

*Beitrag aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie:*

## Toxikologisches Monitoring von Risperidon und Lithium bei einer akuten Intoxikation

T. Grobosch\*, L. Schönberg, D. Lampe\*

\*Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes), Institut für Klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin, Oranienburger Str. 285, 13437 Berlin (Email: [toxikologie@bbges.de](mailto:toxikologie@bbges.de))

### Zusammenfassung

Ein 37-jähriger Mann wurde in eine Rettungsstelle eingeliefert und sollte nach eigenen Angaben 100 Tabletten Qilonum retard (= 450 mg Lithiumcarbonat/Tablette) sowie 150 Tabletten Risperdal (unbekannte Einzeldosis) in suizidaler Absicht eingenommen haben. Im Rahmen der systematischen toxikologischen Analyse wurde eine Mischintoxikation mit Risperidon und Lithium bestätigt. Die Maximalkonzentrationen im Plasma betragen 24 µg/L Risperidon, 920 µg/L 9-Hydroxy-Risperidon und 26,4 mg/L Lithium. Aus den populationspharmakokinetischen Daten und den gemessenen Konzentrationen wurde eine bioverfügbare Dosis von 235,15 mg Risperidon (= ca. 120 Tabletten zu je 3 mg Risperidon) berechnet. Der Patient konnte nach 4 Tagen Krankenhausbehandlung in ambulante Betreuung entlassen werden. Weitere Vergiftungen mit Risperidon aus der Literatur werden aufgeführt und diskutiert.

### Einleitung

#### Risperidon

Risperidon (RISP) wird zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt und ist in den Stärken 0,5 – 4 mg (*Risperdal*®, Fa. JANSSEN-CILAG) seit 1994 in Deutschland erhältlich [1]. Die Plasmaeiweißbindung des RISP liegt bei 66 %, die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 65 %. RISP wird über Cytochrom-P450-2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon (OH-RISP) metabolisiert [2]. Der Metabolit hat die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie RISP. Beide bilden zusammen die *aktive antipsychotische Fraktion* [3]. Die Spitzenkonzentrationen von RISP im Serum wird ca. 1-2 h nach Einnahme erzielt. Die Plasmahalbwertszeiten betragen ca. 3 h für RISP und ca. 24 h für OH-RISP. Ca. 3 % des RISP und fast 100 % des OH-RISP werden unverändert über die Niere eliminiert [2].

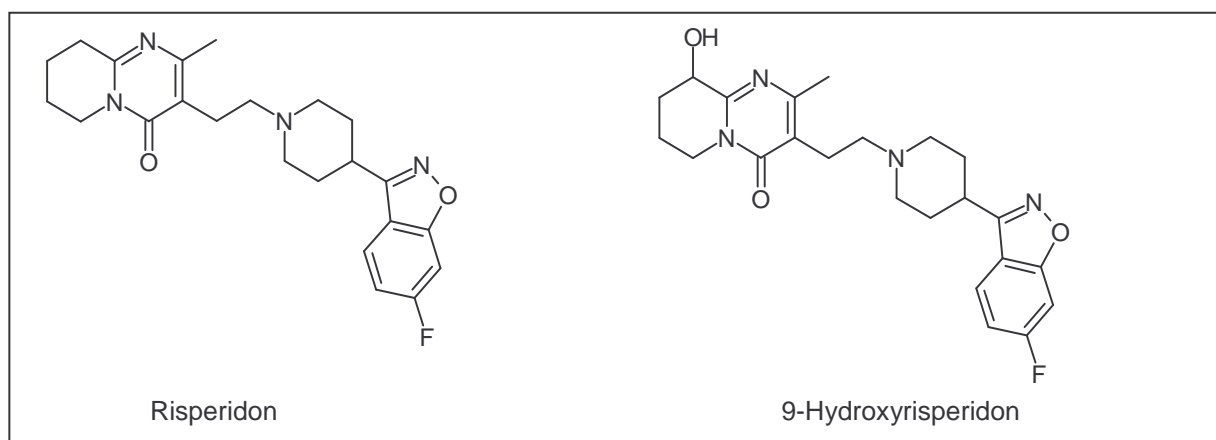


Abb. 1: Strukturformeln von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon

Der therapeutische Konzentrationsbereich (trough level) liegt bei 2 – 20 µg/L (RISP) bzw. 10-100 µg/L (OH-RISP) [4]. Bei Überdosierung treten Benommenheit, Sedierung, Tachykardie, Hypotension sowie extrapyramidale Symptome auf [3]. Die Bestimmung der Konzentration von RISP/OH-RISP kann mit verschiedenen flüssigkeitschromatographischen Methoden, wie z. B. HPLC-UV [5], HPLC-MS [6] oder HPLC-MS/MS [7,8] erfolgen.

### ***Lithium***

Lithiumsalze werden zur Therapie manischer Zustände sowie zur Phasenprophylaxe affektiver Psychosen eingesetzt [2]. Der therapeutische Konzentrationsbereich im Serum liegt bei 4 – 8 mg/L (trough level) [4]. Die Halbwertszeit beträgt etwa 22 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt renal.

Symptome einer Lithiumintoxikation ( $c > 14$  mg/L [9]) sind Polyurie, Durchfall, Erbrechen, Somnolenz, Verwirrtheit, feinschlägiger Tremor, Schwindel, Koma [9,10]. Die Detoxikation kann z. B. durch eine Hämodialyse beschleunigt werden.

Die Bestimmung der Lithiumkonzentration kann flammenphotometrisch oder mit ionenselektiver Elektrode erfolgen.

### **Kasuistik**

Der 37-jährige männliche Patient wurde soporös in eine Rettungsstelle eingeliefert. Laut Angaben des Patienten hatte er 1 h zuvor 100 Tabletten Quilonum retard (= 450 mg Lithiumcarbonat/Tablette) sowie 150 Tabletten Risperdal (unbekannte Einzeldosis) in suizidaler Absicht eingenommen. Anamnestisch war eine manisch-depressive Erkrankung bekannt. Aufgrund der angegebenen Dosis sowie der bekannten Dauermedikation, wurde noch vor Kenntnis der Lithiumkonzentration dialysiert.

### **Material und Methoden**

#### ***Konzentrationsbestimmung von Lithium mittels ionenselektiver Elektrode***

Die Lithiumkonzentration wurde mit einem Electrolyte 10 Analyzer NOVA CRT 10 B der Firma NOVA Biomedical GmbH bestimmt. Für die Messung wurden 0,5 mL Serum eingesetzt.

#### ***Konzentrationsbestimmung von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon mittels LC-MS***

Im Rahmen der systematischen toxikologischen Analyse wurde die erste Probe mittels HPLC-DAD analysiert [11]. In der Folge wurden alle Untersuchungen mit der für das Therapeutische Drug Monitoring vorgesehenen LC-MS Methode durchgeführt.

### ***Chemikalien***

Kaliumdihydrogenphosphat (picograde), Kaliumhydroxid (picograde), Ammoniaklösung (25 %, picograde) wurden von Merck (Darmstadt), Ethylacetat von Promochem (Wesel), Methanol (LC-MS-Chromasolv) und Ameisensäure (picograde) von Riedel de Haen (Seelze) bezogen. Natriumformiat (picograde) wurde von Fluka (Neu-Ulm) und Risperidon, 9-Hydroxy-Risperidon und Methylrisperidon (Interner Standard, IS) von der Firma Janssen (Neuss) bezogen.

**Probenvorbereitung (LC-MS)**

Phosphatpuffer (1,0 mL) + Methylrisperidon (6 ng) als Interner Standard wurden in einem Eppendorfgefäß vorgelegt, mit 500 µL Plasma versetzt und 30 s gemischt (Vortex). Diese Proben wurden anschließend mittels automatischer Festphasenextraktion (Zymark Rapid Trace) wie in Tab. 1 angegeben aufgearbeitet:

**Tab. 1:** Festphasenextraktionsprogramm

Arbeitsschritt	Lösungsmittel	Volumen	Geschwindigkeit
Konditionieren	Methanol	2,0 mL	5,0 mL/min
	0,1 M Phosphatpuffer (pH=6)	1,5 mL	5,0 mL/min
Beladen	Vorbereitete Probe*		
Waschen	Ameisensäure (0,1 %)	1,5 mL	3,0 mL/min
	Methanol	1,5 mL	1,5 mL/min
Trocknen	2 min	-	-
Eluieren	Ethylacetat/25 % Ammoniak (45/5, v/v)	1,6 mL	1,0 mL/min

\* Als Extraktionssäule wurde eine LRC CERTIFY-Säule (130 mg, 3 mL) der Firma Varian verwendet.

Das Eluat wurde anschließend im Stickstoffstrom bei einer Temperatur von 60 °C eingengt, der trockene Rückstand in 120 µL Methanol/0,1 % Ameisensäure (50/50, v/v) aufgenommen und 50 µL injiziert.

**LC-MS-Bedingungen****LC-Parameter:**

Die HPLC bestand aus einem binären Pumpensystem (LC-10 ADVp), einem System Controller (SCL- 10 A), einem Lösungsmitteldegasser (DGU-14 A), einem Autosampler (SIL-10 ADVp), einem Ofen (CTO-10 ASVp) und einem UV-Detektor (SPD-6 A, alles Shimadzu, Duisburg). Als analytische Trennsäule wurde eine Prodigy 5µ ODS(2) (150 x 2,0 mm, 5 µm), inkl. Vorsäule (beides Phenomenex, Aschaffenburg) verwendet. Die Ofentemperatur betrug 40 °C. Mobile Phase: Laufmittel A: Methanol, Laufmittel B: Methanol/ Wasser (20/80, v/v). Die Laufzeit des Gradienten betrug 15 min: 0 – 7,5 min: 75 – 6 % B linear, 7,5 – 9,0 min: 6 % B, 9,0 - 11 min: 75 % B linear, 11 – 15 min: 75 % B. Die Flussrate der mobilen Phase lag bei 0,3 mL/min, die Messwellenlängen bei 210/288 nm.

**MS-Parameter:**

Für die Massenspektrometrie diente ein MS-2010-System (Shimadzu). Die Messungen erfolgten mit dem ESI-Interface im positiven Modus. Als Nebulizer Gas wurde Stickstoff mit einer Flussrate von 4,5 L/min verwendet. Die Block- und CDL-Temperatur lag bei 300 °C. Alle anderen Einstellungen resultierten aus dem Standard-Tuning. Der Massendetektor arbeitete im SIM-Modus mit Fokussierung auf die Massen (m/z): 411 (RISP), 427 (OH-RISP) und 421 (IS) bei einer Detektorspannung von 1,9 kV.

**Kalibrierung:**

Für die Quantifizierung wurde eine 8-Punkt Kalibration von RISP und OH-RISP (0, 1, 5, 10, 25, 50, 100 und 250 µg/L) durchgeführt. Beide Kalibrationen waren im geprüften Bereich linear ( $r > 0,999$ ).

Für die Präzision wurden anhand von in-house Qualitätskontrollproben folgende VK-Werte bestimmt (interday, n=10): RISP 8,7 % (3 µg/L), 7,2 % (6 µg/L) und 9 % (12 µg/L); OH-

RISP 11,2 % (3 µg/L), 13,1 % (6 µg/L), 8,9 % (12 µg/L). Die Bestimmungsgrenze lag für beide Analyte bei 1 µg/L (S/N 3).

## Ergebnisse

Wie aus Tabelle 2 zu erkennen, wurde in der ersten Probe die höchste RISP-Konzentration (24 µg/L) bzw. OH-RISP-Konzentration (920 µg/L) gemessen. Während zu diesem Zeitpunkt der therapeutische Bereich für RISP nur gering überschritten wurde, lag die OH-RISP Konzentration um den Faktor 10 über dem oberen therapeutischen Bereich. In den weiteren Proben nahmen die OH- und RISP-Konzentration kontinuierlich ab, die terminalen Halbwertszeiten entsprachen etwa den Populationshalbwertszeiten.

Obwohl sofort dialysiert worden ist, stieg die Lithiumkonzentration von ursprünglich 12,3 mg/L bis auf ein Maximum von 26,4 mg/L (Probe 4). Der obere therapeutische Konzentrationsbereich wurde erst nach 71,5 h (trotz wiederholter Dialysen) unterschritten.

Abbildung 2 zeigt ein Beispielchromatogramm eines Kalibrierstandards.

Tab. 2 : Plasmakonzentrationen

Probe	Zeit nach Intoxikation [h]	Risperidon c [µg/L]	9-OH-Risperidon c [µg/L]	Lithium c [mg/L]
1	8,5	24,0	920	-
2	9,5	16,4	920	12,3
3	14,5	4,3	830	13,9
4	24,6	< 1	770	26,4
5	40,5	< 1	400	14,0
6	47,5	< 1	360	10,6
7	71,5	< 1	210	5,9

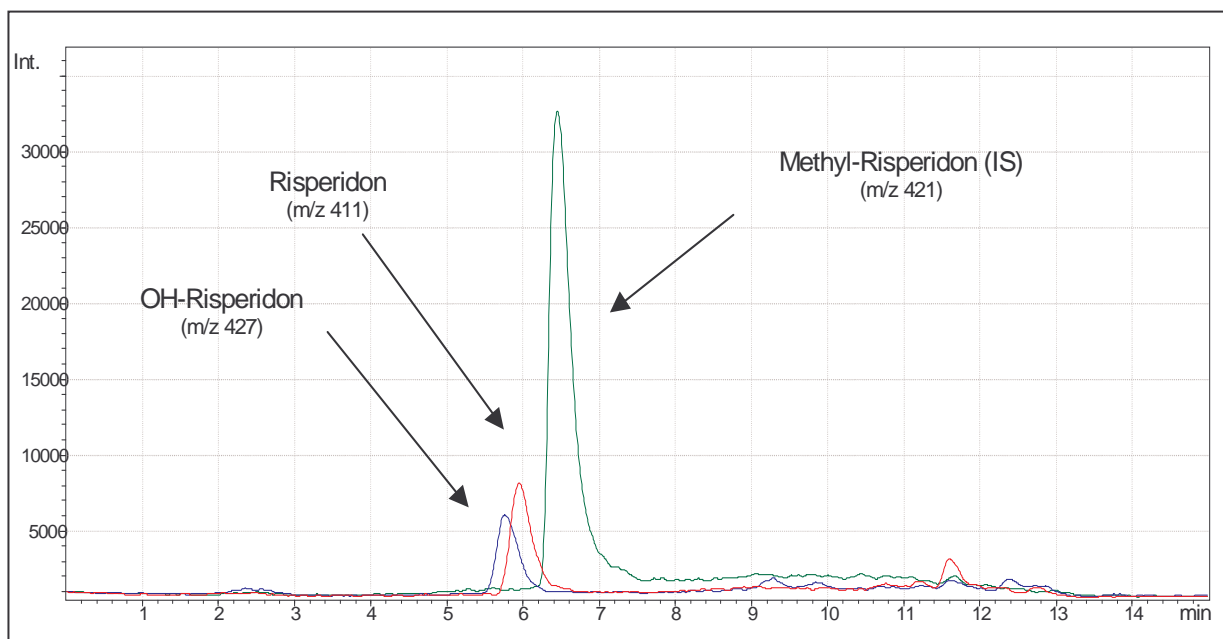


Abb. 2: Beispielchromatogramm eines Kalibrierstandards, RSP, OH-RISP (c = 5 ng/mL, SIM-Modus)

Anhand populations-pharmakokinetischer Daten (s.Tab.3) wurde zur Plausibilitätskontrolle der Anamnese auf die vermutlich eingenommene Tablettenmenge zurückgerechnet. Nach dieser Berechnung betrug die „bioverfügbare“ RISP-Dosis 235,1 mg. Dies entspricht ungefähr 120 Tabletten zu je 3 mg und damit in etwa den Angaben des Patienten. Einschränkend sei daraufhin gewiesen, dass bei dieser Abschätzung eine mögliche Sättigung des first pass Metabolismus vernachlässigt werden musste.

Aufgrund der Dialyseperioden kann nicht auf die Lithiumdosis zurück gerechnet werden.

**Tab.3:** Populations-Pharmakokinetische Daten

Substanz	f	Vd	Cl	LITERATUR			PATIENT	
				Elimination unveränd. renal	Protein- bindung	HWZ Literatur	HWZ	AUC
	[%]	[L/kg]	[L/h/kg]	[%]	[%]	[h]	[h]	[mg/L·h]
RISP	66	1,1	0,291	3	88	3	2,6	0,2
OH-RISP		0,8	0,023	100	77	24	24,0	43,6
Lithium	100	0,8	0,024	97	1	22	22,0	1118,4

f = Bioverfügbarkeit, Vd = Verteilungsvolumen, Cl = Clearance, HWZ = Halbwertzeit, AUC = Fläche unter der Konzentrationskurve, zugrunde gelegtes Gewicht = 70 kg, Daten aus [12]

## Diskussion

Es handelt sich um eine Mischintoxikation mit RISP/OH-RISP und Lithium unter Dialyse. Zunächst fällt die über mehr als 24 h protrahierte Resorption von Lithium auf, was sicher mit der großen Anzahl von eingenommen Tabletten zusammenhängt. Weniger plausibel ist bei der angegebenen Ingestionszeit von 8,5 h vor der ersten Probenahme die große Diskrepanz zwischen den gemessenen RISP- bzw. OH-RISP-Konzentrationen. Hohe OH-RISP-Konzentrationen sind von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bekannt. Da jedoch sowohl für Lithium als auch für OH-RISP die terminale Eliminationshalbwertzeit des Patienten den populationspharmakokinetischen Daten entsprechen, dürfte diese Interpretationsmöglichkeit ausscheiden. Man muß deshalb wohl davon ausgehen, dass die tatsächliche Ingestionszeit von RISP wesentlich vor dem anamnestisch erhobenen Intoxikationszeitpunkt liegt (z. B. 15 – 20 h vor Probenahme).

Ob es sich um eine „zweistufige“ Intoxikation handelt und die angegebenen Intoxikationszeit dem Zeitpunkt der Lithiumeinnahme entspricht, ist zu vermuten, jedoch aus unseren Daten nicht verlässlich abzuleiten.

In Tabelle 4 sind in der Literatur berichtete Intoxikationen mit RISP zusammengefaßt. Bis auf die mit „ # “ versehenen Fälle wurden die aufgeführten Intoxikationen überlebt. Fall 8 stellt den einzigen von uns in der Literatur gefundenen Todesfall dar, der auf eine RISP-Intoxikation zurückgeführt wurde. Die zusätzlich eingenommenen Medikamente lagen im therapeutischen Bereich [14]. Bei Fall 9 wird die hohe Zolpidem-Konzentration (4500 µg/L) als Todesursache angenommen [15]. Der Fall 5 wurde im Rahmen der systematischen toxikologischen Analyse in unserem Labor untersucht. Die Diazepam-Konzentration im Plasma lag bei 0,27 mg/L, die von Nordazepam bei 0,52 mg/L.

Tab. 4: Intoxikationen mit Risperidon

Fall	Alter/Geschlecht	c(RISP)	c(OH-RISP)	zusätzlich eingenommene Substanzen	Literatur
		[µg/L]	[µg/L]		
1	34 Jahre, w	45,6	79,4	Biperiden, Flunitrazepam, Thioridazin, Imipramin, Benzotropin, Codein,	13
2	49 Jahre, w	80	90	Diazepam, Tranlycypramin	16
3	39 Jahre, m	134	86	Lithium, Fluoxetin, Lorazepam Brotizolam, Zopiclon, Nitrazepam,	18
4	45 Jahre, w	325	139	Haloperidol, Promethazin	13
5	24 Jahre, m	700	200	Diazepam, Nordiazepam	4
6	37 Jahre, m	24	920	Lithium	4
7	21 Jahre, m	1070	100	-	17
8	45 Jahre, m <sup>#</sup>	1800	-	Buspiron, Perphenazin	14
9	36 Jahre, w <sup>#</sup>	-	5600	Zolpidem	15

Wegen der relativ schnellen Elimination von RISP ist zumindest bei länger als 12 h zurückliegenden Intoxikationen OH-RISP ein wesentlich verlässlicher Untersuchungsparameter als die Muttersubstanz RISP.

Insgesamt weisen jedoch die in Tabelle 4 zusammengetragenen Fälle auf eine relativ geringe Toxizität von RISP hin. Nur in einem Fall (Nr. 8, Tab. 4) wurde unseres Wissens ein tödlicher Ausgang nach RISP-Intoxikation beschrieben.

## Literatur

- [1] Fricke, Klaus, Neue Arzneimittel 1995, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1997
- [2] Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001
- [3] Fachinformation Risperdal, Janssen-Cilag, Hrsg. BPI Service GmbH, Frankfurt a. M., Stand 2002
- [4] Toxikologische Datenbank, Institut für klinische Toxikologie, Berliner Betriebe für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes), 2003
- [5] A. Avenoso et al., Determination of risperidone and its major metabolite 9-hydroxyrisperidone in human plasma by reversed-phase liquid chromatography with ultraviolet detection, J. Chromatogr. B, 2002, 746: 173-181
- [6] H.H. Maurer et al., Negative ion chemical ionization gas chromatography-mass spectrometry and atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography-mass spectrometry of low-dosed and/or polar drugs in plasma, Therap. Drug Monit., 2002, 24: 117-124
- [7] B.M.M. Remmerie et al., Validated method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by liquid chromatography – tandem mass spectrometry, J. Chromatogr. B, 2003, 783: 461-472
- [8] M. Aravagiri, Simultaneous determination of risperidone and -hydroxyrisperidone in plasma by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry, J. Mass Spectrom., 2000, 35: 718-724
- [9] Fachinformation Quilonum retard, Glaxo Smith Kline, Hrsg. BPI Service GmbH, Frankfurt a. M., Stand 2002
- [10] Baselt, 6. Auflage, Biomedical Publications, Foster City, California, 2002
- [11] H.J. Birkhahn, Neuroleptika und Antidepressiva, Handbuch für Labor und Klinik, Klinisch-toxikologische Analytik, Verfahren, Befunde, Interpretationen, Hrsg. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2002

- [12] Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10. Auflage, Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, International Edition
- [13] Nishikage et al., Sequential changes in the plasma concentration of risperidone following intentional overdose, *Clin. Neuropharm.*, 2002, Vol. 25, No.6: 307 – 309
- [14] Springfield and Bodiford, An overdose of risperidone, *J. Anal. Toxicol.*, 1996, 20: 202 – 203
- [15] Gock et al., A zolpidem overdose case, *Proceedings of the Joint Congress of the The International Association of Forensic Toxicologists, Inc.*, Albuquerque, New Mexico, 1998, zitiert in [13]
- [16] Goeringer and Drummer, Postmortem Concentrations of Risperidone, *Bulletin of The International Association of Forensic Toxicologists*, 2002, Vol. 32, No.2: 9
- [17] Lee et al., Serum and Urine Risperidone Concentrations in Acute Overdose, *J. Clin. Psychopharm.*, 1997, 17: 325 - 326
- [18] Kerbusch et al., Bayesian Pharmacokinetics of Lithium after an Acute Self-Intoxication and Subsequent Haemodialysis: A Case Report, *Pharmac. Toxicol.*, 2002, 90 (5): 243 – 5

## *Stellenangebot / Job offer*

### **Research Project Manager/Senior Scientist**

**Activity:** Analytical clinical and forensic toxicology

**Responsibilities:** This is a new position, and your principal responsibility will be to take the scientific lead for defining and developing support for several analytical toxicology studies: development of analytical methods for drugs and metabolites in biological matrices with techniques including CE, HPLC and GC with a wide range of detectors, biomarkers of toxicity, in vitro drug metabolism and isolation and structure elucidation of natural toxins to support improvement of clinical and forensic toxicological knowledge .

You will plan design, conduct in-house studies, organize collaborations and contract research with national, international, governmental or clinical agencies, edit reports, timelines and summary documents as well as scientific papers.

**Qualifications:** Position requires PhD degree in natural sciences with at least 10 years of experience in analytical toxicology field and certification as research manager.

Aspirants must be knowledgeable in pharmacology/toxicology, biochemistry, organic chemistry and cell biology.

Board certification and university teaching is an advantage.

The successful candidate will possess excellent written and verbal communication skills in English, French and preferably in German.

Applications of requests for more information should be directed to:

*Prof. Dr. Robert Wennig, Laboratoire National de Santé - Toxicologie, Université du Luxembourg - Campus du Limpertsberg, CRP-Santé, 162A, av. de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg*

*Tel.: +352 466644-472, Fax: +352 221331, E-mail: wennig@cu.lu*