

- monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:1–23.
3. Eilers R. Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:442–50.
 4. Greenblatt DJ. Basic pharmacokinetic principles and their application to psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl 9): 8–13.
 5. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52: 5S–10S.
 6. Guy W. Early clinical drug evaluation unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Revised. NIMH publication (DHEW publ. no ADM 76-338). Bethesda MD: National Institute of Mental Health, 1976:217–22.
 7. Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Neuroleptika. Methodische Voraussetzungen. *Psychopharmakotherapie* 1995;2:21–3.
 8. Hiemke C, Härtter S, Weigmann H. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM). In: Gastpar M, Manger M (Hrsg.). *Laboruntersuchungen in der psychiatrischen Routine*. Stuttgart, New York: Thieme, 2000:106–33.
 9. Laux G, Riederer P. *Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug Monitoring*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
 10. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;Suppl 334:1–100.
 11. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:45S–54S.
 12. Müller M, Dragicevic A, Fric M, Gaertner I, et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: How does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry* 2003;36: 98–104.
 13. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991;52(Suppl):23–33.
 14. Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord* 1985;8: 47–53.
 15. Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:169–74.
 16. Ulrich S, Schrödter I, Partsch G, Baumann P. *Therapeutisches Drug Monitoring von psychotropen Pharmaka*. *Psychopharmakotherapie* 2000;7:2–14.
 17. Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of serum level monitoring of antidepressants in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* 1991;24: 190–5.

Therapeutisches Drug-Monitoring von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon und Therapieeffekt

Markus J. Schwarz, Ilja Spellmann, Anette Müller-Arends, Johanna Zach, Norbert Müller, Hans-Jürgen Möller und Michael Riedel, München

Der Zusammenhang zwischen der oralen Dosis von Risperidon, den Blutspiegeln des Wirkstoffs und seines Metaboliten sowie dem Therapieerfolg und dem Auftreten von Nebenwirkungen wurde in einer sechswöchigen Monotherapiestudie mit 82 schizophrenen Patienten untersucht. In wöchentlichen Abständen wurde die Psychopathologie anhand der CGI- und PANSS-Skalen erhoben und das Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen anhand der SAS-Skala festgehalten sowie Blut zur nachträglichen Bestimmung der Arzneistoffblutspiegel abgenommen. Bei einer mittleren oralen Risperidon-Dosis von $4,3 \pm 0,9$ mg/Tag lag die Summe der Blutkonzentrationen von Risperidon

und 9-Hydroxyrisperidon („aktiver Blutspiegel“) bei $41,6 \pm 26,6$ ng/ml. Im Laufe der Behandlung zeigte sich eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik anhand der PANSS und ihrer Subskalen. Zwischen Dosis und aktivem Blutspiegel fand sich eine positive lineare Korrelation ($r = 0,291$; $p = 0,015$), ebenso wie zwischen den Blutspiegeln von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon ($r = 0,262$; $p = 0,016$). Patienten, die mit weniger als 30 % Änderung im PANSS schlechter auf die Behandlung mit Risperidon ansprachen („Nonresponder“), wiesen deutlich höhere aktive Blutspiegel auf (50 ± 31 ng/ml) als Patienten, die gut auf die Behandlung reagierten (38 ± 17 ng/ml; $p = 0,045$), obwohl die verabreich-

te Dosis nicht unterschiedlich war ($p = 0,601$). Ebenso hatten Patienten mit bereits seit mehr als drei Jahren bestehender Erkrankung höhere Blutspiegel als solche mit kürzerer Erkrankungsdauer ($p = 0,039$); dies dürfte einen Alterseffekt darstellen. Im Gegensatz dazu könnten die höheren Blutspiegel bei Nonrespondern auf eine hier nicht berücksichtigte genetische Komponente oder eine veränderte Phase-II-Verstoffwechslung zurückzuführen sein.

Dr. med. Markus J. Schwarz, Dr. med. Ilja Spellmann, Dr. med. Anette Müller-Arends, Johanna Zach, Prof. Dr. med. Norbert Müller, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Dr. med. Michael Riedel, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München, E-Mail: Markus.Schwarz@med.uni-muenchen.de

Die Blutspiegel korrelierten nicht direkt mit dem Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen (EPMS), doch waren höhere Blutspiegel in der zweiten Behandlungswoche mit einem stärkeren Auftreten von EPMS am Ende der Beobachtungsperiode assoziiert ($p < 0,050$). Dementsprechend traten bei Patienten, die initial mit höheren Dosen behandelt wurden, häufiger EPMS auf. Insgesamt unterstützen unsere Daten das aktuelle Konzept der relativ niedrig dosierten Risperidon-Behandlung und sprechen für die Wichtigkeit von therapiebegleitenden Blutspiegeluntersuchungen.

Schlüsselwörter: Risperidon, Metabolit, TDM, EPMS, PANSS

Psychopharmakotherapie 2005;12: 126–30.

Das atypische Neuroleptikum Risperidon hat eine hohe Bindungsaffinität zum D₂-Dopamin-Rezeptor und zu den 5-HT₂-Serotonin-Rezeptoren und erwies sich in den vergangenen Jahren als sehr potentes Antipsychotikum sowohl gegen schizophrene Positiv- wie auch gegen Negativsymptomatik. Risperidon wird nach oraler Aufnahme fast vollständig absorbiert. Über das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 erfolgt die Verstoffwechslung zum ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten 9-Hydroxyrisperidon. Zu einem geringeren Prozentsatz wird Risperidon auch über CYP3A4 verstoffwechselt. Gerade die Aktivität des CYP2D6 unterliegt deutlich interindividuellen Unterschieden, die auf Genpolymorphismen zurückzuführen sind. So ist bei etwa 8 % der europäischen Bevölkerung die CYP2D6-Aktivität deutlich herabgesetzt, während etwa 1 % der Bevölkerung ungewöhnlich aktive CYP2D6 besitzen. Bei normaler Verstoffwechslungsrate werden bereits etwa 24 Stunden nach Einnahme Steady-State-Spiegel von Risperidon erreicht; die Steady-State-Bedingungen von 9-Hydroxyrisperidon sind nach etwa fünf

Tagen erreicht [16]. Da 9-Hydroxyrisperidon im ZNS ein sehr ähnliches Rezeptorbindungsprofil wie Risperidon selbst zeigt [18], wird die Summe aus Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon als *aktiver Anteil* angegeben. Die Summe der Blutkonzentrationen kann entsprechend als aktiver Blutspiegel angegeben werden.

Gemäß Herstellerangaben sollte Risperidon in einer Dosierung von 4 bis 6 mg pro Tag verabreicht werden, doch zeigen Studien deutliche interindividuelle Unterschiede zwischen verabreichter Dosis und Blutspiegeln [2]. Einflussgrößen wie Alter oder Körpergewicht mögen diese Unterschiede ebenso begründen wie genetisch bedingte Variationen in der Metabolisierung [3, 7].

Die aktuellen Dosierungsempfehlungen berücksichtigen solche interindividuellen Unterschiede nicht. Deshalb ist es naheliegend, durch therapeutisches Drug-Monitoring von Risperidon und seinem aktiven Hauptmetaboliten die *individuelle Bioverfügbarkeit* zu überprüfen. Da ein direkter Zusammenhang zwischen Blutkonzentration und Rezeptorbindung im ZNS nachgewiesen werden konnte [18], wäre zudem ein ebenfalls direkter Zusammenhang zwischen Blutspiegeln und *individuellem Ansprechen* auf die Therapie oder dem Auftreten *unerwünschter Arzneimittelwirkungen*, insbesondere extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen, zu erwarten.

Wir untersuchten diese Fragestellung in einer prospektiven Studie, die in extenso anderweitig publiziert wird (Riedel et al., im Druck).

Methode

Wir führten eine sechswöchige Monotherapie-Studie mit variabler Risperidon-Dosis an Patienten mit Schizophrenie durch.

Patienten

Die Diagnose wurde anhand der DSM-IV-Kriterien gestellt [1]. Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten über den Inhalt der Studie aufgeklärt und bestätigten schriftlich ihre Einwilligung.

Ausschlusskriterien waren Alter unter 18 oder über 65 Jahren, schwerwiegende zusätzliche Erkrankungen, Auffälligkeiten in EKG oder EEG, mehr als 20 % von der Norm abweichende klinisch-chemische Laborwerte, positiver Befund im Urin-Drogentest, Substanzabusus, Hepatitis oder HIV-Infektion sowie Schwangerschaft.

An der Studie nahmen 82 Patienten (39 Frauen und 43 Männer) mit einem Durchschnittsalter von $36,2 \pm 12,9$ Jahren teil. Das mittlere Erstmanifestationsalter lag bei $31,7 \pm 16,5$ Jahren und die mittlere Erkrankungsdauer bei $6,7 \pm 8,7$ Jahren. 53 Patienten litten an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie (DSM-IV 295.3), 12 an einer disorganisierten Schizophrenie (DSM-IV 295.1), 10 an einer schizoaffektiven Störung (295.7), 4 an einer undifferenzierten Schizophrenie (295.9) und 3 Patienten an einer schizophreniformen Störung (295.4).

Klinische Untersuchungen

Zu Beginn der Studie wurde jeder Patient eingehend medizinisch untersucht. Am Ende der dritten Woche sowie bei Studienende oder Studienabbruch wurde diese Untersuchung wiederholt. Einer Auswaschphase von zwei bis sieben Tagen folgte innerhalb einer Woche die langsame Aufdosierung mit Risperidon. Danach wurde bei Bedarf anhand der klinischen Symptomatik einmal pro Woche eine Dosisanpassung durchgeführt. Während der gesamten Zeit der Studie waren lediglich bis zu 4 mg/Tag Lorazepam, 15 mg/Tag Zolpidem und 6 mg/Tag Biperiden als Komedikation zugelassen.

In wöchentlichen Abständen wurden die Psychopathologie und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen anhand der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [12], der Clinical Global Impressions Scale (CGI) [9], der Simpson and Angus Scale (SAS) [17] sowie der Barnes Akathisia Scale (BAS) [5] durch erfahrene Psychiater quantifiziert. Zudem wurde wöchentlich Blut zur nachträglichen Bestimmung der Arzneistoffspiegel abgenommen. Diese Bestimmungen wurden jedoch erst

nach Ende der Studie durchgeführt, um die Dosierung nicht zu beeinflussen.

Bestimmung der Arzneistoffspiegel

Wie in einer anderen Publikation zu dieser Studie ausführlich dargestellt [15], wurden die Serumkonzentrationen von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon nach Flüssig-Flüssig-Extraktion per Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit UV-Detektion nachgewiesen. Präzision und Interassay-varianz lagen für beide Analyte unter 5 %. Die Richtigkeit der Analyse wurde durch regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen (Cardiff psychotropic drugs scheme) überprüft.

Statistik

Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studie wurden durch LOCF (Last observation carried forward) die Werte der fehlenden Visiten durch die der letzten Visite ersetzt. LOCF wurde jedoch nur bei solchen Patienten angewandt, die wenigstens bis einschließlich der dritten Behandlungswoche an der Studie teilnahmen. Die Zielvariable war die Änderung der schizophrenen Symptomatik, erfasst durch die PANSS.

Generell wurden zum Ende der sechsten Behandlungswoche Therapieerfolg und -sicherheit festgestellt. Das Kriterium für das Ansprechen auf die Therapie (Responder) war eine mindestens 30%ige Reduktion des PANSS-Gesamtwerts. Die Summe aus Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon wurde als aktiver Blutspiegel definiert. Um eventuelle interindividuelle Unterschiede während der Aufdosierungsphase auszuschließen, wurden die Blutspiegel der 5. Woche als Steady-State-Konzentration angenommen.

Um Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer voneinander zu unterscheiden, wurde ein Grenzwert von drei Jahren definiert. Um den Zusammenhang zwischen Blutspiegeln und Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen (EPMS) zu untersuchen, wurde der Mittelwert der SAS als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen stark und schwach ausgeprägten EPMS definiert.

Zum Vergleich zweier Variablen wurde der t-Test verwendet; Unterschiede im Behandlungsverlauf wurden mit ANOVA berechnet.

Ergebnisse

Dosis und Blutspiegel

Bei einer mittleren oralen Dosis von $4,3 \pm 0,9$ mg/Tag lagen die aktiven Blutspiegel bei $41,6 \pm 26,6$ ng/ml. Dabei zeigte sich eine positive lineare Korrelation zwischen Dosis und aktivem Blutspiegel ($r=0,291$, $p=0,015$) sowie zwischen den Serumkonzentrationen von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon ($r=0,291$; $p=0,016$).

Klinische Variablen

Der PANSS-Gesamtwert verringerte sich im Laufe der Risperidon-Behandlung von $85,4 \pm 19,4$ (positiv: $20,5 \pm 6,3$; negativ: $22,6 \pm 7,0$; global: $42,3 \pm 11,0$) auf $63,0 \pm 21,3$ (positiv: $13,2 \pm 4,9$; negativ: $18,0 \pm 7,1$; global: $31,9 \pm 11,2$) Punkte.

Wie in **Abbildung 1** gezeigt, hatten Patienten, die mit weniger als 30 % Änderung ihres PANSS-Gesamtwerts schlecht auf die Behandlung ansprechen, deutlich höhere aktive Blutspiegel ($49,9 \pm 30,7$ ng/ml) als Responder ($38,2 \pm 17,0$ ng/ml; $p=0,045$), ohne dass jedoch die tägliche Dosis unterschiedlich war ($p=0,601$). Weder Alter ($p=0,885$) noch Gewicht ($p=0,257$) konnten die unterschiedlichen Blutspie-

gel erklären. Zudem unterschieden sich Nonresponder von Respondern nicht bezüglich der PANSS-Gesamtwerte bei Einschluss in die Studie ($p=0,275$). Patienten mit einer länger als drei Jahre währenden Erkrankungsdauer hatten deutlich höhere Blutspiegel ($48,3 \pm 33,1$ ng/ml) als jene mit kürzerer Erkrankungsdauer ($35,5 \pm 17,8$ ng/ml). Dieser Unterschied war nicht auf unterschiedliche Dosierungen zurückzuführen ($p=0,039$), allerdings war die Gruppe der länger erkrankten Patienten naturgemäß älter ($40,1 \pm 12,2$ Jahre vs. $31,9 \pm 12,3$ Jahre; $p=0,004$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Es zeigte sich keine direkte Korrelation zwischen den aktiven Blutspiegeln und dem Auftreten von EPMS, die anhand der SAS quantifiziert wurden ($r=-0,040$; $p=0,722$). Allerdings hatten Patienten, die zum Studienende EPMS aufwiesen ($SAS \geq 0,9$), in der ersten Behandlungswoche deutlich höhere aktive Blutspiegel und eine höhere Dosis (jeweils $p < 0,050$). Höhere aktive Blutspiegel zu einem späteren Zeitpunkt standen jedoch nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten von EPMS.

Diskussion

Das therapeutische Drug-Monitoring gewinnt an immer größerer Bedeutung [6]. Dies hat verschiedene Gründe:

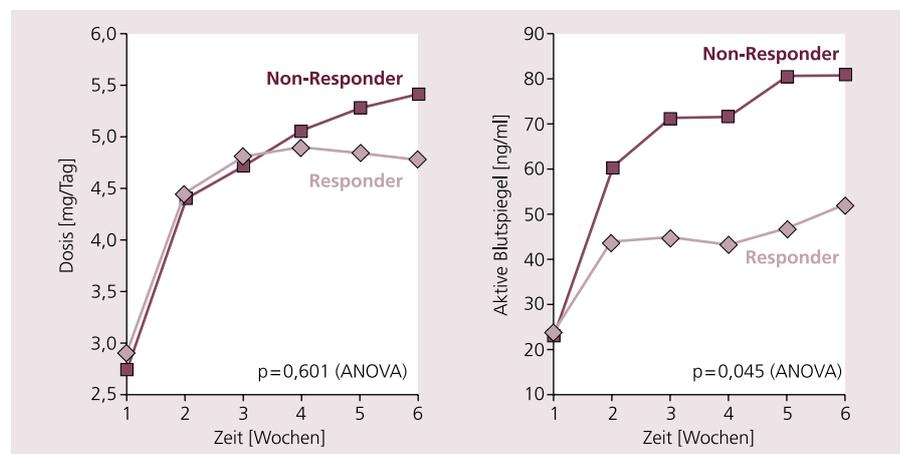


Abb. 1. Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie, der täglichen Dosis und den aktiven Blutspiegeln. Nonresponder (weniger als 30 % Reduktion der Symptomatik gemessen anhand der PANSS) wiesen bei gleicher Dosis deutlich höhere Blutspiegel auf als Responder.

Zum einen stellt die Bestimmung der Blutspiegel von Wirkstoff und Metabolit ein hervorragendes Instrument dar, um individuelle Besonderheiten in der Verstoffwechslung des verabreichten Arzneistoffs nachzuweisen – unabhängig davon, ob diese Besonderheiten auf Arzneimittelinteraktionen an den abbauenden Leberenzymen beruhen oder ob eine genetische Disposition zu auffallend erhöhter oder verminderter Metabolisierungsrate besteht. Zum anderen wurde für verschiedene Psychopharmaka wie Risperidon der Zusammenhang zwischen Blutspiegeln und zentralnervöser Rezeptorbesetzung nachgewiesen [18]. Letzteres führte uns zu der hier dargestellten Studie, in der wir den möglichen Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Arzneimittelwirkung untersuchten.

Tatsächlich konnten wir zeigen, dass die aktiven Blutspiegel von Risperidon und seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten 9-Hydroxyrisperidon in Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Therapie sowie in Zusammenhang mit dem Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen stehen.

Insgesamt war das Ansprechen auf die Therapie sehr gut und das Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen war relativ gering. Dennoch fiel auf, dass Patienten, die am Ende der ersten Behandlungswoche eine höhere Dosis einnahmen und dadurch erhöhte aktive Blutspiegel hatten, gegen Ende der Studie vermehrt EPMS aufwiesen. Zu einem späteren Zeitpunkt bestand kein Zusammenhang mehr zwischen Dosis oder Blutspiegeln und EPMS. Ähnliche Befunde wurden bereits von Olesen und Kollegen beschrieben [14], doch existieren hierzu widersprüchliche Daten [10, 20].

Wie bereits von einer anderen Gruppe beschrieben [14], wiesen Patienten mit mehr als dreijähriger Dauer ihrer Erkrankung höhere aktive Blutspiegel auf, obwohl sie keine höhere Dosis erhielten. Dies mag am ehesten einen Alterseffekt darstellen und nicht genetisch bedingt sein, oder es mag auf direkten kumulativen pharmakologischen Effekten beruhen [21].

Überraschenderweise hatten jedoch unabhängig von Alter oder Körpergewicht Patienten, die schlechter auf die Therapie ansprachen, bei gleicher täglicher Dosis deutlich höhere aktive Blutspiegel. Eine Resorptionsstörung kann ausgeschlossen werden, denn andernfalls müsste man bei Nonrespondern *verminderte* Blutspiegel erwarten. Es bleibt deshalb zu spekulieren, ob möglicherweise eine (genetisch bedingt?) unterschiedliche Aktivität des P-Glykoproteins (P-gp) an der Blut-Hirn-Schranke für diesen Effekt verantwortlich ist. Das transmembranale P-gp ist ein Transportmolekül, das körperfremde Substanzen wie Pharmaka unter anderem über die Blut-Hirn-Schranke aus Körperkompartimenten transportiert. Sowohl Risperidon als auch 9-Hydroxyrisperidon wurden als P-gp-Substrate bestätigt [8]. Tierexperimentelle Daten weisen auf einen wichtigen Einfluss des P-gp auf die Aufnahme dieser beiden Substanzen ins Gehirn hin: Bei Mäusen mit defizientem P-gp an der Blut-Hirn-Schranke war das Verhältnis der Hirn-/Blut-Konzentrationen von Risperidon um das 12fache und für 9-Hydroxyrisperidon um das 29fache gesteigert [19].

In unserer Studie waren durchwegs die Blutkonzentrationen des Metaboliten höher als die der Muttersubstanz. Dies bestätigt Beobachtungen von Aravagiri und Kollegen [2] und legt nahe, dass die klinische Wirkung von Risperidon vorwiegend auf seinen Metaboliten zurückzuführen ist. Insofern nimmt Risperidon eher eine Sonderstellung unter den Psychopharmaka ein, da die klinische Bedeutung pharmakologisch aktiver Metaboliten meist deutlich geringer ausgeprägt ist [4]. Gerade aus diesem Grunde ist es wichtig, beim therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) sowohl Risperidon als auch seinen aktiven Metaboliten zu bestimmen, wie auch in den Konsensus-Leitlinien der Expertengruppe TDM der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie gefordert [6].

Zusammenfassend zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhten aktiven Blutspiegeln und einem schlechteren Ansprechen auf die The-

rapie sowie einem erhöhten Risiko für EPMS; außerdem wiesen auch chronisch kranke Patienten höhere Blutspiegel auf. In Anbetracht dieser Befunde muss für den klinischen Alltag eine moderate Aufdosierung und insgesamt eine eher niedrige Dosierung sowie die regelmäßige Kontrolle der aktiven Blutspiegel empfohlen werden. Dies steht in Einklang mit dem aktuellen Trend, nicht mit Dosisescalation, sondern mit niedrigen bis moderaten Dosierungen zu arbeiten [11, 13].

Therapeutic drug monitoring of risperidone – clinical efficacy and side effects

There are only few data on the therapeutic drug monitoring of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in relation to oral risperidone dose and clinical response. We thus prospectively investigated risperidone serum concentrations in relation to clinical efficacy and side-effects to determine their effect upon these parameters.

Risperidone monotherapy was administered to 82 schizophrenic patients in a 6-week open dose clinical trial. Weekly assessments included CGI and PANSS ratings to assess psychopathology, SAS to assess medication side effects, and blood samplings to quantify steady state plasma levels of risperidone and 9-OH-risperidone.

Mean oral dose of risperidone was 4.3 ± 0.9 mg, while plasma levels of both risperidone and 9-OH-risperidone together ("active moiety") were 41.6 ± 26.6 ng/ml. Significant improvements in PANSS scales and the various subscales ensued. There was a positive linear correlation between active moiety plasma levels and dose ($r=0.291$, $p=0.015$) and between risperidone and 9-OH-risperidone levels ($r=0.262$; $p=0.016$). Nonresponders to pharmacotherapy (PANSS improvement $<30\%$) showed significantly higher active moiety plasma levels (49.9 ± 30.7 ng/ml) than responders (38.2 ± 17.0 ng/ml; $p=0.045$) without significantly higher oral doses ($p=0.601$). Patients with longer illness duration (≥ 3 years) had significantly higher plasma drug levels than those with a shorter course (< 3 years; $p=0.039$). This may represent general ageing effects. Conversely, the observed higher plasma levels in nonresponders may derive from unaccounted genetic metabolism abnormalities or phase II metabolism disturbances.

Extrapyramidal side effects (EPS) and plasma levels were not correlated ($r=0.028$; $p=.843$), but higher plasma levels at week 2 predicted incidence of EPS ($p < 0.050$). Accordingly, patients initially receiving higher oral doses of risperidone were significantly more likely to respond with EPS in the trial course, which reaffirms the need for careful titration.

The high inter-individual variability in risperidone and 9-OH-risperidone metabolism and the relationship between clinical outcome and plasma levels warrants regular plasma level monitoring

of both compounds to assess for the clinically relevant active moiety.

Keywords: Risperidone, metabolite, TDM, EPS, PANSS

Literatur

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Aravagiri M., Marder SR, Nuechterlein KH, Gitlin MJ. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone. *Ther Drug Monit* 2003;25:657–64.
- Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Genet C, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors. *Ther Drug Monit* 1999;21:105–15.
- Baldessarini RJ, Centorrino F, Flood JG, Volpicelli SA, et al. Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:117–24.
- Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672–6.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–65.
- Berecz R, LLerena A, de la RA, Gomez J, et al. Relationship between risperidone and 9-hydroxy-risperidone plasma concentrations and CYP2D6 enzyme activity in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:231–4.
- Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci* 2002;71:163–9.
- Guy W, Bunate RR. Clinical Global Impression. In: Guy W, Bunate RR (eds.) *Manual for the ECDEU assessment battery*. Bethesda: National Institute of Mental Health, 1970: 12.1–12.6.
- He H, Richardson JS. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptors. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:19–30.
- Huq ZU. A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:220–4.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Lee SH, et al. Fine-tuning risperidone dosage for acutely exacerbated schizophrenia: clinical determinants. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:393–9.
- Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, et al. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit* 1998;20:380–4.
- Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Im Druck. Epub Nov 2004.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington: The American Psychiatric Press, 1998.
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212(Suppl):11–9.
- van Beijsterveldt LE, Geerts RJ, Leysen JE, Megens AA, et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114:53–62.
- Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, et al. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:415–9.
- Yoshimura R, Ueda N, Nakamura J. Possible relationship between combined plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone and extrapyramidal symptoms. *Neuropsychobiology* 2001;44:129–33.
- Zubenko GS, Sunderland T. Geriatric psychopharmacology: why does age matter? *Harv Rev Psychiatry* 2000;7:311–33.

Citalopram – Plasma- und Liquorkonzentrationen

Zusammenhang mit neurobiologischen und klinischen Verlaufsparemtern

Georg Nikisch, Fulda, Aleksander A. Mathé, Stockholm, und Pierre Baumann, Prilly-Lausanne

Grundlage des therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) psychotroper Pharmaka im Blut ist die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen ihrer Konzentration im Blut und am Wirkungsort. Mit heutigen Techniken ist eine quantitative Bestimmung eines Arzneistoffs und seiner aktiven Metaboliten im Gewebe des Zentralnervensystems zwar noch nicht möglich, doch kann Liquor als Untersuchungsmaterial dienen.

Um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Blut- und Liquorkonzentrationen eines Antidepressivums und seiner biologischen und klinischen Wirkung zu klären, wurden bei 22 depressiven Patienten nach einer 4-wöchigen stationären Behandlung mit Citalopram (40 mg/Tag) Plasma- und Liquorkonzentrationen der Citalopram-Enantiomere sowie deren N-demethylierter (DCIT) und desaminierter (CIT-PROP) Metaboliten

bestimmt. Vor Beginn und nach Abschluss der Citalopram-Behandlung erfolgten zusätzlich Bestimmungen der Liquorkonzentrationen von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) und Homovanillinsäure (HVA). Die Beurteilung der klinischen Veränderung erfolgte mit der Hamilton Depression Rating Scale in der 21-Item-Version (HAM-D). Als Ansprechen auf die Therapie (Response) wurde eine Besserung um $\geq 50\%$ in den HAM-D-