

Die Behandlung von Depressionen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI)

- Serotonin-Transporter-Gen
gibt prognostischen Hinweis auf Therapiewirksamkeit -

Auf die Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) spricht rund ein Drittel der depressiven Patienten nur unzureichend an (Fava und Davidson, 1996). Das Nichtansprechen eines Patienten lässt sich jedoch aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts der Antidepressiva erst nach einigen Wochen feststellen. Um eine rasche Besserung zu erzielen, sind daher prädiktive Anhaltspunkte über die Wirksamkeit eines Antidepressivums sehr wertvoll.

Wirkung

SSRI hemmen die Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin (5-HT) in die Präsynapse und erhöhen so dessen Konzentration im synaptischen Spalt. Sie besitzen keine sedierende Wirkkomponente sondern sind eher aktivierend. Sie sind bei gleichwertigem antidepressiven Effekt in der Regel besser verträglich als TCA (Trizyklische Antidepressiva). Zur Gruppe der SSRI zählen u. a. Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin.

Serotonin-Transporter-Gen gibt Hinweis auf die Wirksamkeit von SSRI

Eine Ursache für die variable Wirksamkeit von Medikamenten sind genetische Unterschiede zwischen Patienten. Im Falle der SSRI korreliert die Wirksamkeit mit einer Variation im Serotonin-Transporter-Gen. Bei einer „kurzen“ Variante dieses Gens („K“) ist jener Abschnitt verkürzt, der reguliert, wie viel Genprodukt – also Serotonin-Transporter-Moleküle – produziert wird. Depressive Patienten, die das kurze Serotonin-Transporter-Gen auf mindestens einem Chromosom tragen (L/K oder K/K), sprechen im Durchschnitt verzögert auf eine SSRI-Behandlung an (Tabelle 1). Liegt das kurze Gen auf beiden Chromosomen vor (K/K), zeigen die Patienten eine signifikant schlechtere Remissionsrate unter SSRI-Therapie (Serretti et al., 2007).

Serotonin-Transp.-Variante	SSRI – Effekt
L / L	„normal“
L / K	verzögertes Ansprechen
K / K	verzögertes Ansprechen schlechtere Wirksamkeit

Tabelle 1: Vergleich des durchschnittlichen Ansprechens auf eine SSRI-Behandlung von homozygoten Trägern der langen Variante des Serotonin-Transporter-Gens (L/L) und Patienten mit einer (L/K) oder zwei (K/K) kurzen Varianten (Serretti et al., 2007).

Therapeutische Konsequenz für die Praxis

Träger der „K“-Variante könnten von Antidepressiva profitieren, die nicht zu den SSRI zählen. Zum Beispiel erreichten trizyklische Antidepressiva in einer niederländischen

Studie einen besseren Effekt bei Trägern mindestens einer „K“-Variante (NNT = 15; Smits et al., 2007).

Worin liegt der Nutzen des Tests?

Die Indikation für den Test ist wie folgt zu sehen:

1. Vor Beginn der Medikation mit SSRI

- zur Unterstützung der Wahl eines erfolgversprechenden Wirkstoffes
- zur Abschätzung der Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt eines SSRI`s

2. Bei erfolgloser Medikation mit SSRI

- als Anhaltspunkt zur Unterscheidung zwischen verzögerter Antwort und genetisch bedingten Non-Respondern

Diagnostik

Die Varianten des Serotonin-Transporter-Gens werden durch Polymerasekettenreaktion (PCR) nachgewiesen. Die Diagnostik erfolgt bei Bedarf einmal wöchentlich. Somit ist es zeitnah gewährleistet, eine effektive Therapieentscheidung zu treffen.

Anforderung

Bei kurativ begründeter Anforderung vermerken Sie bitte auf dem Überweisungsschein: **Serotonin-Transporter-Gen bei Therapieplanung oder ineffizienter Therapie mit SSRI** (bitte Wirkstoff nennen).

Abrechnung

Die kurativ begründete Untersuchung des Serotonin-Transporter-Gens wird bei Kassenversicherten und Privatpatienten vergütet. Genetische Untersuchungen belasten das Laborbudget nicht (Befreiungsziffer 32010).

Probenmaterial und Anforderung

Serotonin-Transporter-Gen:

2 ml EDTA-Blut (bevorzugt); in Ausnahmefällen 2 Mundschleimhautabstriche

Bitte beachten Sie, dass (mit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 01.02.2010) eine genetische Untersuchung nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters durchgeführt werden darf. Ein entsprechendes Formular stellen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Hinweis auf weitere Diagnostik im Rahmen SSRI und Serotonin

Weitere Pharmakogenetik Cytochrom P450

SSRI werden im Körper durch Cytochrom-P450-Enzyme abgebaut. Genetische Variationen können die Enzymaktivität erniedrigen oder steigern und sich so auf die Verfügbarkeit des Wirkstoffes im Körper auswirken (siehe unsere Diagnostikinformatio Nr. 168 „Genetik der Entgiftung und der Medikamentenverstoffwechslung (Pharmakogenetik)“).

Anforderung

Bei kurativ begründeter Anforderung vermerken Sie bitte auf dem Überweisungsschein: **Untersuchung der Medikamentenverstoffwechslung bei ineffizienter Therapie oder Nebenwirkungen für den Wirkstoff** (bitte Wirkstoff nennen).

Abrechnung

Pharmakogenetische Untersuchungen werden von privaten und bei einigen Indikationen (siehe Anforderungsschein: Medikamentenspiegelbestimmung / Pharmakogenetik) auch von gesetzlichen Kassen getragen. Als eine molekulargenetische Untersuchung ist die Anforderung vom Laborbudget befreit. (Ziffer 32010).

Selbstverständlich ist auch die prädiktive Untersuchung der Pharmakogenetik möglich. Diese gibt frühzeitig einen Hinweis auf mögliche Dosis-Wirkungs-Diskrepanzen und unterstützt somit eine effektive Therapieplanung. Diese Leistung (z.B. in Form eines Wirkstoffpasses) ist aber eine privat zu zahlende Untersuchung.

Probenmaterial

Pharmakogenetische Untersuchungen: 2 ml EDTA-Blut (bevorzugt); in Ausnahmefällen 2 Mundschleimhautabstriche

Wirkspiegelbestimmung (TDM) der SSRI

SSRI werden stark und zu teilweise aktiven Metaboliten biotransformiert. Die einzelnen SSRI hemmen Cytochrom-P450-Isoenzyme im unterschiedlichen Maße. Eine Wirkstoffspiegel-Bestimmung gibt wichtige Hinweise für eine effektive Therapieplanung bei:

- Störungen in der Verstoffwechslung durch Interaktionen mit weiteren Medikamenten
- Vorhandensein genetischer Polymorphismen
- der Überprüfung einer eventuell zweifelhaften Patienten-Compliance

Anforderung

Bei Anforderungen zur Wirkspiegelbestimmung verwenden Sie bitte den Anforderungsschein: Medikamentenspiegelbestimmung / Pharmakogenetik

Abrechnung

Wirkspiegelbestimmungen werden bei Kassenversicherten und Privatpatienten vergütet.

Probenmaterial

Wirkspiegelbestimmung: Serum oder Vollblut (Blutentnahme im steady state unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme)

Serotoninspiegel

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, Enteramin) gehört gemeinsam mit Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin zur Gruppe der Monoamine. Es fungiert im Organismus als Gewebshormon bzw. als Neurotransmitter im Zentralnervensystem, Darmnervensystem, Herz-Kreislauf-System und im Blut. Wesentlich erhöhte Werte liegen vor bei einem Tumor enterochromaffiner Zellen, also bei einem Dünndarm-Karzinoid. Ob Depressionen, bipolare Störungen und Angststörungen mit einem regelrechten Mangel an Serotonin im Gehirn einhergehen bzw. durch einen solchen verursacht werden, ist nicht endgültig gesichert. Gesichert ist jedoch, dass die Symptomatik dieser Störungen durch eine Steigerung des aktuellen Serotoninspiegels deutlich gelindert werden kann. Ein ausgeglichener bzw. leicht erhöhter Serotonin-Spiegel soll Wohlbefinden bzw. ein Gefühl der Zufriedenheit bewirken, weshalb Serotonin populär als „Glückshormon“ bezeichnet wird. Serotonin wirkt gefäßverengend in der Lunge und in der Niere. In der Skelettmuskulatur dagegen wirkt es gefäßerweiternd. Diese gefäßaktiven Wirkungen spielen auch in der Behandlung von Migräne eine Rolle.

Abrechnung

Serotoninbestimmung wird bei Kassenversicherten und Privatpatienten vergütet.

Probenmaterial

Wirkspiegelbestimmung: Serum oder Vollblut (die Abnahme im Labor wird empfohlen / Blutentnahme im steady state unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme)

Literatur

- Fava and Davidson (1996) Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *The Psychiatric Clinics of North America* 19:179-200.
- Serretti et al. (2007) Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Molecular Psychiatry* 12:247-257.
- Smits et al. (2007) Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? *Clinical Therapeutics* 29:691-702.