

# Xanomeline: een nieuw type antipsychoticum?

## Waarom dit onderzoek?

Omdat patiënten vaak stoppen met antipsychotica zoekt men naar middelen met minder bijwerkingen. De muscarineagonist xanomeline heeft antipsychotische werking via binding aan  $M_1$ - en  $M_4$ -receptoren, zonder binding aan  $D_2$ -receptoren (Brannan e.a. 2021). Ook heeft dit middel – i.t.t. atypische antipsychotica – waarschijnlijk geen histaminerge, serotonerge of adrenerge affiniteit. Het geeft wel dosisafhankelijke cholinerge bijwerkingen, die door gelijktijdige toediening van de perifere partiële muscarineantagonist trospium mogelijk worden verminderd.

## Onderzoeksvraag

Wat is de werkzaamheid en wat zijn de bijwerkingen van xanomeline-trospium bij behandeling van een acute psychose?

## Hoe werd dit onderzocht?

In een door de farmaceut gesponsorde fase II-trial randomiseerden Brannan e.a. 181 opgenomen patiënten met een psychose blind in een placebo- en een interventiegroep (xanomeline-trospium, 2 x daags oraal toegediend in flexibele dosering). De patiënten moesten 2 weken vrij zijn van antipsychotica en mochten geen voorgeschiedenis hebben van therapieresistente psychose (geen respons op  $\geq 2$  antipsychotica). De primaire uitkomstmaat was het verschil op de totale *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) na 5 weken. Bijwerkingen waren een secundaire uitkomstmaat.

## Resultaten

De gemiddelde PANSS-score in de interventiearm was bij aanvang 97,7 (SD: 9,7) en verschilde niet van die in de placeboarm. De totale PANSS-score daalde significant meer in de interventiegroep (-17,4; SD: 1,8) dan in de placebogroep (-5,9; SD: 1,7). De meest voorkomende bijwerkingen in de interventiegroep waren misselijkheid (19%), obstipatie (19%), braken (10%) en een droge mond (10%). 2 patiënten stakten hierdoor het middel. Gewichtstoename en extrapiramidale symptomen verschilden niet in de twee armen.

## Hoe zal dit onderzoek ons vak veranderen?

Een klinisch significante afname van symptomen is veelbelovend, maar er zijn enkele kanttekeningen nodig. Ondanks toevoegen van trospium kwamen cholinerge bijwerkingen veel voor, wat het middel in de praktijk mogelijk slecht verdraagbaar maakt. Relatief hoger doseren van trospium zou uitkomst kunnen bieden, maar is nog niet onderzocht. Cognitieve functies zouden ook een interessante uitkomstmaat zijn, aangezien xanomeline eerder een veelbelovende verbetering gaf op het kortetermijngeheugen bij patiënten met schizofrenie. Inmiddels loopt een fase III-trial en daarna volgt een directe vergelijking met andere antipsychotica. Het is dus nog te vroeg om te juichen, maar de muscarinerge werking van xanomeline-trospium zou een alternatief kunnen zijn voor patiënten die bij antipsychotische behandeling gehinderd worden door bijwerkingen zoals extrapiramidale symptomen, sedatie of gewichtstoename.

## AUTEUR

**Sem E. Cohen**

E-mail: [s.e.cohen@amsterdamumc.nl](mailto:s.e.cohen@amsterdamumc.nl)

Deze rubriek komt tot stand in samenwerking met De Jonge Psychiater ([www.dejongepsychiater.nl](http://www.dejongepsychiater.nl)).



De Jonge Psychiater

## LITERATUUR

Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, e.a. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. *N Engl J Med* 2021; 8:717-726.