

MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

INDIKATIONEN

Das MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit dient der quantitativen *in-vitro*-Bestimmung von Risperidon und Paliperidon (9-Hydroxyrisperidon) in menschlichem Serum unter Verwendung von automatisierten, klinisch-chemischen Analysegeräten. Die Messungen werden zur Kontrolle der Einhaltung einer Risperidon- oder Paliperidon-Therapie durch den Patienten eingesetzt, um eine angemessene Behandlung zu gewährleisten.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Risperidon (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl] ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one) ist ein Benzisoxazol-Derivat, ein atypisches Neuroleptikum zur Behandlung von Schizophrenie, von mit der Bipolar-I-Störung verbundenen akuten manischen oder gemischten Episoden und einer mit autistischer Störung verbundenen Reizbarkeit.^{1,2}

Paliperidon (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[3,4-a]pyrimidin-4-one) ist ein Benzisoxazol-Derivat, ein atypisches Neuroleptikum, das in der Behandlung von Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen eingesetzt wird.^{3,4}

Das Hauptabbauprodukt von Risperidon, Paliperidon, ist ebenfalls pharmazeutisch aktiv. Die therapeutische Wirkung von Risperidon ist auf die Gesamtexposition sowohl gegenüber Risperidon als auch gegenüber dem aktiven Abbauprodukt, d. h. Gesamt-Risperidon, zurückzuführen.⁵ Der Gesamt-Risperidon-Assay bestimmt das insgesamt aktive Risperidon im Patientenserum: Risperidon plus Paliperidon.

Das Nichteinhalten einer Medikamentenbehandlung ist bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen verbreitet.⁶ Obwohl die Einhaltung der Medikation für den Behandlungserfolg von entscheidender Bedeutung ist, lässt sich die Einhaltung der Medikamenteneinnahme am wenigsten genau beurteilen.^{7,8} Die Messung von Risperidon und Paliperidon liefert dem behandelnden Arzt objektive Hinweise auf Konzentrationen, die auf eine fehlende Therapietreue des Patienten hinweisen können.⁹

Der Gesamt-Risperidon-Assay (US-Patent 8,088,594) ist ein homogener, aus zwei Reagenzien bestehender Nanopartikel-Agglutinations-Immunoassay zur Bestimmung von Risperidon und Paliperidon in humanem Serum. Es beruht auf der Konkurrenz zwischen Arzneimittel und Arzneimittelkonjugaten um die Bindung an arzneimittelspezifische Antikörper, die kovalent an Nanopartikel gebunden sind. Der Grad der Partikelaggregation kann spektralfotometrisch auf klinisch-chemischen Analysegeräten verfolgt werden.

REAGENZIEN

MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="padding: 2px 5px;">REF</td></tr></table> RSP-RGT	REF	Anzahl x Volumen
REF		
Reagenz 1 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="padding: 2px 5px;">R1</td></tr></table> Reaktionspuffer, der Arzneimittelkonjugat, Protein und Puffer enthält	R1	1 x 10,0 ml
R1		
Reagenz 2 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="padding: 2px 5px;">R2</td></tr></table> Nanopartikelreagenz, das an Nanopartikel gebundene monoklonale Antikörper in einer Pufferlösung enthält	R2	1 x 5,0 ml
R2		

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Nur zur Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.
- Für eine Diagnose müssen die Ergebnisse immer im Zusammenhang mit der Krankheitsgeschichte des Patienten, klinischen Untersuchungen und anderen Befunden beurteilt werden.
- Die für den Umgang mit Laborreagenzien üblichen Vorsichtsmaßnahmen sind einzuhalten.

- Befolgen Sie die Anweisungen zur Handhabung der Reagenzien. Eine unsachgemäße Vermischung der Reagenzien kann die Assay-Leistung beeinträchtigen.
- Alle Komponenten des Gesamt-Risperidon-Assays enthalten weniger als 0,1 % Natriumazid. Kontakt mit der Haut und mit Schleimhäuten ist zu vermeiden. Betroffene Bereiche mit reichlich Wasser spülen. Bei Verschlucken der Reagenzien oder Kontakt mit den Augen ist sofort ein Arzt aufzusuchen. Bei der Entsorgung derartiger Reagenzien stets mit viel Wasser spülen, um eine Ansammlung von Azid zu verhindern.

HANDHABUNG DER REAGENZIEN

Die Reagenzien des Gesamt-Risperidon-Assays sind gebrauchsfertig.

Die Reagenzien (R1 und R2) durch vorsichtiges fünfmaliges Umdrehen mischen; dabei Blasenbildung vermeiden. Anschließend die Reagenzien in das Analysegerät legen.

Die Reagenzien (R1 und R2) mischen, bevor sie in einen Analysegerät-spezifischen (sekundären) Reagenzenträger umgefüllt werden. Vor dem Einsetzen von Analysegerät-spezifischen (sekundären) Reagenzenträgern in das Analysegerät die Reagenzien (R1 und R2) durch vorsichtiges fünfmaliges Umdrehen mischen; dabei Blasenbildung vermeiden.

LAGERUNG UND STABILITÄT

Reagenzien gekühlt bei 2 bis 8 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Bei ordnungsgemäßer Lagerung und Behandlung sind die Reagenzien bis zum Verfallsdatum stabil. Falsche Lagerung der Reagenzien kann die Assay-Leistung beeinträchtigen.

ENTNAHME UND HANDHABUNG DER PROBEN

Serum ist erforderlich. Für die Messung von Antipsychotika wurden Talspiegel oder C_{\min} -Proben im stationären Gleichgewicht empfohlen.^{9,10} Nach einer Woche Behandlung mit gleichbleibender Dosis entnehmen Sie Proben 20–24 Stunden (Dosierung einmal täglich) oder 9–12 Stunden (Dosierung zweimal täglich) nach der letzten Gabe.^{11,12} Für langanhaltende Injektionspräparate die Probe vor der nächsten Gabe entnehmen.¹³

Serum innerhalb von 3 Tagen nach der Blutentnahme aufbereiten. Blut- und Serumproben können bei Raumtemperatur oder bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden. Serum kann vor der Messung bis zu 7 Tage aufbewahrt werden. Bei längerer Lagerdauer einfrieren (≤ -20 °C). Sicherstellen, dass die Probe vor der Messung aufgetaut ist und gründlich gemischt wurde. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben vermeiden.

VERFAHREN

Bereitgestellte Materialien:

REF RSP-RGT – MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

Erforderliche Materialien – separat verfügbar:

REF MCP2-CAL – MyCare Psychiatry Calibrator Kit 2

REF MCP2-CON – MyCare Psychiatry Control Kit 2

Geräte

Ein Umfüllen der Reagenzien in für das Analysegerät spezifische Reagenzienbehälter kann erforderlich sein.

Die Leistung von Geräteapplikationen, die nicht durch Saladax Biomedical, Inc. validiert wurden, wird nicht garantiert und muss vom Benutzer festgelegt werden.

Assay

Zur Durchführung des Assays siehe das gerätespezifische Applikationsblatt und die zugehörige Bedienungsanleitung des Analysegeräts.

Kalibration

Eine vollständige Kalibration unter Verwendung der sechs Kalibratoren im Calibrator Kit 2 durchführen. Kalibration durch Messung der niedrigen, mittleren und hohen Kontrollen im Control Kit 2 überprüfen.

Kalibrationshäufigkeit – Kalibration wird empfohlen:

- Nach dem Wechsel einer Reagenz- Kit-Charge
- Nach der Durchführung einer größeren Instrumentenwartung
- Entsprechend den Anforderungen der Qualitätskontrollverfahren

Qualitätskontrolle (QK)

Jedes Labor sollte seine eigenen Verfahren der Qualitätskontrolle für den Gesamt-Risperidon-Assay festlegen. Alle Qualitätskontrollanforderungen und Tests sollten in Übereinstimmung mit lokalen, staatlichen und/oder bundesstaatlichen Vorschriften oder Zulassungsanforderungen durchgeführt werden. Es gilt als gute Laborpraxis, mindestens zwei QC-Konzentrationen an jedem Tag zu messen, an dem Patientenproben gemessen werden, sowie immer dann, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Es ist darauf zu achten, dass die Kontrollergebnisse die Akzeptanzkriterien erfüllen, bevor Patientenergebnisse freigegeben werden.

ERGEBNISSE

Die Konzentrationsergebnisse werden durch das Analysegerät automatisch über die nicht lineare Kalibrationskurve berechnet. Ergebnisse werden in ng/ml oder nmol/l angegeben. Der Umrechnungsfaktor für Risperidon von ng/ml ist $2,44 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$. Der Umrechnungsfaktor für Paliperidon von ng/ml ist $2,35 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

GRENZEN DES VERFAHRENS

Der Gesamt-Risperidon-Assay wurde für Serum validiert. Keine Serum-Trennröhrchen verwenden.

Wie bei jedem Assay, bei dem Maus-Antikörper verwendet werden, besteht die Möglichkeit der Beeinflussung durch humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) in der Probe. Proben mit solchen Antikörpern können fehlerhafte Ergebnisse für Risperidon liefern, die mit dem klinischen Profil des Patienten nicht vereinbar sind.

Wenn Bromperidol mit 100 ng/ml getestet wurde, wies es einen Testfehler von $\geq 38 \%$ auf. Droperidol wies bei Tests mit 200 ng/ml eine Testabweichung von $\geq 63 \%$ auf. Haloperidol wies bei Tests mit 50 ng/ml eine Testabweichung von $\geq 17 \%$ auf. Sertindol hatte bei Tests mit 300 ng/ml einen Testfehler von $\geq 17 \%$. Bei Patienten, denen Bromperidol, Droperidol, Haloperidol oder Sertindol verabreicht wird, können erhöhte Risperidonspiegel beobachtet werden. Bei Patienten, denen Bromperidol, Droperidol, Haloperidol oder Sertindol verabreicht wird, können erhöhte Paliperidonspiegel beobachtet werden.

Paliperidon ist das aktive Abbauprodukt von Risperidon. Bei Patienten, denen Paliperidon und Risperidon gleichzeitig verabreicht werden, wird Paliperidon als Gesamt-Risperidon quantifiziert.

ERWARTETE WERTE

Der therapeutische Bereich für Gesamt-Risperidon oder Paliperidon im Serum ist noch nicht vollständig festgelegt. Für sowohl Risperidon als auch Paliperidon wurde ein therapeutischer Bereich von 20 bis 60 ng/ml vorgeschlagen.⁹ Es wird erwartet, dass die bei therapietreuen Patienten gemessenen Konzentrationen im stationären Gleichgewicht im Messbereich des Assays liegen.¹⁴ Therapeutische Arzneimittelkontrolle von Gesamt-Risperidon oder Paliperidon wurde wegen der großen Schwankungen zwischen Patienten, der unvorhersehbaren Reaktion und der Wichtigkeit der Therapietreue für eine erfolgreiche Therapie empfohlen.⁹ Die Komplexität des klinischen Zustands, die individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit und die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel können bewirken, dass die Anforderungen an optimale Gesamt-Risperidon- und Paliperidon-Blutkonzentrationen unterschiedlich ausfallen. Anwender sollten die Übertragbarkeit der erwarteten Werte auf ihre eigenen Patienten überprüfen und, falls erforderlich, ihren eigenen Referenzbereich festlegen. Zum Zweck der Diagnose müssen die Testergebnisse immer im Zusammenhang mit der Krankheitsgeschichte des Patienten, klinischen Untersuchungen und anderen Befunden beurteilt werden. Behandelnde Ärzte sollten die Patienten bei Beginn der Therapie und während jeglicher Dosisänderungen aufmerksam beobachten. Es kann erforderlich sein, mehrere Proben zu entnehmen, um erwartete Schwankungen der optimalen Konzentrationen (Steady State) für einzelne Patienten zu bestimmen.

SPEZIFISCHE LEISTUNGSDATEN

Nachfolgend sind typische, auf einem Beckman Coulter AU480 gewonnene Leistungsdaten für den Gesamt-Risperidon-Assay dargestellt. Die in einzelnen Labors erzielten Ergebnisse können von diesen Daten abweichen.

Präzision

Präzision und Wiederholbarkeit unter Laborbedingungen wurden über den gesamten Messbereich hinweg gemäß der CLSI-Richtlinie EP5-A3 bestimmt.¹⁵ Es wurden drei Kontroll-Kit-Kontrollen, drei mit Risperidon versetzte Pools (Serum 1, 2, 3) und zwei Pools klinischer Proben (Klinisch 1, 2) getestet.

Probe	N	Mittelwert (ng/ml)	Wiederholbarkeit	Präzision innerhalb des Labors
			VK	VK
Kontrolle 1	80	36	2,8 %	3,7 %
Kontrolle 2	80	65	2,1 %	2,8 %
Kontrolle 3	80	99	2,5 %	3,3 %
Serum 1	80	21	3,3 %	5,0 %
Serum 2	80	59	2,4 %	4,2 %
Serum 3	80	78	3,3 %	6,0 %
Klinisch 1	80	22	3,0 %	4,2 %
Klinisch 2	80	58	3,1 %	3,8 %

Bestimmungsgrenze (LoQ) und Nachweisgrenze (LoD)

Die unteren Bestimmungs- und Nachweisgrenzen wurden nach CLSI-Richtlinie EP17-A2 festgelegt.¹⁶

LoQ

Der LoQ-Wert wurde mit einem Genauigkeitsziel an der LoQ von ≤ 35 % Gesamtfehler (Westgard-Modell) bestimmt. Der LoQ-Wert des Gesamt-Risperidon-Assays liegt bei 16 ng/ml.

LoD

Die Nachweisgrenze LoD wird als die niedrigste Analytmenge definiert, die zuverlässig nachgewiesen werden kann (≥ 95 % der Ergebnisse sind größer als die Leerwert-Obergrenze (LoB)). Der LoD-Wert des Gesamt-Risperidon-Assays liegt bei 7 ng/ml.

Ergebnis übermitteln

Jedes Labor sollte seine eigenen Kriterien für den Report von Gesamtrisperidon-Konzentrationen festlegen. Der folgende Vorschlag der Richtlinie CLSI EP17-A2 könnte angemessen sein:¹⁶

Testergebnis $< LoD$ – „nicht nachgewiesen; Konzentration $< LoD$ “ melden

$LoD \leq$ Testergebnis $< LoQ$ – „Analyt nachgewiesen; Konzentration $< LoQ$ “ melden

Testergebnis $\geq LoQ$ – Testergebnis als „gemessen“ melden

Messbereich

Der Messbereich für den Gesamt-Risperidon-Assay liegt bei 16 bis 120 ng/ml.

Spezifität

Metabolismus

Risperidon wird in der Leber durch CYP2D6 stark verstoffwechselt und in geringerem Ausmaß durch CYP3A4 verstoffwechselt.¹ Die Biotransformation durch CYP2D6 ergibt das Hauptabbauprodukt (\pm) 9-Hydroxy-Risperidon (Paliperidon), und beide Enantiomere sind so aktiv wie der Ausgangswirkstoff. Die therapeutische Wirkung von Risperidon ist auf die Gesamtexposition sowohl gegenüber Risperidon als auch gegenüber dem aktiven Abbauprodukt zurückzuführen.

Es gibt zwei Nebenabbauprodukte von Risperidon im Serum. 7-Hydroxyrisperidon tritt mit 1–5 % des Ausgangswirkstoffs auf.¹⁷ Das geringfügige Nebenabbauprodukt N-Desalkyl-Risperidon tritt Studien zufolge mit 10–13 % des Ausgangswirkstoffs auf.¹⁷

Paliperidon wird selbst nicht in großem Umfang verstoffwechselt.¹⁸ Es wurden keine Abbauprodukte im Plasma nachgewiesen und Paliperidon macht 97 % der Fläche unter der Kurve nach 24 Stunden aus.¹⁹

Die Spezifität für die folgenden Metaboliten wurde in Abwesenheit und Anwesenheit von Risperidon und Paliperidon bei 20, 60 und 120 ng/ml getestet

Substanz	Getestet bei (ng/ml)	Kreuzreaktivität
7-Hydroxyrisperidon	10	< 60 %
N-Desalkyl-Risperidon	20	< 5 %

Störende Substanzen

Das Testen von Störsubstanzen wurde gemäß der CLSI-Richtlinie für Störungen durchgeführt.²⁰⁻²² Es wurden keine signifikanten Veränderungen der Messergebnisse bei Proben mit den folgenden endogenen Störsubstanzen bei angegebenen Gehalt beobachtet:

Störende Substanz	Konzentration	
Rheumafaktor	420 IU/ml	
Menschliches Serumalbumin	10,8 g/dl	108 g/l
Menschliches Immunglobulin G	12,0 g/dl	120 g/l
Ikterische Störungen	27,85 mg/dl	476 µmol/l
Lipämische Störungen	1.297 mg/dl	15 mmol/l
Hämolytat	1.050 mg/dl	

Kreuzreaktivität

Die Spezifität für die folgenden Kreuzreaktanten wurde in Abwesenheit und Anwesenheit von Risperidon und Paliperidon bei 20, 60 und 120 ng/ml getestet.

Die Kreuzreaktivität wurde gemäß der CLSI-Richtlinie für Störungen getestet.²⁰⁻²² Die folgenden Substanzen zeigten keine störende Wirkung auf den Gesamt-Risperidon Assay: Die Kreuzreaktivität war $\leq 5\%$ oder der systematische Assay-Fehler war $\leq 15\%$.

Substanz	Getestet bei (ng/ml)	Substanz	Getestet bei (ng/ml)
Paracetamol	200.000	Acetazolamid	60.000
Acetylsalicylsäure	500.000	Albuterol	1.000
Alendronat-Natrium	1.000	Alpha - Tocopherol	130.000
Alprazolam	2.000	Amantadinhydrochlorid	10.000
Amikacinsulfat	144.000	Amilorid-HCl-Dihydrat	500
Amisulprid	1.200	Amitriptylin	1.000
Amlodipinbesylat	100	Amoxapin	2.900
Amoxicillin	80.000	S (+)-Amphetamin	1.000
Aripiprazol	1.400	L-Ascorbinsäure	60.000
Asenapin	500	Atomoxetin	7.900
Atorvastatin-Kalzium	800	Baclofen	3.000
Benzotropin	600	Betamethason	400
Biotin	3.600	Biperiden	300
Blonanserin	100	Brexpiprazol	1.000
Budesonid	50	Bupropion	3.000
Buspiron	200	Koffein	108.000
Kalziumkarbonat	315.000	Cannabidiol	100
Cannabinol	100	Carbamazepin	45.000
Cariprazin	50	L-Carnosin	100.000

Substanz	Getestet bei (ng/ml)	Substanz	Getestet bei (ng/ml)
Cefalexin	200.000	Celecoxib	8.800
Cetirizindihydrochlorid	4.400	8-Chlortheophyllin	3.000
Chlorpromazin HCl	3.300	Cimetidin	30.000
Ciprofloxacin	12.000	Citalopram HBr	5500
Clindamycin	51.000	Clonazepam	300
Clotrimazol	50	Clozapin	1.800
Kodein	2.000	Cortisol	300
(-)-Cotinin	2.000	Cyclosporin A	9.000
Desloratadin	600	Desvenlafaxin	800
Dextromethorphan	1.000	Diazepam	30.000
Diphenhydramin HCl	6.000	Divalproex-Natrium	400.000
Docosahexaensäureethyl ester	150.000	Donepezil	50.000
Doxycyclin-HCl	35.000	Duloxetin	200
Erythromycin	138.000	Escitalopram	200
Östradiol	10	Eszopiclon	300
Ethanol	10.000.000	Famotidin	2.500
Fenofibrat	50.000	Fentanyl	600
Fluoxetin HCl	4.000	Fluticasonpropionat	50
Fluvoxamin	2.000	Folsäure	15

Substanz	Getestet bei (ng/ml)	Substanz	Getestet bei (ng/ml)
Furosemid	60.000	Galantamin	200
Gentamicinsulfat	30.000	Glyburid	2.000
Heparin-Natriumsalz	50 U/mL	Hydrochlorothiazid	6.000
Hyoscin (Scopolamin HBr)	100	Hyperforin (Johanniskraut)	200
Hypericin (Johanniskraut)	100	Ibuprofen	500.000
lloperidon	30	Imipramin	700
Indinavirsulfat	400	Lactulose	10.000
Lamivudin	10.500	Lamotrigin	42.000
Lansoprazol	9.400	Levonorgestrel	100
Lisinopril-Dihydrat	350	Lithiumcarbonat	250.000
Lorazepam	1.000	Lovastatin	500
Loxapin	300	Lurasidon	400
Meclizin-Dihydrochlorid	500	Metformin	40.000
Methotrimeprazin	600	Methylphenidat-HCl	350
Metoclopramid HCl	500	Metoprololtartrat	5.000
Metronidazol	123.000	Midazolam	3.800
Milnacipran	10.000	Mirtazapin	900
Mometasonfuroat	50	Morphium	7.800
Naltrexon	200	Naproxen-Natrium	500.000
Nateglinid	30.000	Nefazodon-HCl	6.000
Nikotin	1.000	Nikotinsäure	27.900
Nordiazepam	5.000	Nortriptylin	1.200
Olanzapin	400	Omeprazol	8.400
Oxazepam	5.000	Oxcarbazepin	105.000
Oxycodon	500	Pantothenensäure	1.800
Paroxetin	1.200	Penicillin V	42.000

Substanz	Getestet bei (ng/ml)	Substanz	Getestet bei (ng/ml)
Perazin	1.400	Perphenazin	100
Phenobarbital	690.000	Phentermin	500
Phenytoin	60.000	Pimozid	100
Pipamperondihydrochlorid	1.200	Kalium EDTA	1.000
Pravastatin-Natrium	300	Prednisolon	3.000
Pregabalin	22.500	Procyclidin	1.900
Promethazin	1.200	R,R (-)-Pseudoephedrin	10.000
S,S(+)-Pseudoephedrin	10.000	Pyridoxin-HCl	100
Quetiapin	2.800	Chinidin	15.000
Raloxifen	50	Ranitidin	10.500
Retinol	4.000	Riboflavin	200
Rifampicin	65.000	Rosuvastatin-Kalzium	200
Salicylsäure	500.000	Sarkosin	1.500
D-Serin	100.000	Sertrahydrochlorid	1.000
Simvastatin	1.700	Natriumbenzoat	400.000
Natriumfluorid	900	Spironolacton	600
Sulfamethoxazol	400.000	Sulpirid	50.000
Temazepam	5.000	Terbinafin	9.000
Theophyllin	60.000	Thiamin-HCl	500
Topiramamat	75.000	Trazodon-HCl	14.700
Triamcinolonacetonid	300	Triamteren	9.000
Triazolam	40	Valproinsäure	500.000
Vancomycin-HCl	120.000	Vareniclin	50
Venlafaxin HCl	700	Vitamin B12	50
Vitamin D2	200	Vitamin K1	50
Warfarin	75.000	Ziprasidon	600
Zolpidem-Hemitartrat	5.000	Zonisamid	12.000
Zopiclon	200	Zuclopenthixol	300

Wiederfindung

Im Serum von Patienten unter Risperidontherapie befindet sich sowohl Risperidon (RSP) als auch das aktive Abbauprodukt Paliperidon (PAL). Um daher die Wiederfindung des Gesamt-Risperidon-Assays zu beurteilen, wurden vier einzelne, normale risperidonfreie Seren mit Risperidon und dem aktiven Abbauprodukt Paliperidon versetzt. Die prozentuale Wiederfindungsrate wurde durch Dividieren der gemessenen Konzentration jeder Probe durch die erwartete Konzentration des hinzugefügten Risperidon plus Paliperidon bestimmt.

Durchschnittliche Wiederfindung in Prozent

Theoretische ng/ml	RSP:PAL-Verhältnis	Prozent Wiederfindung	RSP:PAL-Verhältnis	Prozent Wiederfindung
20	4:1	90 – 120	1:4	90 – 120
60	4:1	90 – 108	1:4	92 – 115
120	4:1	90 – 110	1:4	95 – 115

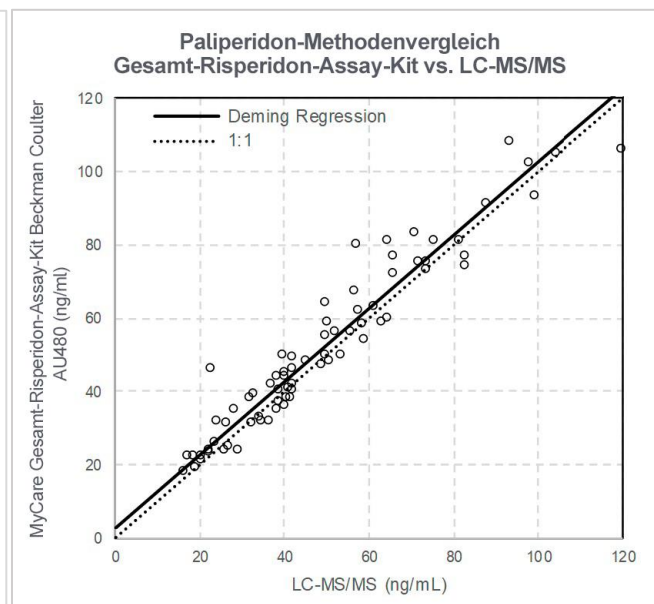
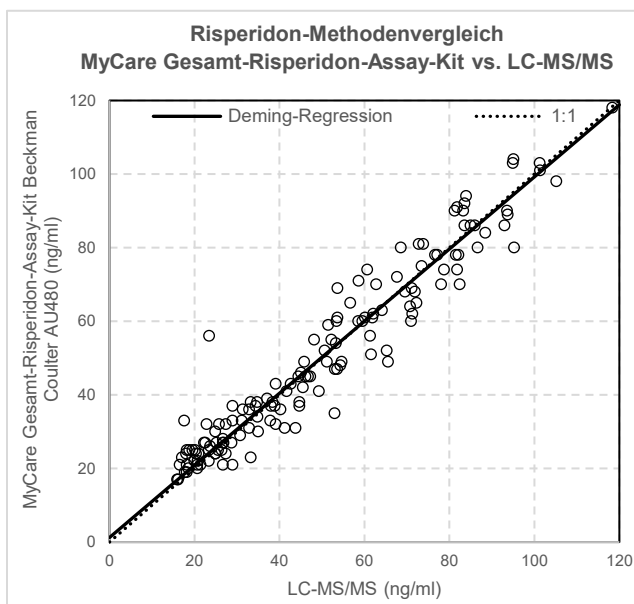
Linearität

Die Linearität des Gesamt-Risperidon-Assays wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP6-A bestimmt.²³ Elf Linearitätsproben, die den Assay-Bereich abdecken, wurden durch Versetzen von humanem Serum mit Risperidon hergestellt, und elf Linearitätsproben, die den Assay-Bereich abdecken, wurden durch Versetzen von humanem Serum mit Paliperidon hergestellt. Die Linearitätsabweichung (n=5) für elf Proben mit Risperidon oder Paliperidon lag bei < 6 %. Der Assay war über den Messbereich von 16 bis 120 ng/ml hinweg linear.

Methodenvergleich

Die Ergebnisse des Gesamt-Risperidon-Assays wurden anhand von Proben von Patienten, die Risperidon oder Paliperidon einnahmen, gemäß der CLSI-Richtlinie EP09-A3 mit einem validierten LC-MS/MS-Lauf verglichen.²⁴ Eine Deming-Regressionsanalyse wurde mit 146 Risperidon-Patientenproben und 119 Paliperidon-Patientenproben durchgeführt. Ergebnisse für eine Charge sind dargestellt.

Statistik der Deming-Regression Gesamt-Risperidon Assay vs. LC-MS/MS		
Statistik	Risperidon-Proben	Paliperidon-Proben
Steigung	0,98	1,00
Schnittpunkt	1	3
Korrelationskoeffizient	0,96	0,94
N	146	119
Konzentrationsbereich (LC-MS/MS)	16 – 118 ng/ml	16 – 120 ng/ml
















Referenzen

1. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega® (Risperidon) Verschreibungsinformationen. 2017.
2. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperidal Consta® (Risperidon) Injektion mit Langzeitwirkung. Verschreibungsinformationen. 2017.
3. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega® (paliperidone) Verschreibungsinformationen. 2017.
4. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega Sustenna® (paliperidone palmitate) Injizierbare Suspension mit verlängerter Freisetzung. Verschreibungsinformationen. 2017.
5. Seto K, Dumontet J, Ensom MH. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit.* 2011;33(3):275-283.
6. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract.* 2010;16(1):34-45.
7. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3(4):200-218.
8. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas. Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
9. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.

10. Bowskill SVJ, Handley SA, Fisher DS, Flanagan RJ, Patel MX. Risperidone and Total 9-Hydroxyrisperidone in Relation to Prescribed Dose and Other Factors: Data From a Therapeutic Drug Monitoring Service, 2002–2010. *Ther Drug Monit.* 2012;34(3):349-355.
11. Lostia AM, Mazzarini L, Pacchiarotti I, et al. Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response. *Ther Drug Monit.* 2009;31(4):475-481.
12. 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(6):657-664.
13. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(1):27-36.
14. Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie BM, Savitz A. Relationship between Antipsychotic Blood Levels and Treatment Failure during the CATIE Study. International Congress on Schizophrenia Research. 2017;Poster.
15. CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;
16. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
17. Mannens G, Huang ML, Meuldermans W, Hendrickx J, Woestenborghs R, Heykants J. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos.* 1993;21(6):1134-1141.
18. Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(6):651-662.
19. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(4):769-779.
20. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
21. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
22. CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
23. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
24. CLSI. Measurement Procedure and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.

VERWENDETE SYMBOLE

	Medizinprodukt zur <i>In-vitro</i> -Diagnostik		Gebrauchsanweisung beachten
	Bestellnummer		Verwendbar bis
	Chargenbezeichnung		Temperaturbegrenzung
	Hersteller	Rx only	Verschreibungspflichtig
 	Reagenz 1 Reagenz 2	 (N) x	Die Reagenzien (R1 und R2) vor Gebrauch N Mal vorsichtig umdrehen
	CE-Zeichen		Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft
	Bevollmächtigter Vertreter in der Schweiz		



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60,
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Casus Switzerland GmbH
Hinterbergstrasse 49
6312 Steinhausen
Switzerland

Saladax Biomedical, Inc.
116 Research Dr.
Bethlehem, PA 18015 USA
MyCareTests.com

Kundendienst
Telefon: +1 (610) 419-6731
Fax: +1 (484) 547-0590
E-mail: Techsupport@saladax.com