

Antidepressiva og farmakogenetikk

TEKST:

Ida Rudberg, Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus og Bachelorstudiet i farmasi, Høgskolen i Oslo
E-post: idarudberg@gmail.com

SAMMENDRAG

HENSIKT

Hensikten med artikkelen er å gi en oversikt over genetiske faktorer som er av betydning for klinisk respons (effekt/bivirkninger) av antidepressiva.

MATERIALE OG METODER

Søk i Pubmed på temaet antidepressiva og farmakogenetikk.

RESULTATER

Genetiske forskjeller kan gi opphav til individuelle forskjeller i både farmakokinetikk og i farmakodynamikk av antidepressiva. Når det gjelder farmakokinetikk, kan genetisk polymorfisme i *CYP2D6* og *CYP2C19* forårsake forskjeller i systemisk eksponering av de fleste antidepressiva. Videre kan genetisk variasjon i transportproteiner som P-glykoprotein gi forskjeller i konsentrasjon av en del antidepressiva i hjernen. Med hensyn til farmakodynamikk av antidepressiva, er betydning av genetiske forskjeller i monoaminerg neurotransmisjon og stresshormonregulering mest studert. Best dokumentert er betydningen av en polymorfisme i serotonintransportøren for effekt og bivirkninger av selektive serotoninreopptakshemmere. Blant genene som er assosiert med klinisk respons på antidepressiva kan forskjell i hvert enkelt gen kun forklare en liten del av variasjonen i effekt og bivirkninger.

KONKLUSJON

Et betydelig antall genetiske faktorer kan bidra til forskjellene i effekt og bivirkninger av antidepressiva. Effekten av hvert enkelt gen er moderat. For optimal behandling med antidepressiva bør det trolig tas hensyn til multiple genetiske faktorer.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Depresjon er en av de vanligste psykiske lidelsene i Norge, og det anslås at én av fem nordmenn vil rammes av depresjon i løpet av livet (Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2009). I mange tilfeller behandles depresjon med legemidler (Helsedirektoratet, 2009). Antidepressiva har imidlertid effekt hos under halvparten av pasientene som

HOVEDBUDSKAP

Manglende effekt og bivirkninger av antidepressiva er vanlig.

Genetiske faktorer kan påvirke både farmakokinetikk og farmakodynamikk av antidepressiva, og kan dermed bidra til forskjellene i effekt og bivirkninger innenfor denne legemiddelgruppen.

Effekten av enkeltgener er moderat og ved optimalisering av antidepressiva-behandling bør det trolig tas hensyn til multiple genetiske faktorer.

benytter dem, og i tillegg er plagsomme bivirkninger vanlig (Trivedi et al., 2006; Thakur et al., 2007).

Forskjeller i klinisk respons (effekt og bivirkninger) av antidepressiva kan skyldes flere forhold. Samme dose av et antidepressivum kan gi ulik konsentrasjon av legemidlet på virkestedet (hjernen). Dette skyldes farmakokinetisk variabilitet, det vil si forskjeller i absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon av legemidlet i kroppen (figur 1). Samme konsentrasjon av legemidlet kan også gi ulik klinisk respons. Dette kan skyldes forskjeller i binding av legemidlet til reseptorer og hvilken respons dette utløser (farmakodynamisk variabilitet) (figur 1). For å kunne gi hver enkelt pasient optimal behandling med antidepressiva, det vil si god effekt med minst mulig bivirkninger, er det nødvendig å vite hvilke faktorer som forårsaker forskjellene i den kliniske responsen. Slektstudier har pekt i retning av at genetiske forhold er av betydning, blant annet fordi effekten av antidepressiva varierer mindre mellom pasienter i samme familie enn mellom pasienter fra ulike familier (Franchini et al., 1998; Horstmann and Binder, 2009). Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over genetiske faktorer som er av betydning for respons på antidepressiva.

MATERIALE OG METODER

Oversiktartikkelen er basert på søk i Pubmed på temaet antidepressiva og far-

makogenetikk. Hovedtrekkene i forskningen som er gjort på dette feltet er oppsummert. Det er lagt mest vekt på antidepressiva av typen selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), fordi disse preparatene er førstevalg ved mange former for depresjon og derfor er de mest brukte antidepressiva i Norge (Helsedirektoratet, 2009; Reseptregisteret, 2009).

RESULTAT

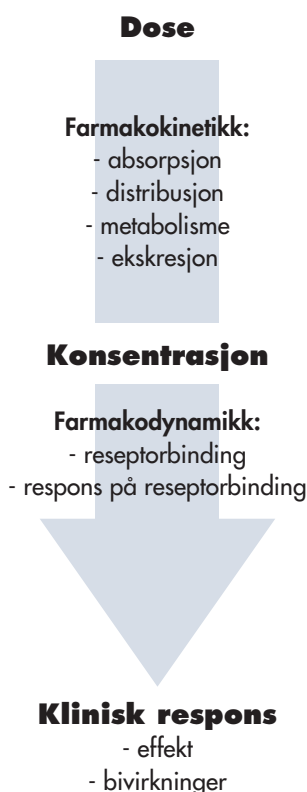
Genetiske forskjeller kan gi opphav til individuelle forskjeller i både farmakokinetikk og i farmakodynamikk av antidepressiva.

Genetiske årsaker til farmakokinetisk variabilitet av antidepressiva

Legemiddelmetabolisme

Cytokrom P450 (CYP)-enzymene i lever og tarm er involvert i metabolisme av mange legemidler. Variabel aktivitet av CYP-enzymene gir individuelle forskjeller i biotilgjengelighet og eliminasjonshastighet av legemidler. Dette gjør at konsentrasjon av et legemiddel i blodet (serumkonsentrasjonen) kan være svært forskjellig selv om to pasienter har fått samme dose.

Fem CYP-enzymene er spesielt viktige for human legemiddelmetabolisme; *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* og *CYP3A4*. For *CYP2C19* og *CYP2D6* er den individuelle variasjonen i enzymaktivitet i stor grad genetisk bestemt. Genetisk polymorfisme, det vil si mutasjoner i genene som koder for disse enzymene, gjør at en andel av befolkningen totalt mangler enzymaktivitet. Disse er såkalte langsomme omsettere (*poor metabolizers*). Andre er bærere av mutasjoner som gir økt enzymaktivitet, og er såkalte ultrasnære omsettere (*ultrarapid metabolizers*). Av befolkningen i Norge (kaukasiere) er ca. 7 prosent langsomme omsettere via *CYP2D6*, mens om lag 1–2 prosent har den ultrasnære *CYP2D6*-genotypen (Bradford, 2002; Raimundo et al., 2004; Sistonen et al., 2007). Når det gjelder *CYP2C19*, er omtrent 2 prosent av kaukasiere langsomme omsettere, mens 3–5 prosent er ultrasnære (Xie, Stein et al., 1999; Li-Wan-Po et al., 2010). Pasienter



Figur 1. Faktorer av betydning for klinisk respons på antidepressiva.

som er langsomme omsettere kan få uventet høy serumkonsentrasjon av legemidler som normalt metaboliseres via det enzymet de mangler. Disse pasienter bør få lav dose av slike legemidler for å unngå bivirkninger. Motsatt kan pasienter med en ultrask genotype få lav serumkonsentrasjon, og disse bør få høyere doser for å forebygge terapivikt.

Med unntak av reboksetin (Ebixia®) og bupropion (Wellbutrin®), blir alle antidepressiva som er markedsført i Norge metabolisert via CYP2D6 og/eller CYP2C19 (tabell 1). Hvor stor forskjell det er i serumkonsentrasjon mellom ulike CYP-genotyper varierer imidlertid fra legemiddel til legemiddel. For escitalopram (Cipralax®), som er det mest brukte antidepressivumet i Norge (Reseptregisteret, 2009), er det ti ganger forskjell i gjennomsnittlig serumkonsentrasjon mellom ulike CYP2C19-genotyper. Sammenliknet med pasientene med normal CYP2C19-genotype (dvs. to kopier av villtype-genet) hadde pasienter som var langsomme omsettere via CYP2C19 i gjennomsnitt seks ganger høyere serumkonsentrasjon, mens pasientene som hadde den ultrask genotype i gjennomsnitt viste 40 prosent lavere

Tabell 1. Metabolisme av antidepressiva via CYP2D6 og CYP2C19 (Ingelman-Sundberg et al., 2007; Zhou, 2009).

Klasse	Legemiddel	Produktnavn	CYP2D6	CYP2C19
Trisykliske antidepressiva	Amitriptylin	Sarotex®	x	x
	Doksepin	Sinequan®	x	
	Klomipramin	Anafranil®	x	x
	Nortriptylin	Noritren®	x	
	Trimipramin	Surmontil®	x	x
Selektive serotonin-reopptakshemmere	Citalopram	Cipramil®		x
	Escitalopram	Cipralax®		x
	Sertralin	Zoloft®		x
	Fluoksetin	Fontex®	x	
	Fluvoksamin	Fevarin®	x	
MAO-A-hemmere	Paroksetin	Seroxat®	x	
Andre	Moklobemid	Aurorix®		x
	Mianserin	Tolvon®	x	
	Mirtazapin	Remeron®	x	
	Venlafaksin	Efexor®	x	
	Duloksetin	Cymbalta®	x	
	Bupropion	Wellbutrin®		
	Reboksetin	Ebixia®		

serumkonsentrasjon (Rudberg, Mohebi et al., 2008). Sammenliknet med escitalopram, er forskjellen mindre uttalt for eksempel for sertralin (Zoloft®), som viste 3,2 ganger høyere gjennomsnittlig serumkonsentrasjon hos langsomme omsettere via CYP2C19 enn hos pasientene med normal CYP2C19-genotype (Rudberg, Hermann et al., 2008).

Fleire studier tyder på at deprimerede pasienter som har mutasjoner i CYP2C19 og/eller CYP2D6 er vanskelige å behandle adekvat med antidepressiva. De har lengre liggetid på sykehus, bytter oftere antidepressivum og opplever oftere bivirkninger og terapivikt sammenliknet med pasienter uten CYP-mutasjoner (Sjoqvist and Eliasson, 2007; Kropp et al., 2006; Bijl et al., 2008; Steimer et al., 2005). Dosering av antidepressiva justert for forskjeller i CYP2D6/CYP2C19-genotype har blitt utarbeidet, og ved å kompensere for forskjellene i farmakokinetikk kan utilsiktede forskjeller i serumkonsentrasjon begrenses (Kirchheiner et al., 2001). Den direkte nytteverdien av CYP-genotyping i form av bedre effekt, mindre bivirkninger eller lavere behandlingsomkostninger er imidlertid lite studert (Thakur et al., 2007; Recommendations from EGAPP Working Group, 2007).

Legemiddeldistribusjon

For at antidepressiva skal ha effekt, må de

kryse blod-hjerne-barrieren. I blod-hjerne-barrieren finnes transportproteiner som aktivt kan transportere stoffer inn i hjernen (innfluks) eller fra hjernen tilbake til blodet (effluks). Blant de ulike transportproteinene er effluks-transportøren P-glykoprotein mest studert. P-glykoprotein er lokalisert på blod-siden av blod-hjerne-barrieren og har en beskyttende funksjon på hjernen fordi den holder konsentrasjonen av potensielt toksiske stoffer lav.

Mange legemidler, også en rekke antidepressiva (tabell 2), er substrater for P-glykoprotein. Mutasjoner kan gi økt eller redusert aktivitet av P-glykoprotein (Leschziner et al., 2007; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusid=5243), og kan forårsake interindividuelle forskjeller i distribusjon av antidepressiva fra blodet til hjernen. Forskjeller i P-glykoprotein-genotype gjør derfor at pasienter med lik serumkonsentrasjon av visse antidepressiva kan ha ulik risiko for bivirkninger/manglende effekt fordi konsentrasjonen av legemidlet i hjernen er forskjellig. Genetisk variasjon i P-glykoprotein har blitt knyttet til effekt/bivirkninger av amitriptylin (Sarotex®), nortriptylin (Noritren®), citalopram (Cipramil®), venlafaksin (Efexor®) og paroksetin (Seroxat®) (Kato et al., 2008; Roberts et al., 2002; Uhr et al., 2008). For mirtazapin (Remeron®) og fluoksetin (Fontex®) derimot, som ikke er substrater

Tabell 2. Antidepressivas affinitet for P-glykoprotein (Horstmann and Binder, 2009; Uhr et al., 2008; Rosenhagen and Uhr, 2010).

Substrater:	Ikke-substrater:
Amitriptylin (Sarotex®)	Fluoksetin (Fontex®)
Citalopram (Cipramil®)	Mirtazapin (Remeron®)
Escitalopram (Cipralext®)	Reboksetin (Ebixia®)
Fluvoksamin (Fevarin®)	Bupropion (Wellbutrin®)
Nortriptylin (Noritren®)	
Paroksetin (Seroxat®)	
Trimipramin (Surmontil®)	
Venlafaksin (Efexor®)	

for P-glykoprotein, var responsen ikke forskjellig mellom pasienter med ulik genotype (Roberts et al., 2002; Uhr et al., 2008). Studiene inkluderte imidlertid få pasienter og andre studier har vist motstridende resultater (Peters et al., 2008). Videre er det usikkert om forskjellene i aktivitet av P-glykoprotein er knyttet til enkeltmutasjoner, en kombinasjon av flere mutasjoner (haplotyper) eller til kombinasjonen av genetiske faktorer og miljøfaktorer (Leschziner et al., 2007).

De siste årene har det blitt identifisert mange andre transportproteiner i blodhjernebarrieren og i andre organer som tarm, lever og nyre (Giacomini et al., 2010; Urquhart and Kim, 2009), men lite er kjent om betydningen av disse transportørene for farmakokinetikken av antidepressiva (Lee et al., 2010). Det er imidlertid trolig at individuell variasjon, deriblant genetiske forskjeller, påvirker distribusjon så vel som absorpsjon og eliminasjon av antidepressiva, og dermed bidrar til variabilitet i den kliniske responsen av disse legemidlene.

Genetiske årsaker til farmakodynamisk variabilitet av antidepressiva

Monoaminerg neurotransmisjon

På 1950-tallet ble det oppdaget en sammenheng mellom depressive symptomer og påvirkning av monoaminerg neurotransmisjon. Dette la grunnlaget for teorien om at depresjon var forårsaket av mangel på monoaminer i hjernen, særlig serotonin (5-HT) og noradrenalin. Alle antidepressiva på markedet i dag påvirker monoamin-signalerer, og polymorfisme i gener involvert i monoaminerg neurotransmisjon er mye studert med hensyn til effekt og bivirkninger av antidepressiva.

Serotonintransportøren er det primære virkestedet for SSRI-preparater og denne påvirkes i varierende grad av trisykliske antidepressiva. Genet som koder for serotonintransportøren ligger på kromo-

som nummer 17, og på samme kromosom ligger et område som regulerer uttrykket av dette genet; serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR). 5-HTTLPR finnes i en kort og en lang variant, hvorav den korte varianten gir lavere uttrykk av transportøren og lavere serotoninreopptak enn den lange (Heils et al., 1996). Betydningen av denne polymorfismen ble først beskrevet for fluvoksamin, da man fant at hos pasienter der begge genkopiene var av den korte varianten var effekt av behandlingen dårligere enn hos pasienter som hadde en eller to kopier av den lange varianten (Smeraldi et al., 1998). Senere har to meta-analyser konkluderte med at den lange varianten av 5-HTTLPR er assosiert med bedre effekt (Serretti et al., 2007) og mindre bivirkninger (Kato and Serretti, 2008) av SSRI-antidepressiva.

Ved inntak av antidepressiva skjer hemmingen av monoamintransportørene raskt, og økningen av monoaminnivået i hjernen er umiddelbar. Bivirkninger av behandlingen melder seg ofte raskt, mens effekten mot depresjon først inntreffer etter flere ukers behandling. Dette tyder på at effekter sekundært til det økte monoaminnivået er avgjørende for den antidepressive virkningen. Ved inntak av SSRI over tid nedreguleres den presynaptiske 5-HT_{2A}-reseptoren, og det er holdepunkter for at denne nedreguleringen er involvert i langtids effekter av SSRI på depresjon. McMahon og medarbeidere rapporterte at pasienter med en gunstig 5-HT_{2A}-genotype hadde 18 prosent lavere absolutt risiko for non-respons på citaloprambehandling sammenliknet med pasienter som hadde den minst gunstige genotypen (McMahon et al., 2006). Funnene er i samsvar med flere andre studier og indikerer at individuelle forskjeller i effekt av SSRI kan skyldes genetisk polymorfisme i 5-HT_{2A}-reseptoren (Kato and Serretti,

2008; Choi et al., 2005; Uher, Huez-Diaz et al., 2009).

Genetisk polymorfisme i en rekke andre monoaminreseptorer samt enzymer involvert i biosyntese og nedbrytning av monoaminer har også blitt studert, men resultatene er motstridende med hensyn til variabilitet i effekt og bivirkninger av antidepressiva (Kato and Serretti, 2008; Uher, Huez-Diaz et al., 2009).

Stresshormonregulering

Stress kan utløse depresjon, og deprimerede pasienter har ofte forhøyet nivå av stresshormonet kortisol. Det har derfor blitt foreslått at depresjon kan være forårsaket av en forstyrrelse i kroppens regulering av stresshormoner. Videre er det holdepunkter for at god klinisk effekt av antidepressiva involverer en normalisering av stresshormonresponsen. I tråd med dette har genetisk polymorfisme i faktorer som regulerer kroppens respons på stresshormoner vist seg å være av betydning for effekten av antidepressiva. Dette inkluderer glukokortikoidreseptoren og faktorer som regulerer sensitiviteten av denne (FKBP5) samt «brain derived neurotrophic factor» (Horstmann and Binder, 2009; Kato and Serretti, 2008; Binder et al., 2004). En variant av FKBP5-genet er for eksempel rapportert å gi signifikant raskere effekt av antidepressiva (Binder et al., 2004). Effekten av genetiske forskjeller i stresshormonreguleringen synes å være uavhengig av type antidepressivum, til forskjell fra gener involvert i farmakokinetikk av antidepressiva og monoaminerg neurotransmisjon, som i større eller mindre grad er spesifikke for enkeltlegemidler og/eller subtyper av antidepressiva (Kato and Serretti, 2008; Binder et al., 2004; Uher, Maier et al., 2009).

DISKUSJON

For noen av genene som er assosiert med respons på antidepressiva kan kjennskap til pasientens genotype gjøre legen i stand til å velge behandling bedre. Dette gjelder dosejustering basert på CYP2D6/CYP2C19-genotype, bruk av antidepressiva som ikke er substrater for P-glykoprotein og valg av ikke-SSRI-preparater til pasienter som er bærere av den korte 5-HTTLPR-varianten (Kirchheiner et al., 2001; Serretti et al., 2007; Rosenhagen and Uhr, 2010). Klinisk anvendelse for genotyping av andre genvarianter er mindre tydelig. Man kan imidlertid tenke seg at pasienter med non-respons varianter av for eksempel glukokortikoidreseptoren og faktorer som regulerer sensitiviteten av denne (FKBP5) samt «brain derived neurotrophic factor» (Horstmann and Binder, 2009; Kato and Serretti, 2008; Binder et al., 2004; Uher, Maier et al., 2009).

kortikoid- eller serotoninreseptoren kan ha nytte av mer aggressiv behandling, for eksempel i form av kombinasjonsbehandling med flere antidepressiva eller bredere ikke-farmakologisk behandling (Horstmann and Binder, 2009). Per i dag tilbys genotyping av pasienter for polymorfisme i *CYP2C19*, *CYP2D6* og *5-HTTLPR*. Serotonin- og glukokortikoidreseptorer og P-glykoprotein genotypes foreløpig kun i forskningsprosjekter.

De fleste genotypingsanalyser som gjøres i forbindelse med antidepressivabruk er av pasienter som har bivirkninger eller dårlig effekt av behandlingen. Hvis genotypingen utføres før oppstart med antidepressiva, kan derimot behandlingen tilpasses den enkelte pasient før problemer som bivirkninger eller terapivikt oppstår. Enkelte mener at det finnes for lite dokumentasjon på betydningen av *CYP*-mutasjoner for den kliniske effekten av antidepressiva til å anbefale genotyping før behandlingsstart. Ved dårlig effekt eller bivirkninger av antidepressiva er det imidlertid vanlig henholdsvis å øke eller redusere dosen. Siden dosen den enkelte pasient behandles med antas å påvirke den kliniske effekten, må nødvendigvis de store forskjellene i systemisk eksponering som genetiske forskjeller i *CYP*-enzym forårsaker også være av betydning. Det er derfor sannsynlig at nytteverdien av *CYP*-genotyping kan økes dersom behandlingen tilpasses pasientens *CYP*-genotype allerede fra oppstarten av behandlingen.

Genetisk polymorfisme kan altså forårsake individuelle forskjeller i respons på antidepressiva. Forekomst av de ulike genvariantene varierer imidlertid mellom etniske grupper. For eksempel er 13–23 prosent av østasiater langsomme omsettere via *CYP2C19*, mens omtrent 2–3 prosent av kaukasiere og afrikanere har denne *CYP2C19*-genotypen (Xie, Stein et al., 1999; Xie, 2000; Xie, Kim et al., 1999). Når det gjelder *5-HT_{2A}*-reseptoren, er den gunstige genvarianten langt vanligere blant hvite enn blant afrikanere (McMahon et al., 2006). Dette er en mulig forklaring på hvorfor antidepressiva har vist dårligere effekt blant afrikanere. Genetisk forskjeller kan altså også være opphav til forskjeller mellom etniske grupper i effekten av antidepressiva.

Blant genene som er assosiert med klinisk respons på antidepressiva har forskjell i hvert enkelt gen bare forklart en liten del av variasjonen i effekt og bivirkninger. Det synes derfor lite optimalt å studere effekten av enkeltgener. Videre er

mekanismen for mediering av antidepressiv effekt ikke fullt ut kjent, og det er derfor mulig at andre gener enn de man hittil har studert er av betydning. Dette, samt at mange av studiene inkluderer relativt få pasienter, kan være årsaker til at studier har vist motstridende resultater med hensyn til effekt/bivirkninger av antidepressiva.

Sekvensering av det humane genomet har åpnet muligheten for såkalte *genome wide association studies*. Fordelen med slike studier er at man kan studere variasjon i hele genomet samtidig og at det ikke på forhånd bestemmes hvilke gener som undersøkes. To slike studier har blitt gjort med antidepressiva, men selv om studiene inkluderte et relativt stort antall pasienter var det ingen enkeltgener som var av stor betydning for den kliniske responsen (Ising et al., 2009; Uher et al., 2010). Dette kan tolkes som en bekreftelse på at mange gener bidrar til forskjellene i effekt og bivirkninger, og at effekten av hvert enkelt gen er moderat. Depresjon er imidlertid en uspesifikk diagnose, og det er også mulig at ulike gener er av betydning hos pasientgrupper med forskjellige former for depresjon.

I tillegg til genetisk polymorfisme kan aktiviteten av et genprodukt (for eksempel enzym, transportør eller reseptor) også påvirkes av miljøfaktorer som røyking, kosthold og legemiddelbruk (Leschziner et al., 2007; Chen and Goldstein, 2009; Laine et al., 2000). Videre er effekten av antidepressiva også påvirket av kliniske forhold som pasientens symptombylde, behandlingshistorikk og komorbiditet (Uher, Maier et al., 2009; Ising et al., 2009; Keers et al., 2010). For optimal behandling med antidepressiva bør det derfor tas høyde for miljøfaktorer og pasientens kliniske situasjon i tillegg til de genetiske faktorene.

KONKLUSJON

Et betydelig antall genetiske faktorer kan bidra til forskjellene i effekt og bivirkninger av antidepressiva. Dette inkluderer både gener som påvirker farmakokinetikk (*CYP2D6*, *CYP2C19*, P-glykoprotein) og farmakodynamikk (for eksempel serotonintransportøren, serotoninreseptorer og glukokortikoid reseptorsensitivitet) av antidepressiva. Effekten av hvert enkelt gen er moderat. For optimal behandling med antidepressiva bør det derfor trolig tas hensyn til multiple genetiske faktorer. I tillegg bør det tas høyde for ikke-genetiske forhold hos pasienten.

SUMMARY

TITLE

Pharmacogenetics of antidepressants

BACKGROUND

Depression is a common psychiatric condition and is often treated with drugs. However, antidepressants have effect in less than half of the patients and side effects are common. Individual differences in effects and side effects of drugs may be related to genetic differences, and the aim of the present review was to summarize the genetic factors of importance for the clinical response to antidepressants.

MATERIAL AND METHODS

Search in Pubmed for the topics pharmacogenetics of antidepressants.

RESULTS

Both the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of antidepressants may be affected by genetic variability. Regarding pharmacokinetics, differences in systemic exposure are caused by genetic polymorphism in *CYP2C19* and *CYP2D6*. Furthermore, genetic differences in P-glycoprotein may affect distribution across the blood-brain-barrier and cause variable concentration of certain antidepressants in the brain. The pharmacodynamics of antidepressants might be affected by genetic variability in monoaminergic transmission as well as in the regulation of the stress hormone response. Conclusive data exists regarding a polymorphism in the serotonin transporter and clinical effects and side effects of SSRIs. Among the genetic factors affecting clinical response to antidepressants, isolated variables explain only a small fraction of the overall variability in effect and side effects.

CONCLUSION

Genetic variability in several loci affects the clinical response to antidepressants. The effect of each factor is however moderate. For optimal treatment with antidepressants, several genetic factors should therefore be taken into consideration.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatter har mottatt foredragshonorar fra AstraZeneca.

Manuskriptet ble mottatt 24. august 2010 og godkjent 26. januar 2011.

Referanseliste finnes på: www.farmatid/id/4400