

Muscarine 1- en/of 4-receptoragonisten als potentieel nieuwe behandeling voor psychosen

S.K. Spoelstra, L. Visser, H. Knegtering

Achtergrond	Onderzoek suggereert dat cholinerge muscarine 1- en/of 4- (M_1 - en/of M_4)-receptoren mogelijk betrokken zijn bij de pathofysiologie van psychotische stoornissen. Agonistische beïnvloeding van deze receptoren kan mogelijk nieuwe behandel mogelijkheden bieden.
Doel	Een overzicht bieden van het huidige onderzoek naar de rol van cholinerge M_1 - en M_4 -receptoren in de ontwikkeling en behandeling van psychosen. Hierbij besteden we speciale aandacht aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals xanomeline en emraclidine.
Methode	Om een overzicht te krijgen zochten we Engelstalige studies in PubMed, Embase en PsycInfo die tot 1 juni 2023 gepubliceerd waren. We keken naar de rol en effecten van M_1 - en/of M_4 -agonisten bij schizofrenie. Daarnaast raadpleegden we ook klinische trialregisters.
Resultaten	Onze zoekstrategie resulteerde in 9 gepubliceerde artikelen over 5 klinische onderzoeken. Uit deze studies kwam naar voren dat verminderde aanwezigheid van M_1 -receptoren (voornamelijk in de frontale cortex) en M_4 -receptoren (voornamelijk in de basale ganglia) geassocieerd is met psychosen. M_1 - en M_4 -receptoren beïnvloeden de dopaminerge activiteit in de area tegmentalis ventralis en het striatum via verschillende mechanismen. Er zijn verschillende M_1 - en/of M_4 -agonisten, partiële agonisten en positieve allosterische modulators (PAM's) ontwikkeld. Geneesmiddelen die agonistische activiteit vertonen op M_1 - en/of M_4 -receptoren, zoals xanomeline-trospium (fase 2- en 3-studies) en emraclidine (fase 1b-studies), blijken positieve effecten te hebben op psychotische en cognitieve en mogelijk ook op negatieve symptomen bij patiënten met schizofrenie.
Conclusie	M_1 - en/of M_4 -receptoragonisten tonen potentieel als nieuwe behandelstrategie voor mensen met psychotische stoornissen. Hoewel de eerste onderzoeken met xanomeline-trospium en emraclidine positieve resultaten hebben laten zien, is er meer onderzoek nodig naar de langetermijnwerkzaamheid, veiligheid en tolerabiliteit van deze nieuwe medicijnen voordat de plaats van de nieuwe middelen kan worden bepaald.

Ondanks aanzienlijke verbeteringen in de farmacotherapie van schizofrenie in de afgelopen zeven decennia, blijven negatieve symptomen (apathie, anhedonie en sociale terugtrekking), stemmingsproblemen en cognitieve beperkingen vaak moeilijk te behandelen.^{1,2} Dit komt gedeeltelijk door onvoldoende kennis van de pathofysiologie van schizofrenie en het gebrek aan biologische markers, maar ook door uitdagingen bij de ontwikkeling en het testen van nieuwe medicijnen, en het beperkt aantal mechanismen waarop onderzoekers zich richten.³

De huidige behandelopties zijn voornamelijk gebaseerd op (partiële) blokkade van dopaminerge receptoren. De medicamenteuze behandeling van psychosen is symptomatisch en de effectiviteit beperkt. Er zijn daarnaast aanzienlijke ongewenste effecten zoals bewegingsstoornissen, affectvervlakking en cardiometabole aandoeningen.⁴ Men had verwacht dat de derde-generatieantipsychotica (o.a. cariprazine en brexpiprazol) meer effect op cognitieve en negatieve symptomen zouden hebben, maar de effecten hierop zijn beperkt. Daarom wordt gezocht naar andere aangrijpingspunten en mechanismen voor effectievere en veiligere medicijnen die niet alleen de positieve symptomen, maar ook de negatieve en cognitieve symptomen kunnen verbeteren.

nissen, affectvervlakking en cardiometabole aandoeningen.⁴ Men had verwacht dat de derde-generatieantipsychotica (o.a. cariprazine en brexpiprazol) meer effect op cognitieve en negatieve symptomen zouden hebben, maar de effecten hierop zijn beperkt. Daarom wordt gezocht naar andere aangrijpingspunten en mechanismen voor effectievere en veiligere medicijnen die niet alleen de positieve symptomen, maar ook de negatieve en cognitieve symptomen kunnen verbeteren.

Nieuwe hypothesen

De neuro-ontwikkelingshypothese suggereert dat schizofrenie ontstaat door veranderingen in de structuur en werking van hersennetwerken, veroorzaakt door de interactie tussen genetische invloeden (zoals veranderingen in het dopamine-, glutamaat- of immuunsysteem)

AUTEURS

Kor Spoelstra, psychiater, waarnemend geneesheer-directeur en plaatsvervangend opleider, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen. Associate lector Verslaving en Leefstijl, NHL Stenden Hogeschool.

Liesbeth Visser, psychiater, plaatsvervangend opleider, senior onderzoeker, Lentis, Groningen.

Rikus Knegtering, psychiater, senior onderzoeker, Lentis Research, Rob Giel Onderzoekscentrum en UMC Groningen.

Correspondentie

Dr. Kor Spoelstra (k.spoelstra@vnn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-7-2023

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(9):555-562

en omgevingsfactoren (zoals ondervoeding, stress of infecties) tijdens de prenatale ontwikkeling.⁵ Symptomen bij mensen met schizofrenie worden gezien als het gevolg van verstoringen in de neuronale netwerken in de frontale schors in interactie met striatale netwerken, die (secundair) bijdragen aan een hyperdopaminerge situatie, vooral in het mesolimbische corticale systeem.⁶ Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor psychosen wordt steeds meer rekening gehouden met ontregelde (frontale-striatale) hersennetwerken, waarbij diverse neurotransmitter- en receptorsystemen op verschillende plaatsen in het brein betrokken zijn, wat verschillende aanknopingspunten voor nieuwe behandelingen biedt.⁷

Nieuwe middelen

In de afgelopen decennia is onderzoek gedaan naar stoffen die werken op receptoren in de hersenen, anders dan dopaminereceptoren, zoals glutamaatreceptoren (NMDA, mGluR2/3, AMPA), serotoninereceptoren (o.a. 5-HT_{2C}), liganden voor glycinetransporters (GlyT1-agonisten), nicotinereceptoren en muscarine M₁- en M₄-receptoren.^{6,8-9} Sinds 2010 is er met name vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van M₁- en (partiële) M₄-agonisten en positieve allosterische modulators (PAM's) van deze receptoren.^{3,6}

Hoewel er in de jaren vijftig al meldingen waren dat muscarine-acetylcholinereceptoragonisten (mAChR-agonisten) werkzaam zouden kunnen zijn bij schizofrenie, werd deze onderzoekslijn lange tijd niet verder opgepakt omdat men dacht dat dopamine D₂-receptorantagonisme noodzakelijk was voor elk effectief antipsychoticum.⁶ Daarnaast was er beperkte kennis over de farmacodynamiek van mAChR-agonisten. Xanomeline, een M₁- en M₄-agonist met een relatief hoge affiniteit voor de M₁-receptor, werd oorspronkelijk ontwikkeld en getest voor behandeling van de neurocognitieve symptomen van de ziekte van Alzheimer. Het bleek echter onverwacht

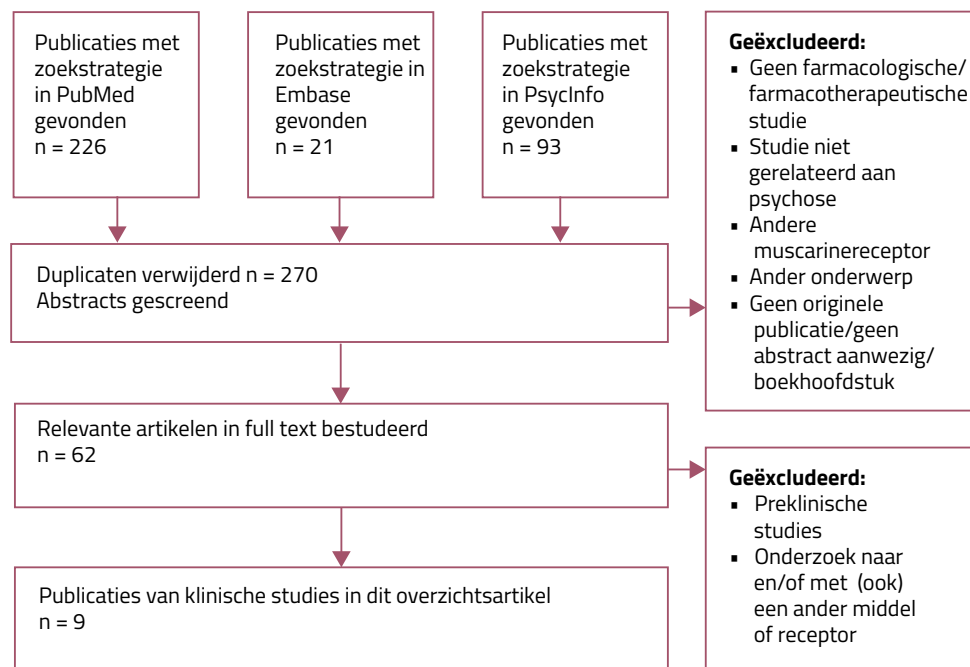
ook antipsychotische effecten te hebben die niet (direct) gerelateerd waren aan dopamineblokkade, maar wel aan muscarineagonisme.^{9,10}

In dit artikel geven we een overzicht van de ontwikkeling van M₁- en/of M₄-receptoragonisten als behandeling van positieve, negatieve en cognitieve symptomen bij schizofrenie. We bespreken de rationale achter de ontwikkeling van deze hypothesegevoerde medicijnen, de huidige stand van zaken en de mogelijke toepassingen in de klinische praktijk.

METHODE

Voor dit overzichtsartikel zochten we naar Engelstalige publicaties in PubMed, Embase en PsycInfo tot 1 juni 2023. We gebruikten de volgende zoektermen in PubMed: ('Receptor, Muscarinic M1'[Mesh] OR 'Receptor, Muscarinic M4'[Mesh] OR 'muscarinic agonists' OR 'M1 agonist' OR 'M4 agonist') AND ('Psychotic Disorders'[Mesh] OR 'schizophrenia'), en dezelfde strategie zonder '[Mesh]' in Embase en PsycInfo. Ter bespreking als mogelijke nieuwe behandeling voor psychosen includeerden we alleen klinische studies over M₁- en/of M₄-receptoragonisten, terwijl we andere studies aanhalen voor achtergrondinformatie. Twee van ons (RK en LV) beoordeelden de abstracts van de gevonden publicaties, en indien relevant bestudeerden we ook de volledige versie van de publicatie. Ook doorzochten we geïnccludeerde artikelen op relevante aanvullende publicaties. Daarnaast zochten we op clinicaltrials.gov en clinicaltrialregister.eu naar studies met geneesmiddelen die aangrijpen op M₁- en/of M₄-receptoren en gericht zijn op behandeling van psychosen en/of schizofrenie.

Figuur 1. Flowchart van studietoetsselectie



RESULTATEN

De resultaten van ons literatuuronderzoek zijn weergegeven in een flowchart (zie **figuur 1**). Onze zoekstrategie leverde in totaal 270 unieke hits op. Van 62 artikelen lasen we de volledige tekst. In 9 publicaties werden 5 klinische onderzoeken gerapporteerd, gericht op de effecten van xanomeline-tropium en emraclidine. Een overzicht van gepubliceerde studies is te vinden in **tabel 1**.

Hoewel er meldingen zijn van farmaceutische bedrijven en reviews die aangeven dat er meer klinische studies zijn uitgevoerd dan wij hebben gevonden, bleken deze studies veelal in fase 1 te zijn stopgezet en niet gepubliceerd, meestal vanwege bijwerkingen als gevolg van perifere cholinerge stimulatie.

Het muscarinesysteem

Het cholinerge systeem speelt een belangrijke rol bij de regulatie van verschillende fysiologische processen in het lichaam, zowel in het centrale als in het perifere zenuwstelsel. Voorbeelden van cholinerge mechanismen zijn neurotransmissie, neuromusculaire verbindingen en autonome functies in het perifere zenuwstelsel. In het centrale zenuwstelsel zijn cholinerge mechanismen betrokken bij volgehouden aandacht, slaap-waakregulatie, leren en geheugen.⁶

Het cholinerge systeem omvat de neurotransmitter acetylcholine (ACh), de cholinerge receptoren (AChR's), het enzym cholineacetyltransferase (ChAT) en het enzym acetylcholinesterase (AChE).⁶ ACh oefent haar effecten uit door binding aan twee verschillende membraan-gebonden receptorklassen: 1. aan G-eiwit gekoppelde

muscarineacetylcholinereceptoren (mAChR's) en 2. aan ionkanaal gekoppelde (*ligand-gated*) nicotineacetylcholinereceptoren (nAChR's).¹¹

De muscarinereceptoren zijn belangrijke componenten van het cholinerge systeem en worden geactiveerd door alkaloïde muscarine. Deze receptoren zijn onderverdeeld in vijf subtypen, bekend als M₁ tot en met M₅.¹² Elk van deze subtypen heeft een specifieke rol in het lichaam en komt voor in verschillende weefsels en organen. De M₁-, M₃-, M₄- en M₅-receptoren zijn voornamelijk gelokaliseerd in het centrale zenuwstelsel en spelen een rol bij cognitie en geheugen. De activatie van M₁-receptoren leidt overwegend tot neuronale excitatie, terwijl die van M₄-receptoren leidt tot neuronale inhibitie. Beide routes hebben per saldo bij agonistische beïnvloeding een remmend effect op het dopaminesysteem in de area tegmentalis ventralis (VTA).⁶

M₁-receptoren worden ook perifeer gevonden in het maag-darmkanaal en de speekselklieren, terwijl M₂-, M₃- en M₄-receptoren voornamelijk in het hart en de gladde spieren van de bloedvaten voorkomen.

Psychosen en het muscarinesysteem

Verschiede onderzoeken, waaronder post-mortem studies en beeldvormende onderzoeken, suggereren dat veranderingen in de M₁- en/of M₄-receptoren mogelijk verband houden met psychosen (zie **figuur 2**). Uit post-mortem studies is gebleken dat mensen met schizofrenie lagere niveaus van deze receptoren hebben in vergelijking met controlegroepen.^{6,13} Specifiek wordt geschat dat de niveaus van M₁-receptoren, M₄-receptoren of beide tot 20-30% lager kunnen zijn in de cortex, hippocampus en striatum van patiënten met schizofrenie. Dit is specifiek voor schizofrenie en wordt niet

Tabel 1. Eigenschappen van klinische studies

Eerste auteur, jaar	Fase	Interventie	n	Duur	Primaire uitkomstmaat
Shekhar, 2008 ²⁵	Pilotstudie	Xanomeline, getitreerd tot 225 mg/dag vs. placebo	20	4 weken	PANSS, BPRS, CGI, cognitieve testbatterij
Brannan, 2018 ²⁶	Fase 1-studie	Xanomeline 100 mg -trospium 20 mg tweemaal daags Xanomeline 125 mg – trospium 30 mg tweemaal daags Xanomeline 150 mg-trospium 20 mg tweemaal daags	69	1 week	Incidentie van bijwerkingen
Brannan, 2020 ²⁷	Fase 2-studie	Xanomeline-trospium (KarXT) flexibel getitreerd tot 125 mg/30 mg vs. Placebo	182	5 weken	Verandering in PANSS-totaalscore
Brannan, 2021 ⁸	Fase 2-studie EMERGENT-1	Xanomeline 125 mg -trospium (KarXT) 30 mg tweemaal daags vs. placebo	179	5 weken	Verandering in PANSS-totaalscore
Correll, 2022 ²⁹	Fase 2-studie EMERGENT-1	Xanomeline 125 mg-trospium (KarXT) 30 mg tweemaal daags vs. Placebo	179	5 weken	Incidentie van bijwerkingen (post-hocanalyses)
Sauder, 2022 ³⁰	Fase 2-studie EMERGENT-1	Xanomeline 125 mg -trospium 30 mg tweemaal daags vs. placebo	179	5 weken	Verandering in Cogstate Brief Battery (post-hocanalyses)
Weiden, 2022 ¹⁰	Fase 2-studie EMERGENT-1	Xanomeline 125 mg -trospium 30 mg tweemaal daags vs. placebo	170	5 weken	Verandering in PANSS-subdomeinen, responserate en tijdsverloop (post-hocanalyse)
Brannan, pre-published data 2023 ³¹	Fase 3-studie EMERGENT-2	Flexibel doserings- en titratieschema van xanomeline-trospium	252	5 weken	Verandering in PANSS-totaalscore
Krystal, 2022 ¹⁹	Fase 1B-studie in twee delen; dosisvaststelling (deel A) en aansluitende RCT (deel B)	Deel A: emraclidine 5-40 mg daags Deel B: 30 mg eenmaal daags vs. 20 mg tweemaal daags vs. placebo	44 (deel A) 81 (deel B)	2-4 weken (A) 6 weken (B)	Veiligheid en tolerabiliteit

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression scale

waargenomen bij andere aandoeningen zoals ernstige depressie, bipolaire stoornissen, de ziekte van Alzheimer of de ziekte van Parkinson.¹³⁻¹⁵ Bovendien zijn er ook genetische variaties (polymorfismen) van de M₁- en M₄-receptoren geïdentificeerd bij schizofrenie.¹⁶ Post-mortembevindingen vormen een beperking in het onderzoek naar veranderingen in het CZS van mensen met psychosen, omdat de bevindingen een artefact

kunnen zijn als gevolg van autolyse of andere factoren die optreden na overlijden. Om deze reden zijn er ook beeldvormende studies uitgevoerd met een pan-muscarinereceptorligand voor *single photon*-emissiecomputer-tomografie (SPECT), I-123-jodoquinoquidinybenzylaat (I-123-IQNB). Deze beeldvormende studies hebben aangetoond dat er lagere niveaus van M₁- en M₄-receptoren waren in veel CZS-regio's bij patiënten met schizofrenie

	Resultaten
	Significante verbetering op de PANSS, BPRS en cognitieve testen in de xanomelinegroep. Baseline-PANSS-totaalscore xanomelinegroep gem. 81,3, placebogroep gem. 85,2, verschil tussen groepen na 4 weken 24,0 punten (p = 0,039) Meer, hoewel lichte, gastro-intestinale bijwerkingen in de xanomelinegroep
n	Incidentie van bijwerkingen hoger in de xanomeline-trospiumgroep (cholinerge en anticholinerge effecten)
	Significant meer afname (-11,6, p < 0,0001) van de PANSS-totaalscore in de KarXT-groep. Meer cholinerge bijwerkingen in KarXT-groep, met name misselijkheid en braken, hoewel licht en voorbijgaand.
	Significant meer afname van de PANSS-totaalscore in de KarXT-groep, gem. PANSS-totaalscores KarXT-groep 97,7 vs. placebo-groep 96,6 bij aanvang en 80,5 vs. 90,7 na 5 weken (p < 0,001) Cholinerge en anticholinerge bijwerkingen in de KarXT-groep
	Meerderheid van (anti)cholinerge bijwerkingen waren licht en voorbijgaand. Geen staken van de medicatie.
	Significante verbetering bij proefpersonen met cognitieve beperkingen, niet gerelateerd aan PANSS-score, in de KarXT-groep
te	Klinisch relevante respons op alle 5 PANSS-subdomeinen binnen 2 weken in de KarXT-groep. Alle subscores na 5 weken significant verbeterd in de KarXT-groep t.o.v. placebo.
	Significante afname van de PANSS-totaalscore t.o.v. placebo, baseline 98,3 KarXT vs. 97,9 placebo, na 5 weken 77,1 vs. 86,3 (p < 0,0001) Geen verschil in (ernstige) bijwerkingen tussen de groepen.
	Geen ernstige bijwerkingen. Gelijke incidentie van bijwerkingen tussen de groepen. Meest voorkomende bijwerking is hoofdpijn.

die geen antipsychotica gebruiken, in vergelijking met controlegroepen.¹⁷ Bovendien is er met de selectievere SPECT-ligand I-123-IDEX aangetoond dat lagere niveaus van muscarine M₁-receptoren geassocieerd zijn met slechtere prestaties in verbale leer- en geheugentaken en ernstiger negatieve symptomen bij medicatievrije patiënten met een psychotische stoornis.¹⁸ Daarnaast correspondeert de verminderde hoeveelheid M₁- en M₄-receptoren met netwerken in de hersenen

die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van wanen, hallucinaties, initiatiefverlies en cognitieve problemen. M₁-receptoren bevinden zich in specifieke netwerken in de hersenen, zoals GABA-glutamaterge netwerken in de frontale schors, en M₁- en M₄-receptoren worden onder andere gevonden in dopaminerge netwerken in het striatum. Deze netwerken zijn geassocieerd met psychotische symptomen.¹⁷⁻¹⁸ Gezien het voorgaande werd de activatie van M₁- en/of M₄-acetylcholinerge receptoren (mAChR) als een mogelijke behandeloptie voor psychosen gezien zonder direct aan te grijpen op het dopaminesysteem.¹⁹

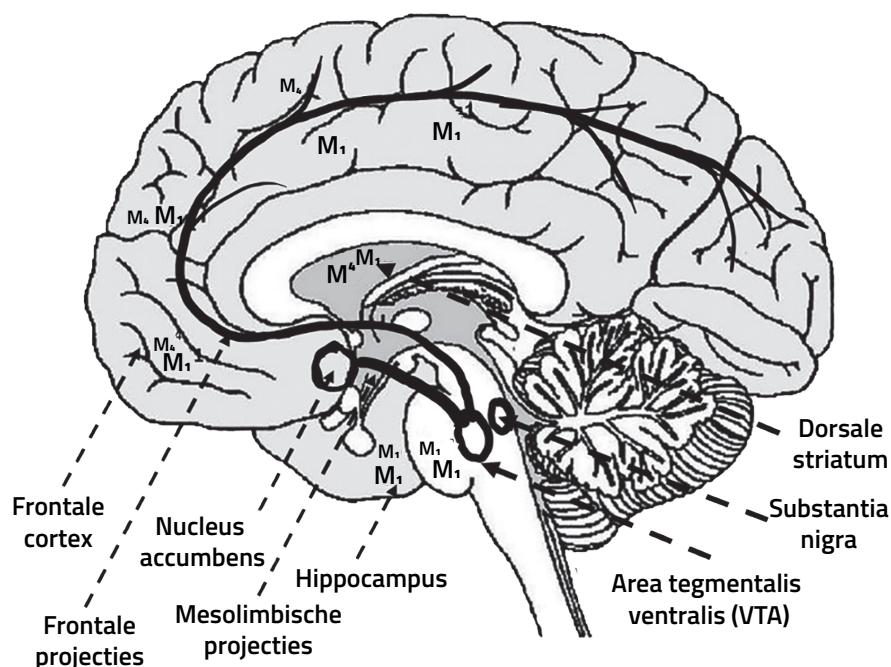
Bovendien lijkt het kauwen van betelnoot de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie te kunnen verminderen, een effect dat wordt toegeschreven aan de aanwezigheid van arecoline, een niet-selectieve muscarinereceptoragonist, in betelnoot.²⁰

M₄-mAChR zijn aanwezig als autoreceptoren op cholinerge interneuronen, waar hun activatie acetylcholineafgifte remt en lokale dopamineafgifte moduleert.²¹ Bovendien remt stimulatie van M₄-mAChR op dopamine 1-receptoren van striatale interneuronen ook de striatale dopamineafgifte, wat bij diermodellen voor psychosen leidt tot 'antipsychotische' effecten.^{22,23} Bij (voorstadia van) eerste psychosen wordt vaak glutamaterge hyperactiviteit in de frontale schors gevonden, wat (secundair) leidt tot dopaminerge hyperactiviteit. M₄-receptoractivatie kan antipsychotische en procognitieve effecten hebben door een vermindering van glutamaterge hyperactiviteit in de frontale schors, met als secundair effect een vermindering van dopaminerge activatie in het striatum.^{6,19} Ook M₁-receptoren kunnen een rol spelen bij de regulatie van het GABA-glutamaatsysteem. Cholinerge activatie op GABA-neuronen leidt tot gaba-erge inhibitie van glutamaterge neuronen in de frontale schors, met als gevolg een verminderde dopamineafgifte.^{7,24}

Een nadeel van veel bekende muscarineagonisten is dat ze niet subtypespecifiek zijn, en zich binden aan de orthosterische acetylcholinebindingsplaats van alle subtypes muscarinereceptoren. Dit leidt tot een veelheid aan ongewenste cholinerge effecten. Ongewenste perifere effecten op de M₁-receptoren kunnen worden bestreden door bijvoorbeeld de perifeer werkende M₁-antagonist trospium aan een perifeer en centraal werkende M₁-agonist (xanomeline) toe te voegen. De combinatie van xanomeline en trospium wordt momenteel onderzocht in klinisch onderzoek.

Een andere benadering is de ontwikkeling van positieve allosterische modulatoren (PAM's) van de M₁- of M₄-receptor. Deze modulatoren versterken de activiteit van de M₁- of M₄-receptor.²² Emraclidine is een voorbeeld van een PAM gericht op de M₄-receptor die klinisch is onderzocht. Naast M₁- en/of M₄-PAM's worden ook andere verbindingen ontwikkeld die gericht zijn op specifieke muscarinereceptoren, waaronder selectieve M₁-agonisten en partiële M₁-agonisten, maar hierover is nog niet in klinische onderzoeken gerapporteerd.

Figuur 2. Vereenvoudigde weergave van het brein en de spreiding van M_1 - en M_4 -receptoren in specifieke hersengebieden



De grootte van de weergave van M_1 en M_4 in de tekening weerspiegelt fysiologisch de relatieve aanwezigheid van de receptoren in de afgebeelde gebieden. M_1 - en M_4 -receptoren beïnvloeden via verschillende wegen dopaminerge activiteit in de area tegmentalis ventralis (VTA) en het striatum. De dopaminerge frontale en mesolimbische projecties vanuit de VTA zijn weergegeven. Een verminderde aanwezigheid van M_1 -receptoren, met name in de frontale cortex, en verminderde aanwezigheid van M_4 -receptoren in de VTA en de basale ganglia (waarvan alleen de nucleus accumbens met dopaminerge projecties uit de VTA en de substantia nigra zijn weergegeven) is geassocieerd met schizofrenie. (Knegtering en Spoelstra ©2023)

Klinische studies

Er werden tot op heden 5 klinische studies uitgevoerd (waarover 9 artikelen werden gepubliceerd) naar de effecten van M_1 - en/of M_4 -agonisten op positieve, negatieve en cognitieve symptomen bij schizofrenie (zie tabel 1).

Xanomeline(-trospium)

In een pilotstudie onderzochten Shekhar e.a. de effectiviteit van xanomeline bij patiënten met schizofrenie ($n = 20$) in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 4 weken.²⁵ De resultaten toonden aan dat deelnemers die behandeld werden met xanomeline significant betere scores behaalden op zowel de totale scores van de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) als de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) in vergelijking met de placebogroep. Daarnaast vertoonden deelnemers in de xanomelinegroep vooral verbeteringen op het gebied van verbale leerprestaties en kortetermijngeheugen in een cognitieve testbatterij.²⁵

In 2018 presenteerden Brannan e.a. op de Annual Meeting van de ACNP een poster met de eerste resultaten van een fase 1-studie met de combinatie xanomeline-trospium van fabrikant Karuna (KarXT).²⁶ Zij onderzochten doseringen xanomeline tot 150 mg tweemaal daags en

trospium tot 40 mg tweemaal daags in een drietal combinaties in een groep van 69 gezonde vrijwilligers. In het algemeen verdroegen deelnemers het middel goed; de combinatie xanomeline-trospium verdroegen ze beter dan xanomeline alleen. Er waren geen ernstige bijwerkingen of veiligheidsproblemen. Cholinerge bijwerkingen correleerden met de xanomelinedosering. Verhogen van de dosering trospium verminderde cholinerge bijwerkingen, zoals een droge mond. De auteurs kondigden aan het middel verder te willen onderzoeken in een geplande fase 2-studie bij patiënten met schizofrenie.²⁶ De resultaten van deze fase 2-studie met KarXT bij patiënten met schizofrenie werden 2 jaar later per poster gepresenteerd.²⁷ In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waren over 5 weken 90 patiënten met schizofrenie met een acute psychose volgens een flexibel opbouwschema ingesteld op de voor hen maximale tolerabele dosering KarXT. De primaire uitkomstmaat was verandering in kleinste-kwadratengemiddelde van de PANSS-totaalscore. Eveneens werden veiligheid en tolerabiliteit beoordeeld. Na 5 weken liet de KarXT-groep 11,6 punten meer verbetering zien op de PANSS-totaalscore dan de placebogroep (-17,4 vs. -5,9; $p < 0,0001$). Het combinatiepreparaat werd goed verdragen: meer dan 90% van de deelnemers kon ingesteld worden op de

maximale dosering van 125 mg/30 mg. Zoals verwacht, waren er meer cholinerge bijwerkingen in de KarXT-groep, met name misselijkheid en braken. Echter, in alle gevallen waren deze licht en voorbijgaand.²⁷

In 2021 publiceerde dezelfde groep onderzoekers de resultaten van de EMERGENT-1-studie, een fase 2-onderzoek met xanomeline in combinatie met trospium bij patiënten met psychotische symptomen.²⁸ De ernst van de symptomen werd gemeten met de PANSS gedurende 5 weken. Aan het begin van de studie waren er geen significante verschillen in de PANSS-scores tussen de xanomeline-trospiumgroep (n = 90) en de placebogroep (n = 92). Na 5 weken werd er echter een statistisch en klinisch significant effect waargenomen in de xanomeline-trospiumgroep, waarbij de PANSS-score met 17,4 punten daalde, terwijl deze in de placebogroep met 5,9 punten daalde. Bijwerkingen zoals braken en misselijkheid werden waargenomen in de xanomeline-trospiumgroep, maar deze waren beperkt van aard en leidden niet tot stopzetting van de medicatie. Er werden geen effecten op lichaamsgewicht en metabole parameters waargenomen gedurende de korte follow-upperiode van deze studie.²⁸

Uit dezelfde EMERGENT-1-studie concludeerde men dat xanomeline-trospiumbehandeling over het algemeen goed werd verdragen en deelnemers een lage incidentie van bijwerkingen vertoonden, zoals misselijkheid, braken, droge mond en obstipatie. Xanomeline-trospium veroorzaakte geen significante veranderingen in lichaamsgewicht, metabole parameters of vitale functies.²⁹

In een post-hocanalyse van de EMERGENT-1-data onderzocht men het effect van KarXT op cognitie bij patiënten met schizofrenie.³⁰ De resultaten toonden aan dat KarXT een significante verbetering van cognitieve prestaties gaf bij patiënten met cognitieve beperkingen. Deze effecten waren niet gerelateerd aan verbeteringen in de totaalscores van de PANSS, wat suggereert dat KarXT mogelijk een specifieke invloed heeft op cognitieve deelfuncties. Ondanks de beperkte steekproefomvang laten de bevindingen zien dat KarXT een veelbelovende behandeling kan zijn voor cognitieve problemen bij schizofrenie.³⁰

Het doel van de EMERGENT-1-post-hocanalyse van Weiden e.a. was om de effectiviteit van KarXT te evalueren bij de behandeling van schizofrenie.¹⁰ De analyse toonde aan dat de groep die behandeld werd met xanomeline-trospium significant hogere responspercentages had op de PANSS in vergelijking met de placebogroep. De respons werd al na 2 weken waargenomen en de verbeteringen waren consistent over verschillende symptoomdomeinen.¹⁰

Onlangs werden de resultaten van een fase 3-studie, EMERGENT-2, met KarXT gepubliceerd op de website van de fabrikant.³¹ De primaire uitkomstmaat was de PANSS-totaalscore, secundair werden PANSS-subscores vergeleken. Na een uitwas- en screeningsperiode van 2 weken werden 126 proefpersonen met schizofrenie

volgens een snel opbouwschema ingesteld op KarXT 125/30 mg. Deze groep had bij aanvang een gemiddelde PANSS-totaalscore van 98,3, tegenover een gemiddelde van 97,7 in de placebogroep, die eveneens uit proefpersonen bestond. Na 5 weken was de gemiddelde PANSS-totaalscore in de KarXT-groep significant met 21,2 punten gedaald, in vergelijking met een daling van 11,6 punten in de placebogroep.³¹

Er zijn nog twee fase 3-studies met xanomeline-trospium aangemeld bij trialregisters in 2022, waaronder een langetermijnstudie met een looptijd van 52 weken (EMERGENT-4 en 5)(clinicaltrials.gov).

Emraclidine

In een fase 1b-studie werd emraclidine (CVL-231), een M₄-receptor-PAM, onderzocht bij patiënten met schizofrenie.¹⁹ De studie bestond uit twee delen. Deel A omvatte 44 stabiele patiënten die verschillende doses emraclidine (5 tot 40 mg per dag) kregen, terwijl een klein aantal placebogebruikers als controlegroep diende. Het doel was om de juiste dosering, farmacokinetische parameters en bijwerkingen te bepalen. Een dosis van 30 mg per dag of tweemaal daags 20 mg leek optimaal.

In deel B werden 81 patiënten met schizofrenie en acute symptomen willekeurig verdeeld over een placebogroep, een groep die 30 mg emraclidine per dag kreeg en een groep die tweemaal daags 20 mg emraclidine kreeg gedurende zes weken. Het primaire doel van deze studie was het evalueren van de veiligheid en bijwerkingen. Tijdelijke verhogingen van de bloeddruk en hartfrequentie werden waargenomen. Beide doseringen van emraclidine resulteerden in een klinisch en statistisch significante vermindering van psychotische symptomen. Na 3 weken gebruik was er een significante afname van de PANSS-totaalscores in beide emraclidinegroepen, evenals afnames op de positieve- en negatievesymptoomschalen van de PANSS, de negatievesymptoomschaal volgens Marder en de *Clinical Global Impression* (CGI-S). Ongeveer 30% van de patiënten in de emraclidinegroepen vertoonde een verbetering van minimaal 2 punten op de CGI-S, vergeleken met 7% in de placebogroep. Bij 15% van de individuen die emraclidine gebruikten, was er een verbetering van meer dan 3 punten op de CGI, in tegenstelling tot niemand in de placebogroep.

Er lopen inmiddels vervolgonderzoeken, waaronder fase 2-studies, een openlabelstudie en een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met respectievelijk 15 of 30 mg emraclidine per dag (clinicaltrialregister.eu).

Andere stoffen

Ook andere M₄-receptor-PAM's worden momenteel onderzocht, waaronder VU0467154, dat eerder in dierstudies is getest.³² Tot slot worden selectieve M₁-agonisten en partiële M₁-agonisten ontwikkeld die voldoende de bloed-hersenbarrière passeren en zodoende weinig effect hebben op perifere M₁-receptoren (clinicaltrialsregister.eu).

DISCUSSIE

In deze bijdrage geven we een overzicht van de ontwikkeling van M_1 - en/of M_4 -receptoragonisten en PAM's (xanomeline-trospium, emraclidine en vergelijkbare stoffen) als behandeling voor positieve, negatieve en cognitieve symptomen bij mensen met schizofrenie.^{19,25-31}

Op basis van de huidige literatuur is het echter nog niet mogelijk om in te schatten of de twee meest onderzochte stoffen, xanomeline-trospium en emraclidine, voldoende effectief en veilig zullen blijken te zijn.

Beperkingen

De tot nu toe gepubliceerde klinische studies hebben enkele beperkingen. Er ontbreken bijvoorbeeld gegevens over de effecten op verschillende clusters van symptomen en demografische informatie, zoals leeftijd, geslacht, etniciteit, sociaaleconomische status, en de impact van de geneesmiddelen op sociale uitkomsten. Bovendien wordt er in de publicaties geen informatie verstrekt over belangrijke prognostische parameters, zoals de duur van de ziekte en de duur van onbehandelde psychose bij de deelnemers.

Er zijn nog lopende of nog niet uitgevoerde langdurige behandelstudies met grotere groepen mensen met psychosen. Daarnaast is er nog onbekendheid over de interactie van deze geneesmiddelen met andere medicijnen die cholinerge effecten hebben.


Aangezien alle klinische studies zijn opgezet door de farmaceutische industrie, is er een grotere kans op commerciële beïnvloeding van de resultaten. Ook hebben enkele studies over KarXT geen peer-review ondergaan. Het is van belang om al deze beperkingen in overweging te nemen bij het interpreteren van de bevindingen.

Vooruitzichten

De ontwikkeling van geneesmiddelen die gericht zijn op de veronderstelde oorzaken van schizofrenie en verschillende cerebrale mechanismen beïnvloeden, biedt hoop. Deze medicijnen richten zich zowel op mogelijke afwijkingen in de frontale schors, zoals choline-GABA-glutamaat, als op verstoringen in de dopaminerge output van de area tegmentalis ventralis. In de beschreven klinische studies wordt aandacht besteed aan hypothesen over schizofrenie en de interactie tussen hersennetwerken in de frontale schors en het striatum, onder andere via cholinerge mechanismen. Verbeteringen in symptoomdimensies, zoals positieve symptomen en cognitieve symptomen, lijken haalbaar door het gebruik van centraal aangrijpende M_1 - en/of (partiële) M_4 -receptoragonisten of PAM's van M_4 -receptoren.

CONCLUSIE

Er zijn sterke aanwijzingen dat de niveaus van M_1 - en M_4 -receptoren veranderd zijn in het centrale zenuwstelsel van mensen met psychosen, met name in de cortex, hippocampus, area tegmentalis ventralis en striatum. Deze veranderingen kunnen een rol spelen in de pathogenese van schizofrenie. Preklinische studies tonen aan dat het activeren van deze receptoren met muscarineagonisten een potentiële behandeling is voor tot op heden moeilijk behandelbare symptoomdimensies bij mensen met schizofrenie. Er is echter meer onderzoek nodig om te bepalen of M_1 - en/of M_4 -agonisten effectieve behandelingen voor schizofrenie zullen zijn, niet alleen voor positieve en wellicht ook cognitieve en negatieve symptomen, maar ook ter verbetering van sociale uitkomsten.

 Nynke Boonstra, hoogleraar Verpleegkunde in de GGZ en lector Zorg en Innovatie in de Psychiatrie, heeft het artikel kritisch nagelezen.

LITERATUUR

- 1 Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, e.a. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophr Res* 2017; 186: 55-62.
- 2 Marder SR, Fleischhacker WW, Earley W, e.a. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 20: 30843-5.
- 3 Correll CU, Abi-Dargham A, Howes O. Emerging treatments in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2022; 83: SU21204IP1.
- 4 Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
- 5 Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 100.
- 6 Yohn SE, Weiden PJ, Felder CC, e.a. Muscarinic acetylcholine receptors for psychotic disorders: bench-side to clinic. *Trends Pharmacol Sci* 2022; 43: 1098-112.
- 7 Dean B, Scarr E. Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2020; 288: 112989.
- 8 Dedic N, Jones PG, Hopkins SC, e.a. SEP-363856, a novel psychotropic agent with a unique, Non-D2 receptor mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 371: 1-14.
- 9 Bertrand D, Wallace TL. A review of the cholinergic system and therapeutic approaches to treat brain disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2020; 45: 1-28.
- 10 Weiden PJ, Breier A, Kavanagh S, e.a. Antipsychotic efficacy of KarXT (xanomeline-trospium): Post hoc analysis of Positive and Negative Syndrome Scale categorical response rates, time course of response, and symptom domains of response in a phase 2 study. *J Clin Psychiatry* 2022; 83: 21m14316.
- 11 Foster DJ, Bryant ZK, Conn PJ. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia. *Behav Brain Res* 2021; 405: 113201.
- 12 Scarr E, Dean B. Muscarinic receptors: do they have a role in the pathology and treatment of schizophrenia? *J Neurochem* 2008; 107: 1188-95.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.