

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Farmakoepidemiologiske studier vedrørende anvendelse af antidepressiva kan få stor betydning for ordinationspraksis og efteruddannelse.

Grundforskningen inden for området vil med stor sandsynlighed udvikle sig hastigt og bygge videre på allerede eksisterende forskning inden for neurobilleddannelse samt biologisk og genetisk/farmakogenetisk forskning.

Korrespondance: Kurt Bjerregaard Stage, Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: kurt.b.stage@dadlnet.dk

Antaget: 18. december 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Stage KB. Depression. Rationel Farmakoterapi 2001;12:1-4.
2. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *APA Journals - Prevention & Treatment* 2002;5. <http://content.apa.org/journals/pre/5/1/23>.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
4. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122-31.
5. SBU - Statens beredning for medicinsk utvärdering. Behandling av depressionssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2004.
6. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;188:410-5.
7. Stage KB, Casier P, Trosko O. Depression. *Ugeskr Læger* 2004;166:1311-3.
8. Simon GE, Savarino J, Operskalski B et al. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:41-7.
9. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;189:393-8.
10. Kessing LV, Hansen HV, Hougaard E et al. Forebyggende ambulant behandling ved svær affektiv lidelse (mani og depression) - en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006.

Genetiske variationers betydning for effekten af selektive serotoningenoptagelseshæmmere

1. reservelæge Jens O. Drachmann Bukh,
1. reservelæge Camilla Bock, professor Niels Peter Ole Mors & professor Lars Vedel Kessing

Rigshospitalet, Psykiatrisk Klinik, og
Psykiatrisk Hospital i Århus, Center for Psykiatrisk Grundforskning

Der er udbredt praksis og god evidens for medicinsk behandling af depressiv sindslidelse. 30-40% af patienterne har dog ikke tilfredsstillende terapeutisk udbytte af en given behandling, og hverken demografiske, kliniske eller biologiske parametre er tilstrækkelige til at forudsige det individuelle behandlingsrespons.

Inden for farmakogenetikken studeres sammenhænge mellem genetiske variationer og lægemidlers virkninger og bivirkninger. Viden om den genetiske baggrund for variationen i behandlingseffekt kan muligvis være et bidrag til, at man kan forudsige resultatet af farmakologisk intervention ved psykiske lidelser og dermed målrette behandlingen til den enkelte patient.

Vi gør nedenfor status over undersøgelser af associationer mellem genetiske variationer med relation til serotoninsystemet og effekten af selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI). Farmakokinetiske aspekter, f.eks. forskelle i nedbrydning af lægemidler som følge af genetiske variationer i leverenzym, indgår ikke.

En polymorfi i et gen angiver her forekomsten af mindst to genvarianter, som begge findes med en vis hyppighed i populationen.

Serotonintransporteren

Serotonintransporteren (5-HTT) er angrebepunkt for lægemidler med serotoningenoptagelseshæmmende virkning. Genet for serotonintransporteren indeholder en polymorfi i promotoregionen, *5-HTT-linked polymorphic region* (5-HTTLPR). 5-HTTLPR er forbundet med forskelle i genekspression: Den lange variant (l) medfører større transkriptionel aktivitet og basal aktivitet af transporteren end den korte allel (s). *Smeraldi et al* [1] rapporterede i 1998 første gang om en association mellem 5-HTTLPR og respons på antidepressiv medicin. Patienter, som havde den lange allel (l-l eller l-s), responderede bedre på fluvoxamin end patienter med to korte alleler (s-s). I flere andre undersøgelser har man siden genfundet lignende observationer, nemlig hurtigere eller bedre effekt af SSRI hos bærere af den lange allel [2, 3]. Den prædiktive værdi af de genetiske variationer er dog beskedent; det er anslået, at 5-HTTLPR er årsag til omkring 7% af variansen i responsrate [4].

Det er endnu uafklaret, i hvilket omfang sammenhængen mellem 5-HTTLPR og behandlingsrespons er specifik for SSRI. I et mindre studie med patienter over 60 år var genotypen l-l associeret med større symptomreduktion på Hamiltons depressionsskala efter to ugers fluoxetinbehandling, mens

Faktaboks

30-40% af patienterne med depression har ikke tilfredsstillende terapeutisk udbytte af den antidepressive medikamentelle behandling

Genetiske variationer kan forklare en del af de individuelle forskelle i respons på antidepressiv medicin

Undersøgelser af genetiske variationer med relation til serotonin-systemet har vist sammenhæng med respons på selektive serotoninoptagelsehæmmere

Resultaterne er præliminære og endnu for usikre til at kunne være vejledende i valget af behandlingsform

Der er behov for undersøgelser, hvori man belyser de genetiske variationers samspil med andre prædiktorer for behandlingseffekt

respons på nortriptylin, som hovedsagelig har noradrenalinoptagelsehæmmende virkning, ikke viste sammenhæng med genotypen [5]. Større farmakogenetiske studier med både SSRI og tricykliske antidepressiva er nødvendige for at afklare spørgsmålet.

I et studie med en placebo-gruppe fandtes bærere af den lange allel at have bedre udkomme efter såvel fluoxetin- som placebo-behandling [6]. Forfatterne diskuterer den mulighed, at bærere af l-allelen generelt har bedre udbytte af intervention – såvel farmakologisk som nonfarmakologisk – eller oplever en anden type depression med større responsivitet over for både medikamentel behandling og anden gavnlig miljøpåvirkning. Disse overvejelser understøttes af et par ureplicerede studier, hvori man har påvist sammenhæng mellem 5-HTTLPR og effekten af søvndeprivation og lysbehandling [7].

Serotoninmetabolisme

Tryptophanhydroxylase (TPH) er det hastighedsbegrænsende enzym i serotonin-syntesen, og der kendes flere polymorfier i genet for TPH. Kun polymorfien A218C har været undersøgt for sammenhæng med respons på antidepressiv behandling. Den ene allel medfører nedsat 5-HT-syntese og er i to studier fundet at være associeret med dårligere respons på SSRI [3].

Serotonin nedbrydes af monoaminoxidase A (MAO-A), og MAO-inhibitorers antidepressive virkning antages at bero på en hæmning af dette enzym. En polymorfi i MAO-genet promoterregion influerer på transkriptionen af genet. I hidtidige studier af respons på moclobemid og fluvoxamin har man dog ikke påvist associationer med denne MAO-A-variant [3].

Serotoninreceptorer

For serotonin er der multiple receptorer, som inddeles i syv klasser (5-HT1-7) og forskellige subklasser. Der er hovedsa-

gelig udført farmakogenetiske undersøgelser af 5-HT1A og 5-HT2A.

5-HT1A-receptorer er lokaliseret både postsynaptisk og præsynaptisk på serotonerge neuroner, hvor de regulerer serotoninfrigørelsen via negativ feedback. SSRI-behandling desensibiliserer de præsynaptiske autoreceptorer, som sandsynligvis er involveret i mekanismen bag disse antidepressivas effekt. Pindolol, som virker antagonistisk over for 5-HT1A-receptoren, har været anvendt til at accelerere antidepressivas effekt.

I præliminære undersøgelser af en polymorfi i genet for 5-HT1A har man påvist association med respons på fluoxetin og fluvoxamin. I det seneste studie med citalopram genfandt man dog ikke en uafhængig effekt af 5-HT1A-polymorfien, men derimod en kombineret effekt af polymorfier i 5-HT1A og 5-HTTLPR [8]. En mulig interaktion mellem 5-HT1A og serotonintransporteren ses også i de første studier af 5-HTLLPR, hvor samtidig administration af pindolol syntes at ophæve forskellen mellem genotyperne. Gruppen med den korte allel og laveste aktivitet af serotonintransporteren opnåede her samme responsrate som gruppen med den lange (l), når 5-HT1A-receptoren blev blokeret med pindolol [1]. Disse resultater peger på, at lægemiddeleffekter kan influeres af variationer i flere forskellige genprodukter i et endnu ukendt samspil.

5-HT2A-receptorer spiller sandsynligvis en rolle for både depressionens patofysiologi og antidepressive lægemidlers virkningsmekanisme. Det antages, at nafazodon og mirtazapin udøver deres virkning blandt andet gennem 5HT2A-receptor-antagonisme, og der ses nedregulering af 5-HT2A-receptorer efter behandling med forskellige typer antidepressiva, herunder SSRI.

I 2006 blev de første farmakogenetiske resultater vedrørende over 1.300 patienter med depression fra et multicenterstudie publiceret [9]. De genetiske analyser omfattede 68 forskellige gener, som var udvalgt på baggrund af a priori-formodninger om associationer med farmakologisk respons eller depressiv sindslidelse, heriblandt genet for 5-HT2A. Forskellige polymorfier i 5-HT2A-genet var i fire tidligere studier påvist at have marginale associationer med udkommet på antidepressiv behandling [3, 9]. Forfatterne anvendte et split sample-design, hvor genvariationerne først blev analyseret i en del af populationen med et restriktivt signifikansniveau pga. multipel testning. De statistisk signifikante associationer mellem polymorfier og udkomme blev herefter genundersøgt i det resterende materiale. Kun associationen mellem behandlingsrespons og en polymorfi i 5-HT2A-genet med ukendt funktionel betydning kunne repliceres. I den samlede population fandtes homozygote for den ene allel at have 18% mindre risiko for nonrespons på citalopram end gruppen af homozygote for den anden allel. Sammenhængen var dog begrænset til personer af kaukasid afstamning, hos hvem allelen forbundet med bedst respons også forekom seks gange hyppigere end blandt sorte amerikanere.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

5-HT-receptorerne er alle kobledede til G-proteiner, som formidler effekten af receptorbinding til en kaskade af intracellulære signalsystemer. G-proteinets beta-*subunit* indeholder en polymorfi med betydning for signaltransduktion og iontransport. I to studier har man fundet en overensstemmende association mellem denne polymorfi og respons på SSRI [3]. Der er ikke gennemført andre undersøgelser af sammenhænge mellem polymorfier i de intracellulære signalsystemer og effekten af antidepressiv behandling.

Konklusion

I psykiatrisk farmakogenetik har man gennem de seneste ti år forsøgt at indkredse den genetiske baggrund for individuelle forskelle i respons på psykofarmaka. Inden for depressionsområdet er 5-HTTLPR stadig det bedste bud på en association mellem genetisk polymorfi og respons på antidepressiv behandling, men resultaterne af et større, nyt studie peger desuden på, at polymorfier i genet for 5-HT_{2A}-receptoren kan være betydningsfulde. Endvidere findes der mulige kandidater blandt generne for TPH, G-protein og 5HT_{1A}-receptoren. En række polymorfier i andre gener har været undersøgt, men her er resultaterne i reglen ureplicerede eller inkonsistente.

På trods af ret omfattende forskning er der endnu tale om præliminære fund, og den prædiktative værdi af de genetiske variationer er for beskedent til at kunne være vejledende i valget af behandlingsform. En nærliggende forklaring er, at flere forskellige gener bidrager til lægemiddelvirksomheden, og at bestemte kombinationer af forskellige genvarianter snarere end enkelte polymorfier har betydning for behandlingsrespons. Den psykiatriske farmakogenetik deler desuden problemerne vedrørende afgrænsning af fænotypen med andre områder af psykiatrisk genetik; både depressionsdiagnose og udkommemål mangler håndfaste biologiske parametre og tilfredsstillende derfor ikke genetikens behov for klart definerede fænotypiske kategorier. Forskelle i behandlingsrespons kan dække over, at det nuværende depressionsbegreb omfatter forskellige undertyper af tilstande eller sygdomsenheder, som reagerer forskelligt på farmakologisk intervention.

En lige så oplagt forklaring er, at lægemiddelvirksomheden kun påvirkes af genetiske faktorer, men sandsynligvis af en lang række både biologiske og miljømæssige forhold i et komplekst samspil. Gen-miljø-interaktioner er kun sparsomt undersøgt inden for depressionsområdet, men i et banebrydende studie publiceret i 2003 viste Caspi *et al* [10], at netop 5-HTTLPR influerer på den individuelle vulnerabilitet over for belastende livsbegivenheder ved udvikling af depression. Resultaterne er siden repliceret i flere studier og viser, at genpolymorfier relateret til komplekse egenskaber kan manifestere sig i interaktion med miljøfaktorer.

Personlighedstræk er muligvis forbundet med både depression og behandlingsrespons, og der er stigende evidens for associationer mellem genetiske variationer og bestemte

personlighedstræk eller personlighedsafvigelser. Det er uvist, om en genetisk betinget tilbøjelighed til positivt eller negativt behandlingsresultat skal søges i sådanne personlighedstræk, i sensitivitet over for miljøfaktorer eller i farmakologiske virkningsmekanismer.

Hvis behandlingsrespons på den måde betragtes om en kompleks, multifaktoriel egenskab, vil afdækningen af det genetiske bidrag til fænotypen nødvendigvis inddrage af disse andre faktorer med mulig betydning for behandlingsrespons.

Korrespondance: Jens O. Drachmann Bukh, Psykiatrisk Klinik, Forskningsenheden, Afsnit 6234, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: jens.bukh@rh.hosp.dk

Antaget: 4. januar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. 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.
2. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1062-73.
3. Serretti A, Benedetti F, Zanardi R *et al*. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1074-84.
4. Smeraldi E, Serretti A, Artioli P *et al*. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants. *Psychiatr Genet* 2006;16:153-8.
5. 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;23:587-90.
6. Rausch JL, Johnson ME, Fei YJ *et al*. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biological Psychiatry* 2002;51:723-32.
7. Benedetti F, Colombo C, Serretti A *et al*. Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Biological Psychiatry* 2003;54:687-92.
8. Arias B, Catalan R, Gasto C *et al*. Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT_{1A} receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram. *J Psychopharmacol* 2005;19:166-72.
9. McMahon FJ, Buervenich S, Charney D *et al*. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 2006;78:804-14.
10. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE *et al*. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.