

Pharmacogenetic studies in depression: a focus on the serotonin transporter gene

Citation for published version (APA):

Smits, K. M. (2006). *Pharmacogenetic studies in depression: a focus on the serotonin transporter gene*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20061005ks>

Document status and date:

Published: 01/01/2006

DOI:

[10.26481/dis.20061005ks](https://doi.org/10.26481/dis.20061005ks)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Depression is a common illness affecting millions of people over the world. A large part of the depressive population receives pharmacological treatment and the most frequently prescribed antidepressants are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). However, the period until the effect of an SSRI is established can amount to 6 weeks. During this period, adverse effects can already occur. Moreover, in a large part of the depressive patients, 30 – 40%, a sufficient therapeutic effect remains absent. Therefore it would be useful to be able, before treatment, to identify patients at increased risk of non-response to SSRIs. These patients could be given alternative treatment.

Over the last few years, evidence has accumulated indicating that antidepressant response is under genetic control. Genetic variants involved in the serotonergic system have been proposed as possible explanations for the observed differences in treatment effect among depressive patients. Previous studies have mainly focused on two polymorphisms in the serotonin transporter gene, 5-HTTLPR and STin2. However, available evidence is limited and results from previous studies are inconsistent, possibly due to variations in methodology. There is a need for methodological guidelines for studies on drug-gene interactions to assure high quality studies and facilitate the use of individual study results in meta-analyses. In addition, there is a lack of evidence on several topics that are also important in the evaluation of the usefulness of pharmacogenetics in depression, such as the effectiveness of a genetic test in psychiatric practice and the influence of comorbidity on SSRI non-response. The general aim of the studies in this thesis was to evaluate the usefulness of pharmacogenetics in the treatment of depression by adding additional evidence on the influence of the serotonin transporter genotype on SSRI response, adverse events and somatic comorbidity. In addition, the effectiveness of a genetic test in psychiatric practice was evaluated in a clinical decision analytic model.

In the introduction (chapter 1), the rationale of the studies and a description of available evidence on the influence of 5-HTTLPR and STin2 on treatment response, adverse events and somatic comorbidity is given.

Chapter 2 describes methodological issues that are important in the design of pharmacogenetic studies. Available studies on drug-gene interactions appear to be heterogeneous and relevant methodological issues for pharmacogenetic studies have received little attention. We discuss several topics that should be addressed in pharmacogenetic studies, such as the choice to express treatment effect in relative or absolute terms. The interpretation of drug-gene interaction, which in epidemiology could be called effect modification, could depend on the choice of an effect measure. Other issues that are important especially in pharmacogenetic studies are the possibility of bias if analyses are not adjusted for differences in the distribution of possible confounders in the genotype groups, and the risk of selection bias if the likelihood to be included in the study is associated with the genotype. In addition we presented several guidelines that could serve as a basis for further discussion on methodology in pharmacogenetic studies.

Available evidence on the relation between 5-HTTLPR and STin2 and SSRI response was summarized in a systematic review (chapter 3). Nine studies were identified that addressed the association between serotonin transporter polymorphisms and SSRI response in Caucasian or Asian patients with major depression. SSRI response was expressed as either the decrease of depression scores on the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) or the Montgomery and Ashberg Depression Rating Scale (MADRS) or as the percentage of antidepressant responders. Although results were heterogeneous, a pooled analysis showed that Caucasian patients with the 5-HTTLPR s/s genotype appeared to have a lower decrease of depression scores on the HAM-D at both 4 weeks weighted mean decrease in HAM-D score: 26.2 % (s/s) vs. 51.5% (s/l) and 50.2% (l/l), and 6 weeks, 40.7% (s/s) versus 56.0% (s/l) and 52.4% (l/l). The one study on Caucasian patients that reported percentages of antidepressant responders also showed poorer response rates at 6 weeks of medication for patients with the s/s (70.4%) and s/l (75.5%) genotype as compared to patients with the l/l genotype (87.5%) ($p = 0.029$). However, even though studies were only included if they met our inclusion criteria, there was considerable heterogeneity between individual studies with respect to population characteristics, type of intervention, outcome measurement and validity. The diversity of designs is likely to have contributed to the observed heterogeneity of individual study results. Due to this heterogeneity, the question whether serotonin transporter genotype could be used as a tool to identify patients at risk for SSRI non-response could not be answered conclusively based on the available evidence.

Several factors important in the treatment of depression were analyzed in relation to serotonin transporter genotype (chapter 4, 5 and 6) to evaluate if pharmacogenetics could be useful in the treatment of depression. In chapter 4, we assessed the influence of 5-HTTLPR and STin2 on SSRI treatment effect in 214 Caucasian depressive patients. Patients with the 5-HTTLPR s/s or s/l genotype appeared to have an increased risk on SSRI non-response, although not statistically significantly so; Odds Ratio (OR) 1.27 (95%-CI 0.44-3.72) for the s/s genotype and OR 1.86 (95%-CI 0.71-4.88) for patients with the s/l genotype. For STin2, results showed no clear association between SSRI non-response and the 10/10 genotype or the 12/10 genotype; OR 1.07 (95%-CI 0.40-2.87) and OR 0.73 (95%-CI 0.32-1.68) respectively. There was a suggestion for interaction between allele and gender, $p = 0.065$. Analyses stratified for gender indicated that female patients with the 5-HTTLPR s-allele had an increased risk on SSRI non-response, OR 3.54 (95%-CI 1.05-11.92), whereas no such increased risk was observed in male patients with the s-allele, OR 0.29 (95%-CI 0.04-2.34). Stratification by age (≤ 44 years and > 44) showed a positive association for the s-allele in patients ≤ 44 years old (OR 9.34, 95%-CI 1.41-61.98) but not for patients > 44 years (OR 1.13, 95%-CI 0.32-3.98). We concluded that, although the overall influence of serotonin transporter genotype appears to be small, the influence in specific subgroups of patients could be important for clinical practice.

Chapter 5 describes a study on the association between serotonin transporter genotype and the occurrence of adverse events during treatment. Results indicate that patients with the 5-HTTLPR s/l genotype have an increased risk of adverse events of any kind, OR 1.42 (95%-CI 0.43-4.74). Patients with the s/s genotype appeared to have an increased risk of some kinds of adverse events, but not all.

The risk on adverse events with the s/s or s/l genotype was highest for general adverse events (dermatologic reactions, weight gain, weight loss and fatigue); OR 1.73 95%-CI 0.78-3.84 for the s/s genotype and OR 2.37 95%-CI 1.13-4.96 for the s/l genotype. The STin2 genotype did not appear to have an influence on the occurrence of adverse events except for the central/peripheral nervous system adverse events in which the 10/10 genotype was associated with a decreased risk. Our results suggest that the serotonin transporter genotype is involved in the development of adverse events during SSRI treatment, however, these results should be replicated.

Patients with depression often report somatic comorbidity, comorbidity could also influence antidepressant treatment effect. In chapter 6 we assessed the association between serotonin transporter genotype and somatic comorbidity, in particular painful comorbidity, in depression. Fifty-one percent of the patients in our study reported one or more somatic disorders and almost all reported disorders could be categorized as painful comorbidity. Patients with the s/s genotype reported more comorbidity as compared to patients with the s/l or l/l genotype. For STin2, patients with the 10/12 genotype reported less comorbidity as compared to patients with the 10/10 or 12/12 genotype. An increased risk of somatic comorbidity was observed for patients with the s/s genotype, 2.74 (95% CI 1.04-7.19). The OR did not change much after exclusion of patients with non-painful comorbidity (OR 2.47, 95%-CI: 0.93-6.52). For comorbidity without pain, numbers were too small for the calculation of ORs. Patients with the STin2 10/10 and 10/12 genotypes were less likely to suffer from somatic comorbidity; OR 0.40 (95%-CI: 0.18-0.89) for 10/12 genotype and OR 0.68 (95%-CI: 0.24-1.95) for the 10/10 genotype. Again, these figures did not change much after exclusion of patients with non-painful comorbidity; OR 0.43 95% CI 0.19-0.96 and OR 0.74 95% CI 0.26-2.16 for patients with the 10/12 and 10/10 genotype, respectively. We concluded that the presence of somatic disorders in depression might be related to serotonin transporter genotype. Since somatic comorbidity has been found to negatively influence treatment effect in depression, it is possible that the previously observed association between serotonin transporter genotype and SSRI treatment response has been biased by the presence of somatic comorbidity.

In chapter 7, we present a decision analytical model that compares the current treatment strategy in which all patients initially receive an SSRI with an alternative treatment strategy in which antidepressants are prescribed according to genetic test results. The results suggest that incorporating a genetic test on 5-HTTLPR in the treatment of depression could yield higher percentages of patients in remission after 6 or 12 weeks of treatment. After 6 weeks of treatment, 60.0% of the patients were calculated to be in remission if no genetic test was performed and all patients would have used an SSRI; after 12 weeks this percentage was 76.7%. If pre-treatment genetic testing was used to guide decisions on antidepressant prescription and patients with the s/s and s/l genotype received an SNRI, 64.6% of the patients were in remission after 6 weeks. After 12 weeks, this was 79.5%. If patients with the s/s and s/l genotype received an TCA after genetic testing, 64.6% of the patients were in remission after 6 weeks and 83.2% after 12 weeks. The robustness of the decision analytical model was evaluated in sensitivity analyses and the conclusion remained in favour of the alternative strategy regardless of any alterations in baseline values.

We concluded that implementation of a genetic test on 5-HTTLPR could increase the number of patients in remission and decrease the number of early discontinuations, thereby reducing overall healthcare costs.

In chapter 8 the main findings of the studies described in this thesis are summarised and discussed. In this thesis, we found support for the hypothesis that serotonin transporter genotype is involved in several aspects in the treatment of depression (response, adverse events and comorbidity). We observed an association between serotonin transporter genotype and SSRI response, the occurrence of adverse events and the presence of somatic comorbidity in depressive patients. In addition, we showed in a decision analytical model that incorporating a genetic test in psychiatric practice could yield higher percentages of patients in remission after antidepressive treatment. In conclusion, we can state that pharmacogenetics could be an important and relevant addition to improve the treatment of major depressive disorder.

SAMENVATTING

Depressie is een veel voorkomende ziekte die wereldwijd miljoenen mensen treft. Een groot deel van deze mensen krijgt een farmacologische behandeling tegen de depressie. De meest voorgeschreven antidepressiva zijn de selectieve serotonine heropname remmers (SSRI). De periode die echter nodig is voordat vastgesteld kan worden of een SSRI effectief is, kan oplopen tot 6 weken. Daarnaast blijkt dat in een groot deel van de patiënten, 30-40%, een voldoende therapeutisch effect achterwege blijft. De mogelijkheid om, voorafgaand aan behandeling, patiënten die geen baat zullen hebben van een SSRI te identificeren zou klinici in staat stellen hierop te anticiperen en een ander antidepressivum voor te schrijven.

De laatste jaren zijn er steeds aanwijzingen gevonden die erop duiden dat de respons op antidepressiva onder invloed staat van genetische factoren. Genetische varianten die betrokken zijn bij het serotonerge systeem zijn genoemd als mogelijke verklaring voor de geobserveerde verschillen in behandelingseffect bij depressieve patiënten. In eerdere studies ging de aandacht voornamelijk uit naar twee polymorfismen in de serotonine transporter, 5-HTTLPR en STin2. Het aanwezige bewijs is echter beperkt en de resultaten uit eerdere studies zijn inconsistent. Mogelijk is diversiteit in methodologie een oorzaak voor de inconsistente resultaten uit eerder onderzoek waardoor het moeilijk is om een eenduidige conclusie te formuleren over de invloed van 5-HTTLPR en STin2 op behandelingseffect. De formulering van methodologische richtlijnen is noodzakelijk om een hoge kwaliteit van toekomstig onderzoek te garanderen en om de inclusie van de resultaten in een meta-analyse te vergemakkelijken. Tevens is het uitbreiden van de kennis over verschillende factoren die belangrijk zijn in de evaluatie van de bruikbaarheid van farmacogenetica bij depressie, zoals de voorspellende waarde van het genotype voor de kans op bijwerkingen of comorbiditeit, essentieel voor het totaalbeeld. In dit proefschrift wordt de bruikbaarheid van farmacogenetica in de behandeling van depressie geëvalueerd door nieuw bewijs aan te dragen over de invloed van het serotonine transporter genotype op SSRI respons, bijwerkingen en somatische comorbiditeit. Daarnaast wordt de mogelijke effectiviteit van een genetische test in de psychiatrische praktijk geëvalueerd in een besliskundig model.

In de inleiding van dit proefschrift (hoofdstuk 1) worden de beweegredenen voor het opzetten van de studie en het beschikbare bewijs over de invloed van 5-HTTLPR en STin2 op behandelingsrespons, bijwerkingen en somatische aandoeningen beschreven.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie naar methodologische onderwerpen die belangrijk zijn in het design van farmacogenetische studies. Beschikbare studies zijn heterogeen en relevante methodologische factoren kregen tot nu toe weinig aandacht in farmacogenetische studies. Wij bespreken verschillende onderwerpen die aan de orde zouden moeten komen in studies naar gen-medicatie interacties, zoals de keuze om het behandelingseffect uit te drukken in relatieve dan wel absolute waarden. De interpretatie van gen-medicatie interactie wordt in de epidemiologie beschreven als effectmodificatie. De conclusie dat effectmodificatie aanwezig is, is afhankelijk van de keuze van een effectmaat.

Andere onderwerpen die aan de orde komen en belangrijk kunnen zijn, met name in farmacogenetisch onderzoek, zijn het risico op bias als analyses niet gecorrigeerd worden voor verschillen in de verdeling van potentiële confounders in de genotype groepen en het risico op selectiebias als de kans om geïncludeerd te worden in het onderzoek afhankelijk is van het genotype. We presenteren een aantal richtlijnen die gebruikt kunnen worden voor verdere discussie over methodologie in farmacogenetische studies.

Het beschikbare bewijs van de relatie tussen 5-HTTLPR en STin2 en SSRI respons hebben wij beschreven in een systematische review (hoofdstuk 3). We waren in staat om negen studies te identificeren die de relatie tussen polymorfismen in de serotonine transporter en de respons op een SSRI beschrijven in blanke of Aziatische patiënten met depressie. SSRI respons werd uitgedrukt als een scorevermindering op de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) of de Montgomery and Ashberg Depression Rating Scale (MADRS) of als het percentage responders op een antidepressivum. Hoewel de individuele studiebevindingen heterogeen waren, lieten de gecombineerde resultaten zien dat blanke patiënten met het 5-HTTLPR s/s genotype een lagere scorevermindering hadden op de HAM-D na behandeling met een SSRI gedurende 4 weken in vergelijking met patiënten met een s/l of l/l genotype, gewogen gemiddelde afname in HAM-D score: 26.2 % (s/s) versus 51.5% (s/l) en 50.2% (l/l). De resultaten waren vergelijkbaar na een SSRI behandeling gedurende 6 weken, gewogen gemiddelde afname in HAM-D score: 40.7% (s/s) versus 56.0% (s/l) en 52.4% (l/l). De enige studie bij blanke patiënten die SSRI respons uitdrukt als het percentage responders concludeert ook lagere aantallen responders in de groep patiënten met het s/s of het s/l genotype na een behandeling met een SSRI gedurende 6 weken: s/s 70.4% responders en s/l 75.5% responders tegen 87.5% responders bij het l/l genotype ($p = 0.029$). Ondanks de criteria waar studies aan moesten voldoen om geïncludeerd te worden in de systematische review, was er sprake van aanzienlijke heterogeniteit tussen de individuele studies wat betreft populatie karakteristieken, interventie, uitkomstmaat en validiteit. Het is waarschijnlijk dat de diversiteit van de studiedesigns heeft bijgedragen aan de heterogeniteit in de resultaten. Door deze heterogeniteit, was het, na het bekijken van al het beschikbare bewijs, niet mogelijk om een definitief antwoord te geven op de vraag of farmacogenetica gebruikt zou kunnen worden om voorafgaand aan behandeling patiënten te selecteren met een hoge kans op SSRI non-respons.

Meerdere factoren die belangrijk zijn bij de behandeling van depressie zijn beschreven in relatie tot het serotonine transporter genotype (hoofdstuk 4, 5 en 6) om te evalueren of farmacogenetica een aanvulling zou kunnen zijn in de behandeling van depressie. In hoofdstuk 4 beschrijven we de invloed van 5-HTTLPR en STin2 op het effect van een behandeling met SSRI's in 214 depressieve patiënten. Patiënten met het 5-HTTLPR s/s of s/l genotype leken een verhoogd risico te hebben op een SSRI non-respons. Dit risico was echter niet statistisch significant; Odds Ratio (OR) 1.27 (95%-BI 0.44-3.72) voor het s/s genotype en OR 1.86 (95%- BI 0.71-4.88) voor patiënten met het s/l genotype. Voor STin2 lieten de resultaten geen duidelijke associatie zien met SSRI non-respons en het 10/10 of 10/12 genotype; de OR was 1.07 (95%- BI 0.40-2.87) en 0.73 (95%- BI 0.32-1.68) voor respectievelijk het 10/10 en het 10/12 genotype.

Interactie tussen allel en geslacht was borderline significant, $p = 0.065$. Analyses gestratificeerd voor geslacht lieten zien dat vrouwelijke patiënten met het 5-HTTLPR s-allel een verhoogd risico hadden op SSRI non-respons (OR 3.54 95%- BI 1.05-11.92), terwijl dit voor mannen niet het geval leek te zijn (OR 0.29 95%- BI 0.04-2.34). Stratificatie voor leeftijd (≤ 44 en > 44 jaar) liet zien dat voor patiënten ≤ 44 jaar het risico op SSRI non-respons verhoogd was bij het 5-HTTLPR s-allel (OR 9.34, 95%- BI 1.41-61.98), maar dat dit niet het geval was voor patiënten > 44 jaar oud (OR 1.13, 95%- BI 0.32-3.98). We concludeerden dat, hoewel de overall invloed van het serotonine transporter genotype klein was, de invloed van genotype in bepaalde subgroepen patiënten in de praktijk een belangrijke rol zou kunnen spelen bij de behandeling van depressie.

In hoofdstuk 5 wordt een studie beschreven naar de associatie tussen het serotonine transporter genotype en het voorkomen van bijwerkingen tijdens een behandeling met SSRI's. De resultaten van deze studie laten zien dat patiënten met het 5-HTTLPR s/l genotype een verhoogd risico lijken te hebben op het krijgen van bijwerkingen tijdens behandeling, OR 1.42 (95%- BI 0.43-4.74). Patiënten met het 5-HTTLPR s/s genotype lijken een verhoogd risico te hebben op het krijgen van bepaalde bijwerkingen, maar niet op alle bijwerkingen. Het risico op bijwerkingen bij patiënten met het s/s of s/l genotype lijkt het grootste te zijn voor algemene bijwerkingen (hieronder vallen dermatologische reacties, gewichtsverandering en vermoeidheid); OR 1.73 95%- BI 0.78-3.84 voor het s/s genotype en OR 2.37 95%- BI 1.13-4.96 voor het s/l genotype. Voor het STin2 polymorfisme zijn de resultaten minder eenduidig maar overall lijkt het STin2 genotype geen duidelijke invloed te hebben op het krijgen van bijwerkingen tijdens een behandeling met SSRI's. Alleen voor bijwerkingen van het centraal/perifeer zenuwstelsel werd een verlaagd risico geobserveerd voor patiënten met het 10/10 genotype. Afgaand op onze resultaten, lijkt het serotonine transporter genotype betrokken te zijn bij de ontwikkeling van bijwerkingen tijdens SSRI behandeling. Deze resultaten moeten echter gerepliceerd worden voordat deze informatie daadwerkelijk gebruikt zou kunnen worden in de dagelijkse psychiatrische praktijk.

Patiënten met een depressie rapporteren vaak somatische comorbiditeit, comorbiditeit zou ook van invloed kunnen zijn op het behandelingseffect. In hoofdstuk 6 beschrijven we de associatie tussen het serotonine transporter genotype en somatische comorbiditeit, en met name pijnlijke comorbiditeit, bij depressie. In onze studie rapporteert 51% van de patiënten een of meerdere somatische aandoeningen. Nagenoeg al deze aandoeningen konden worden aangemerkt als pijnlijke aandoeningen. We observeerden een verhoogd risico op somatische comorbiditeit bij patiënten met het s/s genotype, 2.74 (95% BI 1.04-7.19). Dit risico veranderde nauwelijks als de analyses beperkt werden tot de mensen met pijnlijke comorbiditeit (OR 2.47, 95%- BI: 0.93-6.52). Voor niet-pijnlijke comorbiditeit konden geen OR's berekend worden omdat de aantallen hiervoor te klein waren. Patiënten met het STin2 10/10 of 10/12 genotype leken een verlaagd risico te hebben op somatische comorbiditeit tijdens de behandeling; OR 0.40 (95%- BI: 0.18-0.89) voor het 10/12 genotype en OR 0.68 (95%- BI: 0.24-1.95) voor het 10/10 genotype. Ook deze risico's veranderen nauwelijks als mensen met niet-pijnlijke comorbiditeit uitgesloten werden van de analyses; OR 0.43 95% BI 0.19-0.96 voor het 10/12 genotype en OR 0.74 95% BI 0.26-2.16 voor het 10/10 genotype.

Onze resultaten wijzen erop dat de aanwezigheid van somatische aandoeningen in depressie gerelateerd is aan het serotonine transporter genotype. Aangezien somatische aandoeningen het behandelingseffect negatief kunnen beïnvloeden, is het mogelijk dat eerder geobserveerde associaties tussen het serotonine transporter genotype en SSRI respons mede verklaard kunnen worden door de aanwezigheid van somatische comorbiditeit.

In hoofdstuk 7 presenteren we een besliskundig model waarin de huidige behandelingsstrategie waarbij alle depressieve patiënten een SSRI krijgen vergeleken wordt met een alternatieve behandelingsstrategie waarin de keuze voor een antidepressivum bepaald wordt door de uitkomst van een genetische test op 5-HTTLPR. De resultaten geven aan dat het gebruik van een genetische test in de behandeling van depressie ervoor zorgt dat het percentage patiënten in remissie na 6 tot 12 weken behandeling, stijgt. Na een behandeling van 6 weken zou 60% van de patiënten in remissie zijn volgens de huidige strategie waarin alle patiënten een SSRI ontvangen. Na 12 weken behandeling zou dit getal 76.7% zijn. In de strategie waarin een genetische test gebruikt wordt om de keuze voor een antidepressivum te bepalen en waarbij patiënten met het s/s of s/l genotype een SNRI krijgen, zou 64.6% van de patiënten in remissie zijn na een behandeling van 6 weken. Na 12 weken behandeling zou dit 79.5% zijn. Als patiënten met het s/s of s/l genotype een TCA zouden krijgen na de genetische test zou 64.6% van de patiënten in remissie zijn na 6 weken en 83.2% na 12 weken. De robuustheid van het model hebben we geëvalueerd in sensitiviteitsanalyses, de conclusie van het model was dat genetisch testen de voorkeur verdiende boven de huidige behandelingsstrategie ongeacht veranderingen in de baseline waarden. Wij concluderen dat de implementatie van een genetische test mogelijk het aantal patiënten in remissie verhoogt en het aantal mensen dat voortijdig stopt met de behandeling verlaagt, waardoor naar verwachting, de overall gezondheidskosten kunnen dalen.

De conclusies van de afzonderlijke studies worden bijeengevoegd in hoofdstuk 8. In dit proefschrift leveren wij additioneel bewijs voor de hypothese dat het serotonine transporter genotype invloed heeft op verschillende aspecten van de behandeling van depressie (respons, bijwerkingen en comorbiditeit). We observeerden een associatie tussen het serotonine transporter genotype en SSRI respons, het vóórkomen van bijwerkingen en de aanwezigheid van somatische comorbiditeit in depressieve patiënten. Daarnaast lieten we in een besliskundig model zien dat de implementatie van een genetische test in de psychiatrische praktijk zou kunnen zorgen voor een hoger aantal patiënten in remissie na de start van een behandeling met antidepressiva. Uiteindelijk kunnen wij concluderen dat farmacogenetica een belangrijke en relevante bijdrage zou kunnen leveren aan een doelmatige behandeling van depressie.