie met de respons is minder eenduidig gebleken.

Het merendeel van farmacogenetisch onderzoek heeft als primair eindpunt de effectiviteit van de behandeling, waarbij het risico op bijwerkingen vaak niet wordt geanalyseerd. Deze onderzoeken missen dus mogelijk klinisch relevante associaties tussen genetische variatie en bijwerkingen. Het is dan ook belangrijk dat in toekomstig farmacogenetisch onderzoek niet alleen de associatie

## Figuur 2

### Polymorfismen in het gen van de serotoninetransporter



Een illustratie van het 'long'- en het 'short'-allel van het serotonine-transportergene (SLC6A4) op chromosoom 17. Blauwe regionen zijn exons, witte regionen zijn introns en de gele regionen representeren de promotor (*transcriptional control region*) van het gen. De termen *long* (L) en *short* (S) refereren aan de aan- of afwezigheid van het insertie-deletie-polymorfisme van 44 baseparen in de promotor van het gen. Het VNTR-polymorfisme (*variable number of tandem repeats*) van 17 baseparen is gelokaliseerd in het tweede intron.

tussen HTR2A-polymorfismen en respons, maar ook de associatie met het risico op bijwerkingen en bijwerking-gerelateerde therapieonderbrekingen als uitkomstmaat wordt onderzocht.

### Genetische variaties in de serotoninetransporter

Er zijn twee variaties in het gen van de serotoninetransporter (HTT) gevonden die mogelijk het behandelings-effect van SSRI's kunnen verklaren: een promotor insertie-deletie-polymorfisme (HTTLPR) en een *variable number of tandem repeats* (VNTR)-polymorfisme in intron 2 van de serotoninetransporter (STIN2) (figuur 2) [5]. Het HTTLPR-polymorfisme resulteert vanwege insertie of deletie van 44 baseparen in een lang allel (L) of een kort allel (S). In vitro bleek het lange allel tweemaal zo actief te zijn als het korte allel [16]. Later bleek het lange allel nog onderverdeeld te kunnen worden in een L<sub>A</sub>-allel en een L<sub>G</sub>-allel, waarbij het laatstgenoemde qua activiteit op het korte allel lijkt [17-19]. Er zijn helaas geen onderzoeken uitgevoerd naar de relatie tussen het tri-allelic polymorfisme (L<sub>A</sub>, L<sub>G</sub> en S) en de behandeling van depressies met SSRI's. Het VNTR-polymorfisme resulteert in drie verschillende allelen met negen, tien of twaalf repeats van het VNTR-element. In vitro bleek de variant STIN2.12 sterker te werken dan de variant STIN2.10 [20]. Alle gerapporteerde studies zijn samengevat in tabel 2.

## HTTLPR-polymorfisme

### Respons

Het onderzoek van Smeraldi e.a. was het eerste onderzoek dat een associatie aantoonde tussen het HTTLPR L/S-polymorfisme en de respons op een SSRI [21]. Kaukasische patiënten met het genotype HTTLPR L/L of L/S bleken beter te reageren op de behandeling met fluvoxamine dan patiënten met het S/S-genotype. Dit resultaat werd later in twee Kaukasische studies bevestigd [24, 27]. Het L-allel leek in deze studies dominant te zijn voor een betere respons.

In het Kaukasische onderzoek van Zanardi e.a. werd ook een associatie gevonden tussen het HTTLPR L/S-polymorfisme en respons, maar hierbij ging het alleen om patiënten met het L/L-genotype [23]. Het is dus niet duidelijk of het verschil in respons alleen gevonden wordt voor de homozygoten (L/L versus S/S) of ook voor de heterozygoten. Wellicht vormen de heterozygoten een intermediaire groep.

Onderzoeken in Aziatische populaties laten een wisselend beeld zien ten opzichte van Kaukasische studies. In een Koreaans onderzoek bleken dragers met het HTTLPR S/S-genotype juist beter dan dragers van het L-allel te reageren op behandeling met fluoxetine en paroxetine [33]. Dit werd bevestigd in een Japanse populatie [26]. Ook in een recent onderzoek werd aangetoond dat dragers van het S-allel in een Koreaanse populatie significant beter reageerden op behandeling met fluoxetine en sertraline dan dragers van het L/L-genotype [35].

De tegengestelde resultaten tussen de Aziatische en de Kaukasische studies lijken een invloed van etniciteit te suggereren, maar de resultaten zijn niet eenduidig. In een Taiwanees onderzoek werd aangetoond dat dragers van het HTTLPR L/L-genotype een betere respons hadden op fluoxetine dan dragers van het L/S- of S/S-genotype [25]. Ook onderzoek in een Japanse populatie liet dezelfde resultaten zien als de onderzoeken in Kaukasische populaties [31]. Draggers van het HTTLPR L-allel hadden een betere respons op paroxetine en fluvoxamine dan dragers van het S/S-genotype. Dit werd in een andere Japanse populatie een jaar later nogmaals bevestigd [13]. Naast de associatie met respons zijn er ook enkele onderzoeken met Aziatische patiënten uitgevoerd die aantoonde dat het HTTLPR L/L-genotype geassocieerd kan worden met een snellere respons op SSRI's [22, 29]. Ten slotte moet opgemerkt worden dat niet alle studies de positieve associaties tussen het HTTLPR L/S-polymorfisme en respons op antidepressiva konden bevestigen [30, 32, 36, 37].

Recentelijk is een meta-analyse gepubliceerd door Serretti e.a. [39] waarbij werd gebruikgemaakt van de gegevens van vijftien studies met totaal 1435 patiënten. Opvallend hierbij is dat men om onduidelijke redenen de gegevens (n = 1914) van Kraft e.a. [37], waarin geen associatie werd aangetoond tussen het HTTLPR L/S-polymorfisme en de kans op respons op antidepressiva, heeft geëxcludeerd. In de

meta-analyse werd een significante associatie aangetoond tussen de kans op remissie, respons en responsnelheid en dragers van het L-allel. Een zwak punt in deze meta-analyse is dat men de studies met betrekking tot de studieopzet zonder meer vergelijkbaar acht en een follow-up van 4 weken als afkapgrens heeft gebruikt voor het meten van respons. De vraag is of dit wel voldoende is voor het meten van een effect. Geconcludeerd kan worden dat meer onderzoek noodzakelijk is voordat een valide uitspraak gedaan kan worden over de associatie tussen het HTTLPR L/S-polymorfisme en de kans op respons op antidepressiva.

### Bijwerkingen

In een aantal onderzoeken is behalve naar de associatie met respons ook gekeken naar de associatie tussen het HTTLPR-genotype en de kans op bijwerkingen bij behandeling met SSRI's. In een vergelijkend onderzoek tussen paroxetine en mirtazapine zagen Murphy e.a. dat dragers van het S-allel significant vaker last hadden van bijwerkingen op paroxetine [30]. Draggers van het S-allel bereikten na een follow-up van 8 weken met paroxetine een lagere dagdosering, hadden een hogere bijwerkingenindex en dit resulteerde ook in meer bijwerking-gerelateerde therapieonderbrekingen. Tijdens het gebruik van mirtazapine was bij dragers van het S-allel juist minder sprake van discontinuaties vanwege bijwerkingen, een lagere bijwerkingenindex en er werden hogere dagdoseringen bereikt ten opzichte van dragers van het L/L-genotype. In het onderzoek van Popp e.a. werden patiënten die mirtazapine gebruikten vergeleken met patiënten die antidepressiva gebruikten die de serotoninetransporter blokkeren [36]. Geen van de patiënten met het L/L-genotype had last van bijwerkingen tijdens het gebruik van een HTT-blokker, in tegenstelling tot dragers van het L/S-genotype (40 %) en het S/S-genotype (50 %) bij wie sprake was van matige tot ernstige bijwerkingen. Bij de gebruikers van mirtazapine had 4 % van de dragers van het L/S-genotype last van bijwerkingen, 32 % van de dragers van het L/L-genotype en 22 % van de dragers van het S/S-genotype. Deze resultaten bevestigen de resultaten van Murphy e.a. [30].

Een associatie met mirtazapine is niet direct te verklaren, aangezien mirtazapine niet rechtstreeks aangrijpt op de serotoninetransporter. Wellicht kunnen individuele verschillen in de mate van voorkomen van dit eiwit de respons beïnvloeden van mirtazapine-geïnduceerde veranderingen in serotonerge neuronale activiteit. Het is mogelijk dat door een efficiëntere serotonineheropname bij patiënten met het L/L-genotype die met mirtazapine worden behandeld, de mirtazapine-geïnduceerde wijzigingen in serotonerge activiteit veranderen en hierdoor de kans op bijwerkingen toeneemt.

In het onderzoek van Ng e.a. werd geen associatie aangetoond tussen het HTTLPR-genotype en de mate van bijwerkingen in een Kaukasische en een Chinese populatie [32].

Er lijkt een mogelijke associatie te bestaan tussen het HTTLPR-polymorfisme en de respons en de bijwerkingen bij behandeling met



SSRI's. Ten aanzien van de associatie met de respons zijn er ook veel negatieve studies en deze associatie lijkt bovendien afhankelijk te zijn van de etniciteit. Ook ten aanzien van HTTLPR-polymorfismen lijkt het van belang ook bijwerking-gerelateerde eindpunten te analyseren om te voorkomen dat klinisch relevante associaties gemist worden.

## VNTR-polymorfisme

### Respons

In het onderzoek van Kim e.a. werd aangetoond dat homozygoten voor het VNTR STin2.12/12-genotype vaker in de groep responders zaten dan in de groep niet-responders [33]. In het onderzoek van Ito e.a. en het onderzoek van Kraft e.a. kon dit niet worden bevestigd [37, 38].

### Bijwerkingen

In het onderzoek van Popp e.a. kwamen paroxetine-geïnduceerde bijwerkingen significant vaker voor bij patiënten met het VNTR STin2.10/10-genotype (52,6 %) dan bij patiënten met het STin2.10/12-genotype (12,5 %) of het STin2.12/12-genotype (0 %) [36]. Een associatie tussen het VNTR-polymorfisme en bijwerkingen op mirtazapine werd niet aangetoond, mogelijk vanwege het afwijken-de werkingsmechanisme van mirtazapine. Het onderzoek van Takahashi e.a. kon geen enkele associatie aantonen tussen het VNTR-polymorfisme en de incidentie van misselijkheid op fluvoxamine [34].

De resultaten van de verschillende studies ten aanzien van het VNTR-polymorfisme zijn erg divers en moeten eerst worden bevestigd in andere populaties voordat conclusies getrokken kunnen worden.

## Beschouwing

Uit de hier gerapporteerde studies kan worden opgemaakt dat bepaalde genotypes (HTR2A 102 C/C, HTR2A -1438 G/G, HTTLPR S/S en VNTR STin2.10/10) mogelijk geassocieerd kunnen worden met incidentie en ernst van bijwerkingen en dat dit kan leiden tot therapieonderbreking bij gebruik van SSRI's. Ten aanzien van de respons worden er erg wisselende genetische associaties aangetoond die mogelijk veroorzaakt worden door te kleine patiëntenpopulaties en/of wisselende etnische samenstellingen van de onderzochte populaties en/of wisselende ernst van de vastgestelde depressies.

Bij het interpreteren van farmacogenetische associatiestudies moet in de overweging worden meegenomen dat andere patiëntfactoren – zoals cultuur, leefomgeving, voeding en comorbiditeiten – eveneens van invloed kunnen zijn op de respons van antidepressiva dan wel het ontwikkelen van een depressie.

De resultaten van de verschillende studies laten zien dat etniciteit

## Begrippen

**DNA:** genetische code die is opgebouwd uit baseparen die worden gevormd door vier verschillende nucleotiden: adenine (A), cytosine (C), thymine (T) en guanine (G).

**Codon:** een triplet nucleotiden die met andere codons samen kunnen coderen voor één aminozuur.

**Exon:** een sequentie baseparen in het gen die codeert voor een eiwit (of ander genproduct).

**Intron:** een sequentie baseparen in het gen die niet codeert voor een eiwit.

**Gen:** bestaat uit introns en exons, waarvan de exons coderen voor een eiwit.

**Allel:** elk gen is in meerdere uitvoeringen aanwezig. Elke uitvoering wordt een allel genoemd. Indien twee gelijke allelen aanwezig zijn, noemen we het gen homozygoot. Indien twee verschillende allelen aanwezig zijn, noemen we het gen heterozygoot.

**Promotor:** dat deel van het gen (of genen) dat de werking (expressie) van het gen (de genen) reguleert en dat zelf niet wordt afgelezen bij de vorming van eiwitten. Aan de promotor herkent de polymerase het startpunt van het gen.

**Polymorfisme:** variatie in het DNA door een gewijzigde volgorde in nucleotiden; het polymorfisme kan zich uitstrekken over een groot stuk DNA (grote deleties of duplicaties), maar kan ook een enkele nucleotide betreffen.

**Single nucleotide polymorphism** (afgekort SNP en uitgesproken als 'snip'): een variatie in het DNA die zich beperkt tot één nucleotide en die bij ten minste 1 % van een bepaalde populatie voorkomt (bijvoorbeeld: SNP 102 T/C bevindt zich op codon 102 in exon 1 van het gen HTR2A en kan voorkomen als genotype C/C, C/T en T/T).

**Silent mutatie:** een variatie in nucleotiden die niet leidt tot een gewijzigd eiwit (of ander genproduct).

**Linkage disequilibrium (LD):** een non-random associatie van allelen op twee onderscheiden plaatsen. Een compleet LD tussen twee SNP's betekent dat het genotype van het ene SNP kan worden gekoppeld aan het genotype van het andere SNP.

**Variable number of tandem repeats (VNTR):** een korte sequentie van nucleotiden van 14 tot 100 nucleotiden lang, die is georganiseerd in clusters van opeenvolgende herhalingen; per VNTR komen gewoonlijk 4 tot 40 herhalingen voor.

mogelijk een rol speelt. Het verschil in frequentie tussen etnische groepen van bepaalde genotypes is daarbij opvallend. Het genotype HTTLPR L/L komt in Kaukasische populaties bijvoorbeeld regelmatig

**Tabel 2**

Studies die de verschillende polymorfismen van de serotoninetransporter hebben onderzocht in relatie tot respons/bijwerkingen op behandeling met SSRI's bij depressieve patiënten

| Poly-morfisme | n, etniciteit type studie                                     | SSRI                        | Frequentie genotypes (%)                                                             | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                             | Referentie    |
|---------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| HTTLPR        | 53, Kaukasisch prospectief cohort                             | fluvoxamine                 | L/L 28<br>L/S 44<br>S/S 28                                                           | associatie met een betere respons (HAMD) bij dragerschap L-allel ten opzichte van S/S-genotype ( $p = 0,0012$ )                                                                                                                                                                        | Smeraldi [21] |
| HTTLPR        | 51, Kaukasisch prospectief cohort                             | paroxetine                  | L/L 37<br>L/S 42<br>S/S 21                                                           | associatie met een snellere respons (HAMD) bij L/L-genotype; responders: 52 % L/L, 0 % L/S en S/S na 2 weken ( $p < 0,0001$ ); geen verschil in respons na 12 weken                                                                                                                    | Pollock [22]  |
| HTTLPR        | 88, Kaukasisch prospectief cohort                             | fluvoxamine                 | geen gegevens                                                                        | associatie met een betere respons (HAMD) bij L/L-genotype; responders 87,5 % L/L, 75,5 % L/S en 70,4 % S/S ( $p = 0,029$ )                                                                                                                                                             | Zanardi [23]  |
| HTTLPR        | 51, Kaukasisch prospectief cohort                             | fluoxetine                  | L/L 27<br>L/S 51<br>S/S 22                                                           | associatie met een snellere respons (HAMD) bij L/L-genotype ten opzichte van dragerschap van het S-allel ( $p < 0,005$ )                                                                                                                                                               | Rausch [24]   |
| HTTLPR        | 121, Aziatisch prospectief cohort                             | fluoxetine                  | L/L 11<br>L/S 30<br>S/S 59                                                           | associatie met een betere respons (HAMD) bij L/L-genotype; responders: 69 % L/L, 28 % L/S en 29 % S/S ( $p = 0,013$ )                                                                                                                                                                  | Yu [25]       |
| HTTLPR        | 54, Aziatisch prospectief cohort                              | fluvoxamine                 | L/L 7<br>L/S 37<br>S/S 56                                                            | associatie met een goede respons (MADRAS) en dragerschap S-allel; responders: 0 % L/L, 55 % L/S en 80 % S/S ( $p = 0,010$ ).                                                                                                                                                           | Yoshida [26]  |
| HTTLPR        | 131, Kaukasisch prospectief case-control                      | citalopram                  | L/L 31<br>L/S 48<br>S/S 21                                                           | associatie met non-remissie bij S/S-genotype; non-remitters: 52 % S/S en 25 % L/S en L/L na 12 weken (OR 3,23; BI95 1,24-8,5; $p = 0,006$ ; geen associatie met respons na 4 weken                                                                                                     | Arias [27]    |
| HTTLPR        | 169, Kaukasisch prospectief open-label gerandomiseerd cohort  | fluoxetine<br>nortriptyline | geen gegevens                                                                        | associatie met een slechtere respons bij S/S-genotype boven de 25 jaar; geen verschil beneden de 25 jaar                                                                                                                                                                               | Joyce [28]    |
| HTTLPR        | 106, Kaukasisch prospectief dubbelblind gerandomiseerd cohort | sertraline<br>placebo       | L/L 27<br>L/S 55<br>S/S 18                                                           | associatie met snellere respons (CGI) na 2 weken; responders: 34,6 % L/L, 9,1 % L/S en S/S ( $p=0,01$ )                                                                                                                                                                                | Durham [29]   |
| HTTLPR        | 122, Kaukasisch prospectief dubbelblind gerandomiseerd cohort | paroxetine<br>mirtazapine   | L/L 33<br>L/S 47<br>S/S 20                                                           | associatie met paroxetine-geïnduceerde bijwerkingen en therapieonderbreking bij S/S-genotype (50 % S/S, 23 % L/S en 13 % L/L; $p < 0,05$ ); associatie met mirtazapine-geïnduceerde bijwerkingen en therapieonderbreking bij L/L-genotype (26 % L/L, 11 % L/S en 6 % S/S; $p < 0,05$ ) | Murphy [30]   |
| HTTLPR        | 81, Aziatisch prospectief open-label gerandomiseerd cohort    | paroxetine<br>fluvoxamine   | L/L 3<br>L/S 34<br>S/S 63                                                            | paroxetine effectiever in respons (HAMD) na 4 weken dan fluvoxamine bij S/S-genotype; responders: 88 % versus 46 % ( $p = 0,020$ ); geen associatie met bijwerkingen                                                                                                                   | Kato [31]     |
| HTTLPR        | 11, Kaukasisch<br>24, Aziatisch<br>prospectief cohort         | sertraline                  | Kaukasisch:<br>L/L 46<br>L/S 18<br>S/S 36<br>Aziatisch:<br>L/L 4<br>L/S 54<br>S/S 42 | geen associatie met respons (HAMD)                                                                                                                                                                                                                                                     | Ng [32]       |

| Poly-morfisme | n, etniciteit<br>type studie                                     | SSRI                                      | Frequentie<br>genotypes (%)                                                                | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Referentie     |
|---------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| HTTLPR        | 80, Aziatisch<br>prospectief open-label<br>gerandomiseerd cohort | paroxetine<br>fluvoxamine                 | L/L en L/S 39<br>S/S 61                                                                    | associatie met een betere respons (HAMD) bij<br>dragerschap L-allel; responders: 87 % L/L en L/S, 61 %<br>S/S (p = 0,025); geen associatie met bijwerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kato [13]      |
| HTTLPR VNTR   | 120, Aziatisch<br>prospectief case-control                       | fluoxetine<br>paroxetine                  | L/L 4<br>L/S 39<br>S/S 57<br>STin2.10/10 2<br>STin2.10/12 18<br>STin2.12/12 80             | associatie tussen het polymorfisme HTTLPR en<br>respons (HAMD) bij S/S-genotype; responders: 60 %<br>L/L, 60 % L/S en 82 % S/S (p = 0,0074); associatie<br>tussen het polymorfisme VNTR en respons (HAMD) bij<br>STin2.12/12-genotype; responders: 0 % STin2.10/10;<br>18 % STin2.10/12 en 86 % STin2.12/12 (p < 0,0001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kim [33]       |
| HTTLPR VNTR   | 54, Aziatisch<br>prospectief cohort                              | fluvoxamine                               | L/L 7<br>L/S 37<br>S/S 56<br>STin2.10/10 2<br>STin2.10/12 26<br>STin2.12/12 72             | geen associatie tussen beide polymorfismen en<br>respons en de incidentie van fluvoxamine geïndu-<br>ceerde misselijkheid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Takahashi [34] |
| HTTLPR VNTR   | 119, Aziatisch<br>prospectief cohort                             | fluoxetine<br>sertraline<br>nortriptyline | L/L 6 %<br>L/S 35 %<br>S/S 59 %<br>STin2.10/10 1 %<br>STin2.10/12 17 %<br>STin2.12/12 82 % | associatie tussen het polymorfisme HTTLPR en<br>respons (HAMD) op SSRI's bij S/S-genotype; respon-<br>ders: 29 % L/L, 40 % L/S en 71 % S/S (p = 0,03);<br>associatie tussen het polymorfisme VNTR en respons<br>(HAMD) op SSRI's bij STin2.12/12-genotype; responders:<br>69 % STin2.12/12 en 9 % STin2.10/10 en STin2.10/12<br>(p = 0,01)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kim [35]       |
| HTTLPR VNTR   | 44, Kaukasisch<br>prospectief cohort                             | HTT-blokkers<br>mirtazapine               | L/L 43<br>L/S 41<br>S/S 16<br>STin2.10/10 38<br>STin2.10/12 46<br>STin2.12/12 16           | geen associatie tussen beide polymorfismen en<br>respons (CGI); associatie tussen het polymorfisme<br>HTTLPR en incidentie van bijwerkingen bij dragerschap<br>S-allel: 50 % S/S, 40 % L/S en 0 % L/L (p = 0,002);<br>associatie tussen het polymorfisme VNTR en de<br>incidentie van bijwerkingen bij STin2.10/10-genotype:<br>52,6 % STin2.10/10; 12,5 % STin2.10/12 en 0 %<br>STin2.12/12 (p = 0,004); groep met hoog risico (S/S of<br>L/S + STin2.10/10) had meer bijwerkingen (62,5 %) dan<br>groepen met laag risico (L/L + STin2.10/12 of<br>STin2.12/12) en gemiddeld risico (resterende groep);<br>0 % respectievelijk 13,3 % (p = 0,00018) | Popp [36]      |
| HTTLPR VNTR   | 1914, multiraciaal<br>prospectief cohort                         | citalopram                                | geen gegevens                                                                              | geen associatie tussen beide polymorfismen en<br>respons (QIDS-SR); ook niet in de etnische subgroepen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kraft [37]     |
| VNTR          | 54, Aziatisch<br>prospectief cohort                              | fluvoxamine                               | STin2.10/10 2<br>STin2.10/12 26<br>STin2.12/12 72                                          | geen associatie met respons (MADRAS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ito [38]       |

HAMD: Hamilton Rating Scale for Depression;  
MADRAS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (standaard meetschalen);  
QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report version (sterk gecorreleerd aan de Hamilton-schaal);  
CGI: Clinical Global Impression Depression scale (globale inschatting door de psychiater van de ernst van de depressie);  
HTT: serotoninetransporter



voor (33 %), terwijl dit genotype in Aziatische populaties zeldzaam is (7 %). Het is mogelijk dat de invloed op genexpressie van verschillende genotypes verschilt per etniciteit, wat kan leiden tot verschillende associaties.

Farmacogenetisch onderzoek heeft als belangrijke beperking dat er een groot risico bestaat op het vinden van toevalsbevindingen (type-1-fout) [40]. Dit risico is groot omdat er associaties gezocht worden tussen verschillende genetische variaties met soms lage prevalenties in relatief kleine populaties. Gebleken is dat studies met positieve associaties tussen genetische variaties en bijvoorbeeld respons moeilijk gerepliceerd konden worden. Replicatie van initieel positieve resultaten in onafhankelijke, grote patiëntenpopulaties is dan ook erg belangrijk. Daarnaast zou het stroomlijnen van studieontwerpen het uitvoeren van goede meta-analyses mogelijk moeten maken.

Er zijn twee belangrijke beperkingen aan de uitgevoerde onderzoeken die het moeilijk maken de behaalde resultaten onderling te vergelijken. In de eerste plaats hanteren de gerapporteerde studies een verschillende periode voor het meten van het effect. De studie van Arias e.a. laat zien dat er geen relatie is tussen respons na 4 weken en remissie na 12 weken (na 4 weken had 14,5 % respons maar uiteindelijk non-remissie na 12 weken) [27]. De meeste studies hebben met betrekking tot de respons maar 4 tot maximaal 8 weken follow-up onderzocht en dit geeft dus mogelijk weinig informatie over de kans op uiteindelijke remissie. De meta-analyse van Serretti e.a. heeft ook gebruikgemaakt van een responsmeting na 4 weken en de waarde van deze analyse is dus moeilijk te beoordelen [39]. Ten tweede valt niet uit te sluiten dat farmacokinetische en farmacodynamische verschillen tussen SSRI's een rol spelen in de resultaten van de verschillende studies. Er is een verschil beschreven tussen de SSRI's in affiniteit voor de serotoninetransporter in vivo. Paroxetine, fluoxetine en sertraline bleken van de SSRI's het meest potent de serotonineheropname te blokkeren, waarbij bovendien een verschil werd aangetoond in effectduur tussen de SSRI's vanwege farmacokinetische verschillen [41].

Ten aanzien van de 5HT<sub>2A</sub>-receptor en de serotoninetransporter zou het wenselijk zijn een onderzoek op te zetten waarin de associatie tussen genetische variaties in zowel de 5HT<sub>2A</sub>-receptor en de serotoninetransporter en de kans op respons op SSRI's wordt onderzocht. Bij een dergelijke studie zouden de kritische aspecten ten aanzien van het studieontwerp die hier genoemd zijn, in acht moeten worden genomen. Wellicht kunnen met de resultaten uit een dergelijke studie patiënten op basis van hun genotypes worden ingedeeld in verschillende risicogroepen ten aanzien van de kans op bijwerkingen en het optreden van respons bij behandeling met SSRI's. Vervolgens zou prospectief onderzocht moeten worden of interventies op basis van deze genotypes de behandeling van depressies met SSRI's kunnen verbeteren. De apotheker zou hierin een belangrijke rol kunnen spelen als farmacogenetisch consulent.

M.A. Damhof, A.J. Risselada (thans werkzaam in het Wilhelmina Ziekenhuis Assen) en P.B. Goldhoorn: Afdeling klinische farmacie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

H. Mulder : Afdeling klinische farmacie, Wilhelmina Ziekenhuis Assen; Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht.

Correspondentie: drs. M.A. Damhof, Klinische Farmacie, Ziekenhuisgroep Twente locatie Hengelo, Boerhavelaan 63, 7555 BB Hengelo.

## LITERATUUR

- 1 Celada P, Puig V, Amergos-Bosch M, et al. The therapeutic role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in depression. *Rev Psychiatr Neurosci*. 2004;29(4):252-65.
- 2 Blier P, de Montigny C, Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7:245-355.
- 3 Roth BL, Willins DL, Kristiansen K, et al. 5-Hydroxytryptamine<sub>2</sub>-family receptors (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>): where structure meets function. *Pharmacol Ther*. 1998;79:231-57.
- 4 Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1830-5.
- 5 Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9:442-73.
- 6 Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, et al. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*. 2004;56(6):406-10.
- 7 Terayama H, Takimoto T, Fukunishi I, et al. The serotonin-2A receptor polymorphism and clinical symptoms in mood disorders, schizophrenia and alcohol dependence in Japan. *Acta Neuropsychiatrica*. 2003;15:129-32.
- 8 Cusin C, Serretti A, Zanardi R, et al. Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI's antidepressant activity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5:27-35.
- 9 Minov C, Baghai TC, Schüle C, et al. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett*. 2001;303:119-22.
- 10 Sato K, Yoshida KL, Takahashi H, et al. Association between -1438C/A promoter polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46:136-40.
- 11 Yoshida K, Shingo N, Takahashi H, et al. Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology*. 2003;48(1):10-3.
- 12 Choi MJ, Kang RH, Ham BJ, et al. Serotonin receptor 2A gene polymorphism (-1438 A/G) and short-term treatment response to citalopram. *Neuropsychobiology*. 2005;52:155-62.
- 13 Kato M, Fukuda T, Wakeno M, et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*. 2006;53:186-95.
- 14 Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL, et al. Serotonin 2A -1438 G/A and G-protein Beta3 subunit C825T polymorphisms in patients with depression and SSRI-associated sexual side effects. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2281-8.
- 15 Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:825-31.
- 16 Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274:1527-31.

- 17 Stein MB, Seedat S, Gelernter J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI respons in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology*. 2006;187:68-72.
- 18 Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006;78:815-26.
- 19 Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, et al. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry*. 2006;163:48-51.
- 20 Fiskerstrand CE, Lovejoy EA, Quinn JP. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells. *FEBS Lett*. 1999;458:171-4.
- 21 Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 1998;3:508-11.
- 22 Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):587-90.
- 23 Zanardi R, Serretti A, Rossini D, et al. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50:323-30.
- 24 Rausch JL, Johnson ME, Fei YJ, et al. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biol Psychiatry*. 2002;51:723-32.
- 25 Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, et al. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7:1115-9.
- 26 Yoshida K, Ito K, Sato K, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:383-6.
- 27 Arias B, Catalan R, Gasto C, et al. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-week follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:563-7.
- 28 Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, et al. Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:339-46.
- 29 Durham LK, Webb SM, Milos PM, et al. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174:525-9.
- 30 Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1163-9.
- 31 Kato M, Ikenaga Y, Wakeno M, et al. Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:151-6.
- 32 Ng CH, Eastaugh S, Tan S, et al. Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:953-7.
- 33 Kim DK, Lim SW, Lee S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*. 2000;11:215-9.
- 34 Takahashi H, Yosida K, Ito K, et al. No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12:477-81.
- 35 Kim H, Lim SW, Kim S, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA*. 2006;296:1609-18.
- 36 Popp J, Leucht S, Heres S, et al. Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy – a pilot study. *Pharmacogenomics*. 2006;7:159-66.
- 37 Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, et al. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry*. 2007;61:734-42.
- 38 Ito K, Yoshida K, Sato K, et al. A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter does not affect the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res*. 2002;111:235-9.
- 39 Serretti A, Kato M, De Ronchi D, et al. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12:247-57.
- 40 Dupuis J, O'Donnell CJ. Interpreting results of large-scale genetic association studies. Separating gold from fool's gold. *JAMA*. 2007;297:529-31.
- 41 Hirano K, Kimura R, Sugimoto Y, et al. Relationship between brain serotonin transporter binding, plasma concentration and behavioural effect of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2005;144:695-702.