

Neue Option zur Akutbehandlung der Agitation bei Schizophrenie und bipolarer Störung

I. Einleitung

Der agitierte Patient stellt immer eine Herausforderung für das Behandlungsteam dar. Dabei ist die Agitation nicht nur Thema in der psychiatrischen Krankenhausabteilung. Auch nicht psychiatrische Spitalsabteilungen, Ambulanzen, niedergelassene Ärzte, die Polizei, Sanitäter und Rettungskräfte sowie die unmittelbare Umgebung der Betroffenen können mit agitierten Patienten konfrontiert sein.

In der hier vorliegenden Expertise steht die psychotisch begründete, nicht durch organische Erkrankungen verursachte Agitation, die auch mit Aggression verbunden sein kann, und ihre rasche und sichere Eindämmung im Vordergrund.

Um die Gefahr von Selbst- und Fremdgefährdung zu verringern und den Patienten so rasch wie möglich zu beruhigen, einschließlich der sehr häufig auftretenden Angst, die aufgrund eines psychotischen Erlebens Grund für die gefährdende Aggression sein kann, stehen in der Behandlung der akuten Agitation mehrere Substanzen in verschiedenen Darreichungsformen zur Verfügung.

Wesentlich dabei ist – neben der Beruhigung des Patienten – eine möglichst geringe Sedierung, um eine weitere Einschätzung der Situation und der Behandlung der der Agitation zugrunde liegenden Erkrankung so rasch wie möglich zu erreichen. Aggressives Verhalten (Agitation) ohne körperliche Ursache kann wie folgt definiert werden:

„Aggressives Verhalten im psychiatrischen Kontext geht in der Regel mit einem Erregungszustand einher, der durch gesteigerte motorische und vegetative Erregung, intensive Emotionen von Wut und Ärger und entsprechende verbale und psychomotorische Äußerungen gekennzeichnet ist“ (AWMF online, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Leitlinie der Deutschen

Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 038/022 Entwicklungsstufe: 2, Therapeutische Maßnahmen bei aggressivem Verhalten in der Psychiatrie und Psychotherapie, 2010). Die Behandlung wird vielfach immer noch nach der Devise „restrain and sedate“ durchgeführt.

Für die zur Verfügung stehenden Medikamente existieren mehrere Darreichungsformen (nicht für jede Substanz, in Österreich sind auch nicht alle Formen verfügbar):

1. oral/Schmelztabletten (z.B. Olanzapin, Risperidon),
2. intramuskuläre Injektion (z.B. Aripiprazol, Haloperidol, Droperidol, Fluphenazin, Loxapin),
3. intravenöse Injektion (z.B. Droperidol, Loxapin), sowie – seit Kurzem erstmals –
4. Inhalation (Loxapin)

Um den agitierten Patienten möglichst rasch zu beruhigen, eine vertrauensfördernde Atmosphäre zu schaffen und die Kooperationsfähigkeit des Betroffenen möglichst zu erhalten, ist auch eine rasch wirksame Medikation sinnvoll. Unterschiedliche Darreichungsformen – also auch eine rasch wirksame orale Medikation – sind wünschenswert, da hier die individuellen Bedürfnisse und Situationen berücksichtigt werden können.

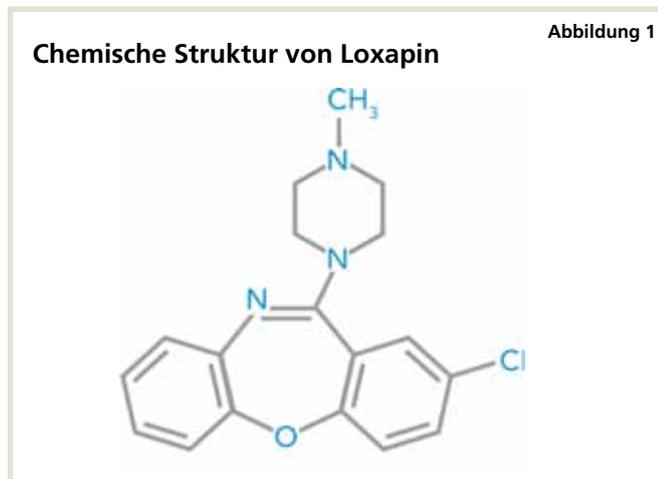
Allerdings bestehen bei der oralen Medikation Einschränkungen. Zum einen kann die mangelnde Mitarbeit des Patienten eine orale Gabe verunmöglichen. Zum anderen beträgt die Dauer bis zum Wirkeintritt nach oraler Verabreichung deutlich länger. Die intramuskuläre und intravenöse Applikation einer Substanz wirkt zwar deutlich rascher, allerdings bestehen auch hier Einschränkungen, wie z.B. Kooperation und Freiwilligkeit.

2. Loxapin – „alte“ Substanz in neuer Darreichungsform

Mit der inhalativen Form von Loxapin, die seit Kurzem zur Behandlung der Agitation bei Schizophrenie und bipolarer Störung in Österreich zur Verfügung steht, ist das Behandlungsspektrum um eine Applikationsform reicher. Loxapin wird seit fast 50 Jahren in der Psychiatrie eingesetzt.

Loxapin ist ein Dibenzooxazepin und wirkt als trizyklisches Antipsychotikum der ersten Generation, das allerdings auch Eigenschaften eines Zweitgenerations-Antipsychotikums aufweist, ähnlich dem verwandten Clozapin. Es wirkt als Antagonist mittelpotent auf D2-Rezeptoren und hochpotent auf 5HT_{2a}-Rezeptoren (chemische Zusammensetzung siehe Abbildung 1). Loxapin wirkt zudem auf den H1-Rezeptor und weist daher eine sedierende Wirkung auf. Sowohl in Frankreich als auch in den USA ist Loxapin seit mehr als 30 Jahren als Antipsychotikum der ersten Generation im Einsatz.

Bereits 1977 wurde in einer Studie von Fruensgaard et al. ermittelt, dass Loxapin in höherer Dosierung eine wirksame Therapie der akuten Agitation darstellt. Seit damals wurde an einer Darreichungsform gearbeitet, die eine rasche Therapie agitierter Patienten bewirkt. 2010 wurde in den USA das Staccato®-System patentiert und 2012 zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Agitation zugelassen. Das Staccato®-System ist ein Medizinprodukt und stellt ein Einmalgerät zur Verabreichung von Loxapin dar. Durch das Inhalationssystem wird ein rasches Anfluten der Substanz gewährleistet und damit ein schneller Wirkeintritt (etwa zehn Minuten, vergleichbar mit intravenöser Injektion) erreicht.



2.1. Exkurs: Staccato®-System

Das Einmalgerät zur Inhalation wurde vom amerikanischen Pharmaunternehmen Alexza entwickelt, 2010 patentiert und enthält eine chemisch aufzuheizende Platte, auf die Loxapin als reiner Wirkstoff (ohne Füllstoffe) aufgebracht wird.

An einem Ende des Geräts ist eine Lasche angebracht. Diese muss vom behandelnden Arzt gezogen und dem Patienten an die Lippen gesetzt werden.

Wenn der Patient einatmet, wird ein chemischer Prozess in Gang gebracht, der die Heizplatte stark erwärmt und die Substanz als reines Wirkstoffaerosol freisetzt und abgibt. Der Patient atmet den Wirkstoff tief in die Lunge ein. Mit Hilfe dieses Inhalationsgeräts kann – ohne invasive Therapie – eine rasche Resorption der Substanz und damit eine Beruhigung des agitierten Patienten erreicht werden (siehe Abbildung 2).

3. Pharmakokinetik

Im Vergleich zu einer oralen, intramuskulären oder intravenösen Darreichung zeigt die inhalative Dosierung in Bezug auf Peak-Level, Maximalkonzentration und Halbwertszeit klare Vorteile. So wird bei i.m. Applikation von 25mg ein Peak-Level von 18 bis 20ng/ml erreicht. 25mg per oral bringen einen Peak-Level von 14 bis 20ng/ml. Hier ist zu bedenken, dass

Abbildung 2

Das Staccato®-System

- Einmalgerät zur Verabreichung von Medikamenten in akuten/subakuten Situationen
- Gewährleistet durch möglichst rasches Anfluten den therapeutischen Effekt des Wirkstoffs

Transformation von füllstofffreier Substanz mittels Verdampfung und Kondensation in ein Aerosol.

Editorial Board:



Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth
SMZ Baumgartner
Höhe OWS, Wien



Dr. Georg Fischer
AOP Orphan
Pharmaceuticals,
Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Universitätsklinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie I,
Salzburg



O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik
für Psychiatrie,
Graz



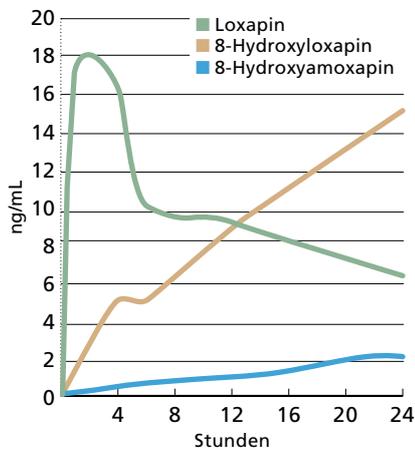
Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik
Sigmund Freud,
Graz



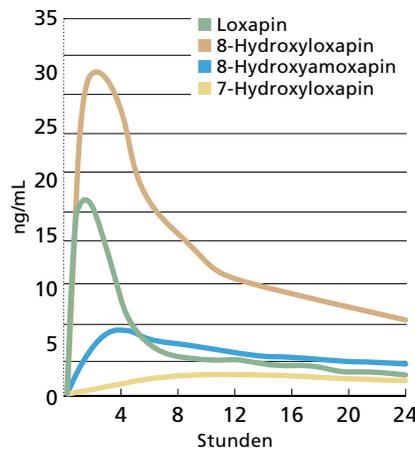
Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale
Dienste in Wien,
PSD, Wien

Loxapin – Kinetik in Abhängigkeit von der Darreichungsform

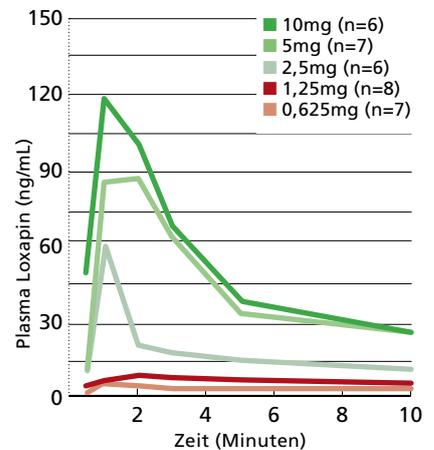
i.m.
Intramuskuläres Loxapin normiert auf eine 25mg-Dosis (gepoolte Daten, n=10)



p.o.
Orales Loxapin normiert auf eine 25mg-Dosis (gepoolte Daten, n=11)



p.inh.
Inhalatives Loxapin über Staccato®-Gerät



Durch die inhalative Gabe von Loxapin entfällt der „First Pass“ in der Leber, da dieser umgangen wird. Der therapeutische Effekt tritt innerhalb von Minuten ein ($T_{max} \leq 2min$). Das wäre in der Form nur noch mit einer i.v. Gabe machbar. Halbwertszeit sechs bis acht Stunden; Substrat multipler CYP450-Enzyme sowie von Flavin-Monooxygenasen.

der Metabolit von Loxapin – wegen des ausgeprägten First-Pass-Effekts höher ansteigen würde. Wird die Substanz dagegen in einer Dosis von 10mg inhaliert, so wird innerhalb von etwa zwei Minuten ein Peak-Level von 120ng/ml erreicht (siehe Abbildung 3).

Die Bereitstellung der Substanz erfolgt sehr rasch – die Geschwindigkeit lässt sich nur mit einer intravenösen Applikation vergleichen. Die terminale Halbwertszeit von Loxapin inhalativ beträgt zwischen sechs und acht Stunden. Die Substanz wird über CYP450-Enzyme (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 und CYP2C8) sowie Flavin-Monooxygenasen verstoffwechselt und ist insgesamt wenig kompetitiv. Pharmakodynamisch konnte ein Ende der Wirksamkeit – insbesondere was die Sedierung anlangt – bei gesunden Probanden nach etwa zwei Stunden beobachtet werden.

Loxapin mit Staccato®-Device (Adasuve®) wurde in den USA im Dezember 2012 von der FDA zugelassen. In Europa erfolgte die Zulassung im Februar 2013. Indiziert ist das Medikament zur raschen Kontrolle leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung.

4. Pharmakovigilanz

Die Einführung und laufende Verwendung von Staccato® Loxapin wird von einer umfassenden Risk Evaluation and Mitigation Strategy (Risikoevaluierung und Risikominimierungs-Strategie) begleitet. Das potenzielle Risiko einer QTc-Verlängerung wurde in einer Studie mit gesunden Probanden getestet. Dabei erhielten die Studienteilnehmer eine Dosis Staccato® Loxapin. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt einer Einzeldosis Staccato® Loxapin im Vergleich zu Placebo. Bezüglich einer möglichen QTc-Verlängerung kommt das EMA Committee for Medicinal Products for Human Use, nach Prüfung der Studienlage, zu folgendem Ergebnis: „Die Gabe einer Einzeldosis von Adasuve® scheint nicht mit einer relevanten Verlängerung der QTc einherzugehen. Dennoch ist Vorsicht geboten, wenn Adasuve® an Patienten verabreicht werden soll, die bekanntermaßen an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden oder in deren Familienanamnese eine QTc-Verlängerung vorliegt. Ebenso sollte die wiederholte Verabreichung von Adasuve® oder die gleichzeitige Gabe von Präparaten, die selbst die QTc verlängern, mit der nötigen Um-

Vorsitz:



Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Donauspital im SMZ Ost, Karl-Landsteiner-Institut, Wien



Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs
Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

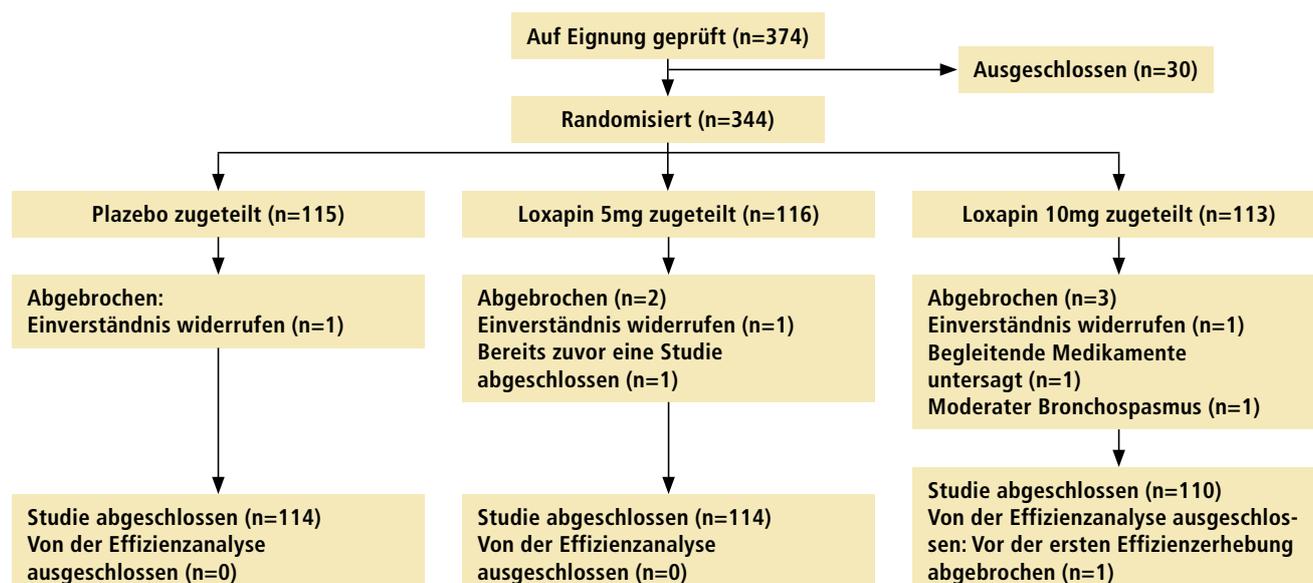


Prim. Dr. Margit Wrobel
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Studiendesign Schizophreniepatienten



Referenz: Lesem MD et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. The British Journal of Psychiatry. 2011;198:51-58

sicht erfolgen, da über mögliche Wirkkumulation/Arzneimittelinteraktionen im Sinne einer möglichen QTc-Verlängerung noch zu wenig bekannt ist.“

5. Studienlage

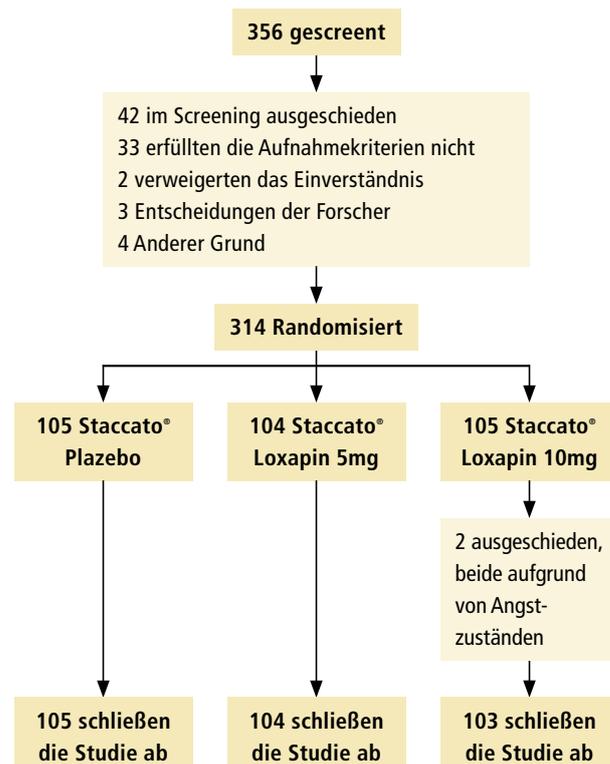
Staccato® Loxapin wurde in fünf klinischen Studien an insgesamt 1.095 Patienten geprüft. Es wurden fünf Phase-I-Studien (vier davon an Gesunden, eine an Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung), eine Phase-II-Studie (an Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung) sowie zwei Phase-III-Studien mit insgesamt 787 Patienten (524 erhielten Verum, 263 Plazebo). Dazu kamen drei Phase-I-Studien an psychisch Gesunden mit Asthma und COPD zur Evaluierung potenzieller Lungenfunktionsbeeinträchtigungen unter Staccato® Loxapin (plazebokontrollierte Safety-Studien). Weiters wurde eine QTc-Analyse entsprechend ICH E14 mit 48 Patienten durchgeführt, die sich als negativ erwies, d.h. keine QTc-Verlängerungen unter Staccato® Loxapin auftraten.

Die beiden Phase-III-Studien wurden randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert durchgeführt. Das Studiendesign war dreiarstig: Die Patienten wurden nach einer Screening-Phase entweder in Gruppe 1 (10mg Staccato® Loxapin), Gruppe 2 (5mg Staccato® Loxapin) oder Gruppe 3 (Plazebo) randomisiert. Die Agitiertheit der Studienteilnehmer lag im Bereich leicht bis mäßig, was damit zu erklären ist, dass die Patienten vor der Randomisierung ihr Einverständnis zur Studienteilnahme schriftlich niederlegen mussten (siehe Abbildung 4 und 5). Der primäre Endpunkt war die Veränderung im PEC-Score (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component) zwei Stunden nach Verabreichung von Staccato® Loxapin. Die Veränderung wurde in fünf Punkten gemessen:

- Mangelnde Impulskontrolle
- Anspannung
- Feindseligkeit
- Unkooperatives Verhalten
- Erregung

Der PEC-Score wurde – nach der Inhalation – nach 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten erhoben. Als sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung in der Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I-Score), gemessen zwei Stunden nach Verabreichung der ersten Dosis, herangezogen. Dabei bedeutet ein Punktwert von 1 eine sehr starke Verbesserung, 2 Punkte stellen eine starke Verbesserung dar, und 4 Punkte bedeuten: keine Veränderung. Die Patienten waren im Mittel zwischen 40 und 43 Jahre alt. 344 Studienteilnehmer wie-

Studiendesign Bipolar-I-Studie



Referenz: Kwentus J et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomised, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. Bipolar Disorder. 2012 Feb;14(1):31-40

sen eine Schizophrenie, 314 eine bipolare Störung auf. Bei den Schizophreniepatienten waren mehr als 80 Prozent männlichen Geschlechts, bei jenen mit bipolarer Störung waren mehr als 50 Prozent männlichen Geschlechts. 78 Prozent der Studienteilnehmer rauchten. Bei den Schizophreniepatienten lag die Diagnose im Schnitt 18 Jahre zurück, bei den bipolaren Patienten waren es durchschnittlich etwas mehr als zwölf Jahre. Der basale PEC-Score betrug in allen Gruppen im Mittel mehr als 17 Punkte (Einschlusskriterium PEC-Score ≥ 14).

Nach der Gabe der Initialdosis konnte – falls dies notwendig war – nach zwei Stunden eine weitere Dosis appliziert werden. War auch die zweite Dosis nicht oder nicht ausreichend wirksam, wurde das Benzodiazepin Lorazepam als Rescue-Medication verabreicht.

Im Ergebnis zeigte sich unter Staccato® Loxapin in beiden Studien eine hochsignifikante Reduktion des PEC-Scores nach Inhalation (siehe Abbildung 6). Die Veränderung war dosisabhängig, wobei beide Wirkstärken signifikant wirksamer waren als Placebo. Unter einer Wirkstärke von 10mg zeigte sich bereits nach zehn Minuten eine hochsignifikante Veränderung. Auch im CGI-Score zeigte sich unter Staccato® Loxapin eine deutliche Verbesserung (im Durchschnitt mehr als zwei Punkte) gegenüber Placebo.

In der Gruppe mit einer 5mg-Dosis Staccato® Loxapin waren bei den Schizophreniepatienten 57 Prozent Responder (Verringerung der Agitation zwei Stunden nach Dosisgabe im CGI-Score sehr stark verbessert = Score 1 bzw. stark verbessert = Score 2), bei den Patienten mit bipolarer Störung betrug die Responder-Rate in dieser Dosisstärke 66 Prozent. In der Dosisgruppe 10mg respondierten bei den Schizophreniepatienten 67 Prozent und unter den Patienten mit bipolarer Störung 74 Prozent.

Staccato® Loxapin wurde im Wesentlichen sehr gut vertragen. Zu den Nebenwirkungen, die bei mehr als zwei Prozent der Patienten auftraten, wurde am häufigsten Dysgeusie (11,3 Prozent unter 5mg, 14,3 Prozent der Patienten unter 10mg) gemeldet. Sedierung und Somnolenz wurde bei rund zwölf Prozent der Patienten beobachtet. Abgeschlagenheit kam in

der Dosisgruppe mit 5mg häufiger (2,3 Prozent) vor als in der Dosisgruppe mit 10mg (1,2 Prozent). Irritationen im Rachenraum meldeten 0,8 Prozent in der 5mg-Gruppe und 2,7 Prozent in der 10mg-Gruppe. Es traten weder QTc-Verlängerungen noch extrapyramidale Störungen auf.

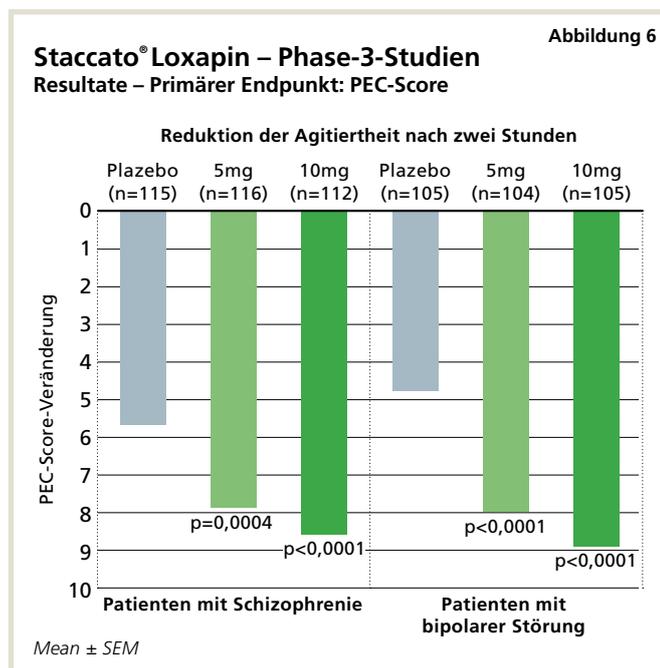
Lediglich bei einem von 1.095 Patienten musste nach der Anwendung von Staccato® Loxapin, aufgrund eines Bronchospasmus, ein Bronchodilatator eingesetzt werden. Durchschnittlich waren 87 Prozent der Studienteilnehmer Raucher, sieben Prozent von ihnen wiesen Vorerkrankungen wie Asthma und/oder COPD auf. Eine eigene Sicherheitsstudie, die die Verträglichkeit von Staccato® Loxapin in Bezug auf mögliche Beeinträchtigungen der Lungenfunktion überprüfte, schloss 26 Patienten mit diagnostiziertem Asthma ein. Nach der Inhalation von Staccato® Loxapin musste bei 14 dieser Patienten einmalig Salbutamol verabreicht werden. Für den klinischen Einsatz ist die Möglichkeit des Auftretens eines Bronchospasmus zu berücksichtigen. Die Zulassung erfolgte demnach auch nur für das Krankenhausumfeld.

Eine rezente Review-Arbeit von Keating kommt zu dem Ergebnis, dass die maximale Loxapin-Konzentration bei Inhalation bereits nach rund zwei Minuten erreicht wird. Die Inhalation von Loxapin in einer Dosis von 5 bzw. 10mg reduziert die Agitation signifikant. Ein Wirkungseintritt ist etwa zehn Minuten nach Applikation zu beobachten. Staccato® Loxapin wurde grundsätzlich gut vertragen.

Bei den klinischen Studien traten drei schwerwiegende Ereignisse auf, darunter befand sich auch ein Todesfall. Alle drei Ereignisse traten jeweils mindestens sechs Tage nach der Verabreichung von Loxapin ein. Die Prüfarzte des Committee for Medicinal Products for Human Use kommen in einem Assessment-Report zu Staccato® Loxapin jedoch zu dem Schluss, dass keiner dieser Fälle in Zusammenhang mit der Einnahme von Loxapin gebracht werden kann.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird allerdings empfohlen, inhalatives Loxapin bei Vorliegen folgender Erkrankungen/Symptome nicht zu verabreichen:

- Lungenfunktionsstörungen, die mit Bronchospasmen einhergehen
- Lungenerkrankungen mit akuten Entzündungszeichen



6. Klinische Praxis

Staccato® Loxapin ist als Akutmedikation während einer stationären Behandlung zugelassen, die eine rasche Abflachung der Agitation ermöglicht und damit und danach eine längerfristige Therapieplanung mit einem oder mehreren anderen antipsychotisch wirksamen Medikamenten ermöglichen hilft. Ein umfangreiches Risk-Management-Programm soll in der Praxis zeigen, in welchen Situationen inhalatives Loxapin besonders wirksam eingesetzt werden kann.

Bei Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung findet sich bei einem hohen Prozentsatz eine komorbide (meist sekundäre) Nikotinabhängigkeit und ev. daraus resultierende pulmonale Beeinträchtigungen. Wenn Benzodiazepine indiziert sind, dann sollte Lorazepam Verwendung finden, da dies in klinischen Studien untersucht wurde. In den Phase-III-Studien zum inhalativen Loxapin war als Rescue-Medication Lorazepam vorgesehen. Andere Benzodiazepine werden in Kombination mit inhalativem Loxapin nicht empfohlen.

7. Ausblick

Langfristig wäre es möglicherweise sinnvoll, inhalatives Loxapin auch im ambulanten Setting zur Verfügung zu stellen. Agitation beginnt in der Regel im außerstationären Bereich. Rettungsärzte verfügen derzeit über ein nur sehr eingeschränktes Instrumentarium, um die Erregung solcher Patienten zu reduzieren. Dazu gehört etwa nach wie vor Midazolam. Die Möglichkeit einer inhalativen Therapie zur raschen Reduzierung der Agitiertheit im ambulanten Setting wäre eine wesentliche Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten.

8. Zusammenfassung

Die Wirksamkeit von Staccato® Loxapin konnte in zwei Phase-III-Studien an agitierten Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung nachgewiesen werden. Dabei zeigten sich beide

Dosisregimes (5 und 10mg) wirksam im Sinne der primären und sekundären Studienziele. Der Wirkungseintritt ließ sich anhand der PEC-Skala innerhalb von zehn Minuten nach der Inhalation in beiden Patientenkollektiven feststellen. Die Analyse der Endpunkte ergab eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. In der Praxis kommt daher eine einmalige Dosis von 10mg zur Anwendung, da die 10mg-Dosis der 5mg-Dosierung bei ähnlicher Verträglichkeit hinsichtlich der Geschwindigkeit des Wirkungseintritts und der Wirkstärke überlegen war. Die Verträglichkeit der Therapie war im Allgemeinen gut. Am häufigsten wurde von den Patienten „ein schlechter Geschmack im Mund“, Sedierung und Somnolenz berichtet. Für Patienten mit Asthma und/oder COPD ist inhalatives Loxapin kontraindiziert. Generell gilt, dass das mögliche Auftreten eines Bronchospasmus beim Einsatz von Staccato® Loxapin beachtet werden muss. Mit der einmaligen Gabe von Salbutamol waren auftretende Bronchospasmen in den Zulassungsstudien reversibel. Die Zulassung von inhalativem Loxapin ist in Österreich durch die AGES bereits erfolgt und das Medikament am Markt erhältlich. ■

Literatur

- Alexza Pharmaceuticals. Thorough QT/QTc Study of Staccato Loxapine for Inhalation in Healthy Volunteers. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00874237>
- Allen MH et al. Efficacy and Safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011 Oct;72(10):1313–21
- Bente HD, Engelmeier MP, Heinrich K et al. Clinical studies of a new group of tricyclic neuroleptics, compounds with 7-membered heterocyclic central rings. *Neuro-Psychopharmacology, Proceedings of the 5th International Congress of the CINP, Washington DC, 1966 Excerpta Med Found. Amsterdam 977–983*
- Fruensgaard K, Korsgaard S, Jorgensen H, Jensen K. Loxapine versus haloperidol parenterally in acute psychosis with agitation. A double-blind study. *Acta Psychiatr Scand*. 1977 Oct;56(4):256–64
- Garland H, Holloman Jr. Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. *J Emerg Med*. 2012 Feb;13(1):1–2
- Keating GM et al. Loxapine inhalation powder: a review of its use in the acute treatment of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *CNS Drugs*. 2013 Jun;27(6):479–89
- Kwentus J et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disorders* 2012.14:31–40
- Lesem MD et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapin. *The British Journal of Psychiatry* 2011.198:51–58

Zitierung der Arbeit wie folgt:

Kasper S, Erfurth A, Fischer G, Geretsegger C, Kapfhammer HP, Lehofer M, Psota G, Rainer M, Sachs GM, Wrobel M (2013) *Expertise Neue Option zur Akutbehandlung der Agitation bei Schizophrenie und bipolarer Störung. ClinCum neuropsychy Sonderausgabe Oktober 2013*

■ **Impressum** Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Grünbergstraße 15/Stiege 1, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: 01/546 00 50 550, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28% **Medical Writer:** Sabine Fisch **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper (Vorsitz), Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Dr. Georg Fischer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, O. Univ.-Prof. DDR. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. DDR. Michael Lehofer, Chefarzt Dr. Georg Psota, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Dir. Univ.-Prof. DDR. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Margit Wrobel **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Lektorat:** Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Sonja Veters **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 3.000. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Mit freundlicher Unterstützung von AOP Orphan Pharmaceuticals  AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES