

Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

Loxapin – ein neues Antipsychotikum?

Zur Therapie von Patienten mit einer psychotischen Grunderkrankung ist seit gut zwei Jahren das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Loxapin zugelassen und verfügbar. Wirksamkeit und Verträglichkeit sind mit den bereits seit Jahren im Ausland erhältlichen Wirkstoffen zur Behandlung von Psychosen vergleichbar, neu und innovativ ist die Art der Anwendung.



URSULA WALTER, KATHARINA WENZEL-SEIFERT, EKKEHARD HAEN, REGENSBURG

In Deutschland ist das neue Antipsychotikum mit dem Wirkstoff Loxapin seit Juli 2013 verfügbar (Adasuve®). Der Hersteller wirbt mit einem raschen Wirkeintritt, der einfachen Anwendung und der nicht invasiven Applikationsform. Loxapin ist wie das verwandte Clozapin und dessen Nachfolger Olanzapin und Quetiapin ein Benzodiazepin-Derivat [1]. Loxapin ist bereits 1975, also zeitgleich mit der Entwicklung des Wirkstoffs Clozapin, der 1972 in Deutschland auf den Markt kam, in den USA unter dem Handelsnamen Loxitane® und später auch in Frankreich unter dem Handelsname Loxapac® zugelassen worden.

Wirkmechanismus

Loxapin wirkt wie alle Antipsychotika, zum Beispiel Haloperidol, als Antagonist am Dopamin D_2 -Rezeptor [1, 2]. Dadurch wird die Aktivität dopaminerger Neurone gesenkt und so vor allem den positiven Symptomen schizophrener Erkrankungen entgegengewirkt. Aufgrund des D_2 -Antagonismus und der damit verbundenen häufig auftretenden extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) unter oraler Dauertherapie (60–100 mg/Tag [2, 3]), passte es lange Zeit zu den seinerzeit gängigen pharmakologischen Vorstellungen von Antipsychotika [4, 5]. Loxapin hat aber wie die meisten der neueren Antipsychotika auch eine höhere antagonistische Affinität zum Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptor [1, 5], ist also auch pharmakologisch mit den Wirkstoffen Clozapin, Olanzapin

und Quetiapin verwandt [3, 6]. Weitere Rezeptoren, mit denen Loxapin interagiert, sind:

— der Serotonin-5-HT_{2c}-Rezeptor, der durch Loxapin invers antagonisiert

wird, und über den ein gesteigerter Appetit gebremst werden kann [4],
— der Histamin-H₁-Rezeptor, zu dem Loxapin eine hohe antagonistische Affinität hat, was seine starke sedative

Das inhalative Loxapin-Präparat soll zur schnellen Deeskalation agitierter Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung eingesetzt werden.



Tab. 1: Vergleich der Ki-Werte (nM) von Loxapin mit anderen Antipsychotika [7]

Rezeptor	Loxapin	Clozapin	Olanzapin	Haloperidol
D ₁	18	290	52	120
D ₂	9,8	130	20	1,4
5-HT _{2A}	2	8,9	50	120
5-HT _{2C}	17 ± 1,0 [4]	10 ± 1,8 [4]	7,8 ± 0,1 [4]	> 5.000 [4]
α ₁	28	4	54	4,7
α ₂	250	33	170	1.200
H ₁	5	1,8	2,8	440
M ₁	117 [1]	1,8 ± 0,2 [9]	70 ± 30 [10]	1.952 ± 212 [11]

Der Ki-Wert entspricht der Gleichgewichtsdissociationskonstante eines Enzym-Inhibitor-Komplexes. Je kleiner er ist, desto stärker ist die Interaktion beziehungsweise desto höher ist die Affinität zwischen Enzym und Substrat.

Wirkung bereits bei niedrigen Konzentrationen erklärt [7],

- die α₁- und α₂-adrenergen (sympathischen) Rezeptoren [1], deren Blockade Blutdruckabfall, vor allem bei Wechsel der Körperlage (orthostatischer Blutdruckabfall), verursacht,
- der muskarinische (parasymphatische) M₁-Rezeptor [1], dessen Blockade zu den üblichen anticholinergen Wirkungen (Delir, Harnverhalt, Obstipation, Anstieg der Körpertemperatur, Tachykardie, Geschmacksstörungen) führt.

Der primäre Metabolit Amoxapin ist pharmakologisch aktiv, es ist ein potenter Antagonist am 5HT_{2A}-Rezeptor, ein schwacher D₂-Antagonist [8], ein relativ potenter H₁- und α₁-Rezeptorantagonist sowie ein schwächerer muskarinischer Acetylcholin- und α₂-Rezeptorantagonist [1]. Die Ki-Werte sind in **Tab. 1** zusammengefasst [1, 4, 9, 10, 11].

Applikationsform

Adasuve® ist das erste und einzige inhalative Antipsychotikum zur schnellen Deeskalation agitierter Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung. Die Einnahme erfolgt durch einen Einmalinhalator mit Hilfe des „Staccato-Systems“. Dieses besteht aus einem Heizsubstrat auf dem ein dünner Film aus reinem Loxapin aufgebracht ist. Beginnt nun der Patient mit der Inhalation, erreicht das Heizsubstrat in zirka 200 ms um die 400 °C, was zu einem schnellen Verdampfen des Wirkstoffs führt, der

anschließend im erzeugten Luftstrom wieder zu Partikeln um die 2 µm kondensiert. Aufgrund der raschen Abfolge dieser Vorgänge ist ein thermischer Abbau von Loxapin vernachlässigbar klein [12, 13]. Der Vorteil dieser Applikationsform besteht im schnellen Einbringen des Wirkstoffs in den systemischen Kreislauf. Die maximale Wirkstoffkonzentration im Blut wird bereits nach ungefähr zwei Minuten erreicht [7].

Die Anwendung des Inhalators wird in der Gebrauchsinformation bildlich beschrieben. Nachdem der Inhalator aus dem vorher versiegelten Folienbeutel entnommen wurde, ist die Lasche am hinteren Teil des Inhalators zu entfernen, ein grünes Licht zeigt die Einsatzbereitschaft an. Nun soll der Patient vollständig ausatmen, anschließend über das Mundstück tief und gleichmäßig einatmen und dann kurz den Atem anhalten. Nur, wenn das grüne Licht erlischt, wurde die zu applizierende Dosis vollständig aufgenommen, ansonsten muss der Vorgang wiederholt werden [14]. Die Mitarbeit des Patienten ist bei dieser Applikationsform Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung. Auch aus der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen, bei der die inhalative Applikation von Wirkstoffen seit Jahrzehnten fest etabliert ist, wissen wir, dass das Ausmaß der Deposition in den Atemwegen stark von der Unterweisung, der Mitarbeit, der Atemtechnik und gegebenenfalls dem Einsatz von Hilfsmitteln wie Inhalatoren abhängt [15].

Die Herstellerfirma ist bemüht, die Zulassung für weitere Medikamente, die das Staccato-System nutzen, zu erhalten. Sogar ein weiteres Arzneimittel mit dem Wirkstoff Loxapin ist in Entwicklung, der dann jedoch in einer geringeren Dosis gegen Migräne eingesetzt werden soll. Des Weiteren sollen die Wirkstoffe Alprazolam (bei akuten repetitiven Krampfanfällen), Fentanyl (bei Durchbruchschmerzen), Zaleplon (bei Einschlafstörungen) und Nikotin (zur Raucherentwöhnung) auf den Markt gebracht werden [16].

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis des inhalativen Loxapin beträgt 9,1 mg. Falls erforderlich, kann nach zwei Stunden eine zweite Dosis folgen. Es dürfen nicht mehr als zwei Dosen (in 24 Stunden) angewendet werden. Die Dosis kann auf 4,5 mg verringert werden, wenn die Dosis von 9,1 mg zuvor vom Patienten nicht vertragen wurde, oder wenn der Arzt eine niedrigere Dosis für angemessener hält [17]. Der Patient muss nach jeder Dosis eine Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Antipsychotika

Der Zulassung von Adasuve® liegen drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien zugrunde, die alle in den USA durchgeführt wurden. Es wurde je eine Studie bei Patienten mit Schizophrenie (004-301), mit bipolarer Störung (004-302) und schizoaffektiver Störung (004-201) durchgeführt und bewertet [1].

In den Phase-III-Studien mit schizophrenen (Durchschnittsalter 43,1 Jahre) und bipolaren (40,8 Jahre) Patienten (004-301, 004-302) erhielten diese innerhalb von 24 Stunden entweder Placebo, oder maximal drei Dosen des inhalativen Loxapins (4,5 mg oder 9,1 mg).

Insgesamt waren nur 7,3% der Studienteilnehmer im Altersbereich von 18 bis 25 Jahren. Lediglich 26,5% der Schizophreniepatienten waren Frauen. Etwa 35% der Teilnehmer nahmen zeitgleich noch ein anderes Antipsychotikum ein. Bei den Patienten mit bipolarer Störung waren 50,3% weiblich und es wendeten nur 13% während der Studie ein anderes

Antipsychotikum an. Von den Schizophreniepatienten waren 82%, bei den Patienten mit bipolarer Störung 74% Raucher [17].

Das Ausmaß des Erregungszustandes wurde mit Hilfe der Positiv- und Negativ-Symptomatik-Skala (PANSS) über die Erregungspositionen (Excited Component, PEC) bestimmt. Als primärer Endpunkt wurde in den Studien die absolute Veränderung des PEC-Ausgangsscores innerhalb von zwei Stunden nach Beginn der ersten Inhalation des Loxapin-Präparates im Vergleich zum Placebo definiert. Bei der Durchführung stand als Notfallmedikament Lorazepam zu Verfügung [7].

Es wurde kein Unterschied der Wirksamkeit von Loxapin in verschiedenen Untergruppen an Patienten (Alter, Rasse und Geschlecht) festgestellt. Zu der Anwendung von Loxapin bei Patienten unter 18 Jahren sowie über 65 Jahren wurde keine Untersuchung durchgeführt [17].

In der Studie mit den Schizophreniepatienten benötigten 54,4% (4,5 mg) respektive 60,9% (9,1 mg) der Patienten nur eine Dosis, 30,7% (4,5 mg) respektive 26,4% (9,1 mg) zwei Dosen und 8,8% (4,5 mg) respektive 7,3% (9,1 mg) drei Dosen des Loxapin-Präparates. In der Studie der Patienten mit bipolarer Störung benötigten 41,3% (4,5 mg) respektive 61,5% (9,1 mg) der Patienten nur eine Dosis, 44,2% (4,5 mg) respektive 26,0% (9,1 mg) zwei Dosen und 5,8% (4,5 mg) respektive 3,8% (9,1 mg) drei Dosen des Loxapin-Präparates.

Die erste sedierende Wirkung von Loxapin setzte bereits zwei Minuten nach Einnahme ein, war nach zirka 10 bis 15 Minuten halbmaximal, erreichte nach etwa 30 bis 60 Minuten ein Maximum und hielt zirka zwei Stunden an. Bei gesunden Probanden war diese Wirkung allgemein ausgeprägter, als bei Patienten, die noch zusätzlich antipsychotisch therapiert wurden.

Aus dem indirekten Vergleich dieser Studienergebnisse mit den Zulassungsstudien für Aripiprazol i. m. und Olanzapin i. m., in denen derselbe Endpunkt definiert war, kann geschlossen werden, dass alle drei Medikamente sowohl im zeitlichen Verlauf als auch hinsichtlich der absoluten Änderung des PEC-Scores eine ähnliche Wirksamkeit aufweisen.

Allerdings zeigte sich während der Studie zur bipolaren Störung eine signifikante Reduktion der Agitation bei Aripiprazol i. m. erst nach 60 Minuten beziehungsweise nach 30 Minuten bei Olanzapin i. m. nach Gabe der vorgeschriebenen Dosen. Daraus schließt die Herstellerfirma, dass Loxapin besser zur schnellen Behandlung von Agitiertheit geeignet ist [7].

Verträglichkeit

Unter oraler Dauermedikation weist Loxapin im Vergleich zu Clozapin ein wesentlich höheres Risiko für extrapyramidale Störungen auf [2]. Auch orthostatische Hypotonie und eine Reflextachykardie ($HF \geq 100$) aufgrund der α_1 -Adrenorezeptorblockade durch Loxapin treten auf. Als seltene, aber sehr gefährliche Komplikation gilt das maligne neuroleptische Syndrom einschließlich einer Rhabdomyolyse [1].

Nach der inhalativen Einnahme von Loxapin kam es während der klinischen Studien (meist innerhalb von 25 Minuten) bei 0,1 – 1 % der Patienten zu einem Bronchospasmus. Litten die Patienten jedoch an Asthma oder COPD trat dies bei mindestens 10 % auf und musste mit einem Bronchodilatator behandelt werden. Über die antagonistische Wirkung an cholinergen Rezeptoren kann es zu Mundtrockenheit, Harnverhalt und Akkomodationsstörungen kommen (Heel). Da Loxapin die Anfallsschwelle herabsetzt, ist es bei Patienten mit bekannten konvulsiven Störungen und vor allem bei Epilepsiekranken, nur unter Vorsicht anzuwenden. Weitere bekannte Nebenwirkungen sind Sedierung, Schwindel, Dyskinesie, Rachenreizung, und Geschmacksstörung [17].

Unter oraler und intramuskulärer Applikation von Loxapin wurden EKG-Veränderungen beobachtet [1]. Die hERG-Kanäle, deren Blockade für Verlängerungen des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) verantwortlich gemacht werden, werden erst unter vergleichsweise hohen Loxapin-Konzentrationen gehemmt (IC₅₀ Loxapin: 1.800 nmol/l, Droperidol/Risperidon/Haloperidol: 167 – 174 nmol/l, Ziprasidon: 3 nmol/l). Trotzdem wird in der Fachinformation empfohlen, Loxapin nicht mit anderen potenziell QTc-verlängernden

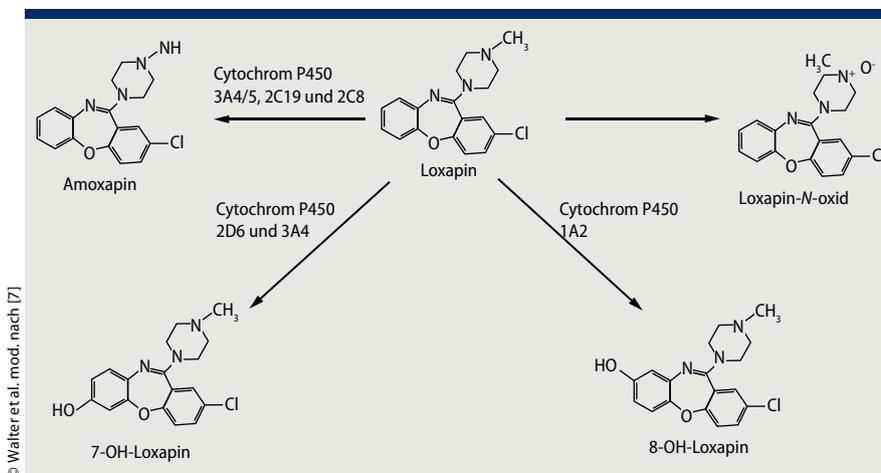
Arzneistoffen zu kombinieren [17]. Bei 1,3 % der Patienten kam es während der klinischen Studien zu einem systolischen Blutdruckabfall (≤ 90 mmHg) beziehungsweise einer Abnahme um ≥ 20 mmHg. Bei 1,1 % der Patienten sank der diastolische Blutdruck (≤ 50 mmHg) oder nahm um ≥ 15 mmHg ab. In einem Einzelfall wurde eine Bradykardie (≤ 50 /min, Abnahme um ≥ 20 /min) beobachtet. Von einer orthostatischen Hypotonie, Präsynkopen und Synkopen war kein Patient betroffen [7].

Zu älteren Patienten wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Klinische Studien zeigen, dass die Anwendung anderer Antipsychotika bei älteren Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bergen. Aufgrund dessen ist das inhalative Loxapin-Präparat für diese Patientengruppe nicht indiziert [17].

Um eine sichere Anwendung des inhalativen Loxapin-Präparates zu gewährleisten, erarbeitete die „Psychiatry Scientific Advisory Group“ (unabhängige, europäische Expertengruppe) und das „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ (Ausschuss der European Medicines Agency) Empfehlungen zur Risikominimierung. Das inhalative Loxapin-Präparat soll nur im Krankenhaus angewendet werden, wobei immer ein kurzwirksamer β_2 -Adrenorezeptoragonist zur Verfügung stehen muss und der Patient nach der Einnahme auf die Symptome eines Bronchospasmus hin beobachtet wird. Außerdem ist die Anwendung bei Patienten mit Asthma, COPD oder anderen respiratorischen Störungen kontraindiziert [1].

Reproduktionstoxikologie

Bei weiblichen Ratten verhinderte die orale Einnahme von Loxapin eine Paarung. Außerdem wurde bei bereits trächtigen Ratten eine schädliche Wirkung (Gewichtsverlust, Anomalien, verringerte Verknöcherung) auf den Fötus beobachtet. Ähnliche Entwicklungsstörungen gab es bei Mäusen, wohingegen bei Kaninchen auch durch hohe Dosen keine teratogene Wirkung auftrat. Jedoch waren die Überlebenschancen der Nachkommen in den Wochen nach der Geburt verringert. Dieser Effekt wurde auch bei Versuchen mit Hunden beobachtet [1].



© Walter et al. mod. nach [7]

Abb. 1: Strukturen der Metabolite von Loxapin.

Es wurde in der Vergangenheit kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antipsychotika während der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko von Geburtsschäden nachgewiesen [18]. Fallberichten zufolge litten Neugeborene nach einer wiederholten Antipsychotikaeinnahme im dritten Trimenon an Agitiertheit, Tremor, veränderten Muskeltonus, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Bei erwünschter Anwendung des inhalativen Loxapin-Präparates während der Schwangerschaft ist abzuwägen, ob der potenzielle Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillenden Frauen wird empfohlen, 48 Stunden nach der Einnahme von Loxapin nicht zu stillen, da die in die Muttermilch übergehende Menge an Loxapin und/oder seinen Metaboliten nicht bekannt ist [17].

Pharmakokinetik

Loxapin wird nach inhalativer Applikation innerhalb von zwei Minuten rasch resorbiert. Es findet sich im Blut zu 96,6% an humane Plasmaproteine gebunden [17]. Bei gesunden Probanden betrug die maximale Plasmakonzentration (c_{max}) nach der Inhalation von 4,5 mg Loxapin innerhalb von durchschnittlich 1,50 Minuten $116 \pm 85,1$ ng/ml, nach der Inhalation von 9,1 mg innerhalb von durchschnittlich 1,13 Minuten 257 ± 219 ng/ml [7]. Für die orale Dauertherapie mit Loxapin wird ein the-

rapeutischer Referenzbereich von 5–30 ng/ml und ein kritischer Bereich von über 60,0 ng/ml angegeben [19, 20]. Es gab keine Anzeichen für die Anreicherung des Wirkstoffs nach mehrmaliger Anwendung des inhalativen Loxapin-Präparates [1]. In der Leber wird Loxapin umfassend metabolisiert. Wesentlich sind hier die Hydroxylierung zum biologisch inaktiven Hauptmetabolit 8-OH-Loxapin, die N-Oxidation zu Loxapin-N-oxid (von dem unklar ist, ob es biologisch aktiv ist) sowie die Entstehung der beiden aktiven Metabolite 7-OH-Loxapin, das noch eine hohe Affinität zum D_2 -Rezeptor besitzt, und Amoxapin. Die Bildung von 8-OH-Loxapin erfolgt vor allem durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2, die Bildung von 7-OH-Loxapin vor allem durch CYP2D6 und CYP3A4, die Bildung von Amoxapin vor allem durch CYP3A4/5, CYP2C19 und CYP2C8 und die Loxapin-N-oxid-Bildung durch flavinabhängige Monooxygenasen (FMO) und teilweise durch CYP450 [7]. Strukturen der Metabolite von Loxapin [7] zeigt Abb. 1.

Es konnte keine signifikante Hemmung von Loxapin und seinen Metaboliten auf die CYP-Enzyme 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 festgestellt werden [7]. Die Elimination von Loxapin findet mit dem Urin in konjugierter Form oder unkonjugiert mit den Faeces, größtenteils innerhalb von 24 Stunden statt, wobei die Eliminationshalbwertszeit zwischen sechs und

acht Stunden beträgt. Die induzierende Wirkung von Rauchen auf CYP1A2 ist einer populationspharmakokinetischen Analyse nach so gering, dass keine Dosisanpassung von Loxapin erforderlich ist [17].

Fazit für die Praxis

Da Loxapin schon über 35 Jahre im Ausland Verwendung findet, kann man hier von keinem neuen Wirkstoff sprechen. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Loxapin sind mit den bereits verfügbaren Wirkstoffen zur Behandlung von Psychosen vergleichbar. Neu und innovativ ist die Art der Anwendung. Ob diese im klinischen Alltag Vorteile oder eher Probleme mit sich bringt, kann heute noch nicht bewertet werden. Zu beachten sind zahlreiche Kontraindikationen. Das Präparat ist bislang nur für Patienten mit einer psychotischen Grunderkrankung zugelassen, nicht jedoch bei organischen Psychosen sowie bei über 65-jährigen Patienten und Kindern. Nach der Behandlung der akuten Symptomatik mit Adasuve® kann in Deutschland die Therapie nicht mit Loxapin fortgesetzt werden, da die oralen Applikationsformen von Loxapin hierzulande keine arzneimittelrechtliche Zulassung haben. □

Literatur

www.springermedizin.de/neurotransmitter

AUTOREN

cand. rer. nat. Ursula Walter
 Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert
 Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen
 Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg
 Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
 E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uniregensburg.de
 und

Institut AGATE gGmbH
 Nelkenweg 10, 93080 Pentling
 E-Mail: sekretariat@amuep-agate.de

Mit Diskussionsbeiträgen von
 Dr. med. Stefan Roider (Bischofsgrün), Jan Semmler (Freising), Dr. med. Susanne Aresin (Leipzig) und Dr. med. Claus-Peter Ostermeier (Werneck)

Literatur

1. European Medicines Agency/91055/2013. 13 December 2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Adasuve. International non-proprietary name: loxapine. Procedure No. EMEA/H/C/002400. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002400/WC500139407.pdf. Zugriff am 31.07.2013.
2. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Loxapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an antipsychotic agent. *Drugs*. 1978 Mar;15(3):198-217.
3. Li Z, Ichikawa J, Meltzer HY. A comparison of the effects of loxapine with ziprasidone and thioridazine on the release of dopamine and acetylcholine in the prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 May;167(3):315-23. Epub 2003 Mar 28.
4. Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Oct;295(1):226-32.
5. Glazer WM. Does loxapine have „atypical“ properties? Clinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 10:42-6.
6. Natesan S, Vanderspek S, Nobrega JN, McClelland RA, Kapur S. Contrasting loxapine to its isomer isloxapine--the critical role of in vivo D₂ blockade in determining atypicality. *Schizophr Res*. 2005 Sep 15;77(2-3):189-99.
7. ALEXZA. ADASUVE (LOXAPINE) INHALATION POWDER. NDA 022549. PSYCHOPHARMACOLOGIC DRUG ADVISORY COMMITTEE BRIEFING DOCUMENT. 12 DECEMBER 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM282900.pdf>. Zugriff am 31.07.2013.
8. Coupet J, Rauh CE, Szues-Myers VA, Yungler LM. 2-Chloro-11-(1-piperazinyl)dibenz[b, f][1,4]oxazepine (amoxapine), an antidepressant with antipsychotic properties--a possible role for 7-hydroxyamoxapine. *Biochem Pharmacol*. 1979 Aug 15;28(16):2514-5.
9. Zorn SH, Jones SB, Ward KM, Liston DR. Clozapine is a potent and selective muscarinic M₄ receptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1994 Nov 15;269(3):R1-2.
10. Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, Falcone JF, Eckols K, Truex LL, Foreman MM, Lucaites VL, Calligaro DO. Antagonism by olanzapine of dopamine D₁, serotonin₂, muscarinic, histamine H₁ and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res*. 1999 May 4;37(1):107-22.
11. Uchida S, Kato Y, Hirano K, Kagawa Y, Yamada S. Brain neurotransmitter receptor-binding characteristics in rats after oral administration of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Life Sci*. 2007 Apr 3;80(17):1635-40. Epub 2007 Jan 27.
12. Dinh K, Myers DJ, Glazer M, Schmidt T, Devereaux C, Simis K, Noymer PD, He M, Choosakul C, Chen Q, Cassella JV. In vitro aerosol characterization of Staccato(®) Loxapine. *Int J Pharm*. 2011 Jan 17;403(1-2):101-8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.10.030. Epub 2010 Oct 31.
13. Rabinowitz JD, Wensley M, Lloyd P, Myers D, Shen W, Lu A, Hodges C, Hale R, Mufson D, Zaffaroni A. Fast onset medications through thermally generated aerosols. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 May;309(2):769-75. Epub 2004 Jan 29.
14. Gebrauchsinformation Adasuve® 9,1 mg einzeldosiertes Pulver zu Inhalation, Stand: Mai 2013.
15. Newman SP, Talaei N, Clarke SW. Salbutamol aerosol delivery in man with the Rondo Spacer. *Acta Therapeutica*. 1991;17: 49-50.
16. <http://www.alexza.com/products>. Zugriff am 02.08.2013.
17. Fachinformation Adasuve®
18. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009 May;15(3):183-92. doi: 10.1097/01.pra.0000351878.45260.94.
19. http://www.sepscience.com/docs/Bespoke/Editions/SepSci/Sepsci0513eu.pdf?utm_source=iContact&. Zugriff am 02.08.2013.
20. <http://labguide.fairview.org/showTest.asp?testid=1445>. Zugriff am 02.08.2013.