

Xanomeline-trospium: een overzicht van klinische studies bij mensen met schizofrenie

H. Knegtering, S.K. Spoelstra

- Achtergrond** Xanomeline-trospium (KarXT) is een muscarine M_1/M_4 -agonist die in 2024 in de Verenigde Staten is geregistreerd voor de behandeling van mensen met schizofrenie. Dit middel vertegenwoordigt een nieuw werkingsmechanisme binnen de antipsychotische farmacotherapie.
- Doel** Een overzicht geven van klinische studies ter beoordeling van de effectiviteit en verdraagbaarheid van xanomeline-trospium bij volwassenen met schizofrenie.
- Methode** Een systematische literatuursearch werd uitgevoerd in PubMed, Embase en PsycInfo tot 30 januari 2026. Geïnccludeerd werden gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies en post-hocanalyses waarin xanomeline-trospium werd onderzocht bij volwassenen met schizofrenie. Alle studies moesten geregistreerd zijn in internationale trialregisters om in aanmerking te komen voor inclusie. De primaire uitkomstmaat was verandering in de PANSS-totaalscore.
- Resultaten** Drie gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 2- of 3-studies ($n = 690$) toonden ieder een statistisch significante en klinisch relevante afname van psychotische symptomen met xanomeline-trospium versus placebo (PANSS-verschil -8 tot -12 punten). Bijwerkingen betroffen voornamelijk voorbijgaande perifere cholinerge effecten zoals maag- en darmklachten. Sedatie, extrapiramidale symptomen, gewichtstoename en prolactinestijging kwamen niet vaker voor dan bij placebo. Een overtuigend effect op negatieve of cognitieve symptomen werd niet aangetoond.
- Conclusie** Xanomeline-trospium is een effectief en over het algemeen goed verdraagbaar antipsychoticum met een nieuw werkingsmechanisme. Voor een definitieve plaatsbepaling ontbreken echter directe vergelijkingen met bestaande antipsychotica, gegevens over effectiviteit bij patiënten met therapieresistentie en langetermijntoekomst. Aanvullend onderzoek is nodig om mogelijke effecten op negatieve en cognitieve symptomen vast te kunnen stellen.

De farmacologische behandeling van psychosen berust al decennialang vooral op postsynaptische dopamine- $2(D_2)$ -receptorantagonisme. Antipsychotica zijn effectief in het reduceren van positieve symptomen zoals wanen en hallucinaties. Effecten zoals vermindering van psychotische klachten, sedatie en metabole ontregeling kunnen echter niet uitsluitend worden toegeschreven aan dopamine(D_2)-antagonisme. Antipsychotica, met name de zogenaamde 'tweede generatie' middelen en clozapine, grijpen aan op meerdere receptorsystemen, waaronder dopaminerge, histaminerge en serotonerge receptoren. Sommige antipsychotica hebben cholinerge (clozapine) of anticholinerge (olanzapine) eigenschappen, die gepaard gaan met effecten op speekselklieren (hypersalivatie of juist droge mond), zweetklieren, het maag-darmstelsel (misselijkheid, braken, diarree of obstipatie) en de blaas (urinaire urgentie of juist urine-retentie). Negatieve en cognitieve symptomen worden door de huidige antipsychotica onvoldoende beïnvloed.¹ Toen in 2021 een geheel nieuw middel met een ander

primair aangrijpingspunt, namelijk het centrale acetylcholinerge muscarinesysteem, werd geïntroduceerd, waren de verwachtingen hooggespannen.

In 2023 publiceerden we een overzichtsartikel over de rol van muscarine(M)-acetylcholinereceptoren in de hersenen, met bijzondere aandacht voor de rol van M_1 - en M_4 -receptoren, en de mogelijke rol van deze receptoren in het ontstaan van psychotische stoornissen.² Verminderde expressie en functie van M_1 -receptoren, voornamelijk in de frontale cortex, en M_4 -receptoren, vooral in de basale ganglia, is geassocieerd met psychotische symptomen. Deze receptoren moduleren onder andere de dopaminerge activiteit in de area tegmentalis ventralis en het striatum via deels overlappende en deels complementaire mechanismen.² Farmaca met agonistische activiteit op M_1 - en/of M_4 -receptoren zouden in theorie antipsychotische effecten kunnen hebben en mogelijk ook kunnen bijdragen aan verbetering van negatieve en cognitieve symptomen.

Interessant is dat norclozapine, de actieve metabooliet van clozapine, eveneens agonistische eigenschappen heeft op M_1 - en M_4 -receptoren. Dit zou kunnen bijdragen aan de unieke effectiviteit van clozapine, met name bij therapieresistente schizofrenie.³ Geneesmiddelen die agonistische activiteit vertonen op M_1 - en/of M_4 -receptoren, zoals xanomeline en emraclidine, hebben in vroege klinische studies gunstige effecten laten zien op psychotische, cognitieve en mogelijk negatieve symptomen, onder anderen bij patiënten met schizofrenie.² Bij patiënten met therapieresistente schizofrenie bestaan bovendien vaak vroege en persisterende cognitieve beperkingen, met name op het gebied van informatieverwerkingssnelheid, aandacht en geheugen, domeinen waarop mogelijk winst te behalen valt met cholinerge modulatie. Op basis van onder meer de farmacodynamische eigenschappen is de hypothese ontstaan dat middelen zoals xanomeline-trospium, deels vergelijkbaar met clozapine, mogelijk ook gunstige effecten op deze cognitieve domeinen zouden kunnen hebben. De vraag is in hoeverre deze verwachtingen worden waargemaakt in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek.

Xanomeline-trospium (KarXT) is een combinatie van xanomeline, een M_1 - en M_4 -receptoragonist, en trospium, een perifeer werkend anticholinergicum. De naam KarXT dankt de stof aan de oorspronkelijke ontwikkelaar, het bedrijf Karuna in combinatie met de eerste letters van xanomeline en trospium. Xanomeline is oorspronkelijk voor de ziekte van Alzheimer ontwikkeld vanwege procognitieve effecten. Hoewel in deze studies gunstige effecten op cognitie werden gevonden, leidde perifere muscarinerge stimulatie tot relevante cholinerge bijwerkingen. Opvallend was echter dat xanomeline ook antipsychotische effecten liet zien, wat aanleiding gaf tot verder onderzoek bij schizofrenie.² Met de toevoeging van het perifeer werkende anticholinergicum trospium aan xanomeline beoogt men om ongewenste perifere cholinerge effecten van xanomeline te verminderen en de gewenste centrale agonistisch cholinerge effecten van xanomeline te behouden.⁴ Xanomeline en trospium zijn in KarXT-capsules in gescheiden granula in vaste verhoudingen aanwezig en zijn leverbaar in capsules van verschillende sterktes. Deze combinatie wordt momenteel ook opnieuw onderzocht bij de ziekte van Alzheimer. Xanomeline-trospium vertegenwoordigt een hele nieuwe klasse van middelen voor de behandeling van schizofrenie, gericht op de vermindering van psychotische klachten met naar men hoopt gunstige effecten op cognitie en negatieve symptomen. Een allosterische modulator beïnvloedt de activiteit van een receptor via een andere bindingsplaats dan de primaire (orthosterische) bindingsplaats van een neurotransmitter, in dit geval acetylcholine. Wanneer een modulator leidt tot extra activiteit van de receptor, spreekt men van een positieve allosterische modulator. Xanomeline heeft agonistische activiteit op M_1 - en M_4 -receptoren, met complexe (mede allosterische)

interacties van de M_1 - en M_4 -receptor, waarbij complexe binding aan de M_4 -receptor primair verantwoordelijk lijkt te zijn voor het antipsychotische effect.⁵

In september 2024 werd KarXT in de Verenigde Staten door de FDA geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met schizofrenie onder de merknaam Cobenfy.⁶ In maart 2025 is een registratiedossier ingediend bij het Europese Medicijnagentschap (EMA), waarbij in de loop van 2026 een besluit wordt verwacht. De kosten van dit nieuwe middel in de Verenigde Staten zijn aanzienlijk hoger dan die van bestaande antipsychotica. Bij eventuele registratie van het middel in Europa kan het kostenaspect mede relevant zijn voor de uiteindelijke plaatsbepaling in de klinische praktijk. Het doel van dit overzichtsartikel is om de beschikbare klinische studies met xanomeline-trospium bij mensen met schizofrenie systematisch te beschrijven en te evalueren, om op basis hiervan een eerste plaatsbepaling van dit middel binnen het huidige behandelarsenaal voor schizofrenie te schetsen. In tegenstelling tot ons eerdere overzichtsartikel, waarin de nadruk lag op neurowetenschappelijke aspecten van muscarinereceptoren als potentieel aangrijpingspunt voor behandeling van psychiatrische symptomen, richten we ons in dit artikel primair op de uitkomsten van afgeronde klinische studies. Voor dit artikel is de centrale vraagstelling gericht op de werkzaamheid binnen verschillende symptoomdomeinen (positieve, negatieve en cognitieve symptomen) en de verdraagbaarheid op korte en langere termijn.

METHODE

Voor dit overzichtsartikel zochten we Engelstalige publicaties in PubMed, Embase en PsycInfo tot 30 januari 2026. We gebruikten de volgende zoektermen: 'xanomeline trospium' OR 'xanomelinetrospium' OR 'KarXT' OR 'Cobenfy' AND 'schizophrenia' en selecteerden uitsluitend klinische onderzoeken die ook terug te vinden zijn op clinicaltrials.gov en clinicaltrialregister.eu. We bespreken de fase 2- en 3-studies en eventuele post-hocanalyses, met focus op effectiviteit gemeten met de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), waar mogelijk uitgesplitst naar positieve en negatieve symptomen. In fase 2-studies onderzoekt men de effectiviteit, optimale dosering en veiligheid van een behandeling in een relatief kleine groep patiënten, terwijl fase 3-studies grootschalige, bevestigende onderzoeken zijn die effectiviteit en veiligheid vergelijken met de standaardbehandeling of placebo. Daarnaast belichten we aanvullende studies waarin de langetermijneffecten, effecten op cognitie, negatieve en affectieve symptomen, evenals ongewenste effecten worden besproken.

RESULTATEN

We vonden drie gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken, die alle door de farmaceutische industrie waren opgezet in het kader van de beoogde klinische registratie van KarXT voor mensen met schizofrenie. De geïncludeerde studies betroffen fase 2- en 3-onderzoeken en waren geregistreerd in de Amerikaanse en/of Europese trialregisters. Alle studies waren gericht op volwassenen die voldeden aan de diagnostische criteria voor schizofrenie.

Daarnaast vonden we meerdere post-hocstudies, gebaseerd op de drie genoemde klinische fase 2- en 3-studies, waarin effecten op specifieke symptoomdimensies, zoals cognitieve en negatieve symptomen, nader werden onderzocht. Ook werd een studie gevonden waarin via een netwerkmeta-analyse indirecte vergelijkingen werden gemaakt tussen KarXT en andere antipsychotica die na 2009 in placebogecontroleerde studies waren geëvalueerd. We hebben de drie fase 2- en fase 3-studies genummerd en de afgeleide post-hocstudies voorzien van subnummering om duidelijk aan te geven welke studies van elkaar zijn afgeleid.

Studie 1: EMERGENT-1; fase 2

In de fase 2-EMERGENT-1-studie werd KarXT onderzocht in een dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en ongewenste effecten gedurende een behandeling van 5 weken bij mensen die voldeden aan de DSM-5-criteria voor schizofrenie.^{7,8} Patiënten die voldeden aan de criteria voor therapieresistentie werden uitgesloten.

Het behandelingschema met KarXT was als volgt:

- dag 1-2: 50 mg xanomeline met 20 mg trospium tweemaal daags;
- dag 3-7: 100 mg xanomeline met 20 mg trospium tweemaal daags;
- vanaf dag 8: 100-125 mg xanomeline met 20-30 mg trospium tweemaal daags (dosis afhankelijk van tolerantie).

In totaal werden 182 patiënten gerandomiseerd, van wie 179 mensen ten minste een dosis ontvingen. De vermindering van symptoomscores op de PANSS-totaalscore na 5 weken was significant groter in de KarXT-groep dan in de placebogroep. De vermindering van symptoomscores na 5 weken was -17,4 punten in de met xanomeline-trospium behandelde groep en -5,9 punten op de PANSS in de placebogroep (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): -16,1- -7,1; $p < 0,001$).

De meest voorkomende ongewenste effecten in de KarXT-groep waren obstipatie (17%), misselijkheid (17%), droge mond (9%), dyspepsie (9%) en braken (9%). De ongewenste effecten werden als licht beschreven en verdwenen binnen twee weken zonder dat het nodig was om de medicatie aan te passen. Slaperigheid, sedatie, bewegingsstoornissen, metabole afwijkingen en gewichtsveranderingen kwamen even vaak voor in de KarXT-groep als in de placebogroep (zie ook **tabel 1**).

Studie 1.1: post-hoc-EMERGENT-1; cognitieve effecten

In een post-hocstudie van de EMERGENT-1-studie werd het effect van KarXT op cognitieve functies bij personen met schizofrenie onderzocht.⁹ Er werden aanvullende analyses uitgevoerd, waaronder subgroepevaluaties op basis van de aan- of afwezigheid van cognitieve stoornissen bij de start, evenals een uitbijteranalyse om patiënten met een ongewoon hoge variabiliteit in cognitieve prestaties uit te sluiten. In de totale steekproef vertoonden deelnemers die KarXT kregen ($n = 60$) in vergelijking met degenen die placebo kregen ($n = 65$) een numerieke verbetering van cognitieve functies, maar dit verschil bereikte geen statistische significantie ($p = 0,16$).

Na verwijdering van uitschieters met een ongewoon hoge variabiliteit in cognitieve prestaties werd echter wel een significant behandelingseffect en klinisch relevante verbetering vastgesteld met een matige effectgrootte (KarXT $n = 54$, placebo $n = 63$; $p = 0,04$). Een statistisch significant effect ($d = 0,50$) werd met name waargenomen bij patiënten met cognitieve stoornissen bij de start van het onderzoek (KarXT: $n = 23$, placebo: $n = 37$; $p = 0,03$). Deze verbeteringen in cognitieve functie waren niet gecorreleerd met veranderingen in PANSS-totaalscores, zoals vastgesteld met lineaire regressieanalyse ($R^2 = 0,03$). Deze bevindingen suggereren dat KarXT een gunstige invloed kan hebben op cognitieve functies, onafhankelijk van de reductie van psychotische symptomen, met name bij personen met bestaande cognitieve stoornissen.

Studie 1.2: post-hoc-EMERGENT-1; responspercentages en symptoomdomeinen

Een aanvullend doel van de vorige post-hocanalyse van de EMERGENT-1-studie was het evalueren van de responspercentages, het tijdsverloop en de specifieke symptoomsubdomeinen waarop behandeling met KarXT effect heeft bij mensen met schizofrenie.¹⁰ Om de responspercentages op de behandeling te beoordelen, werden categorische drempels gebruikt op basis van verlagingen van de PANSS-totaalscores. De gehanteerde drempels waren $\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ en $\geq 50\%$ reductie vanaf de start tot het einde van het onderzoek (5 weken). Voor alle geëvalueerde responsdrempels was het percentage responders in de KarXT-groep consistent hoger dan in de placebogroep ($p < 0,05$ voor alle responscriteria). De *numbers needed to treat* (NNT's) varieerden van 3 tot 11, wat aangeeft dat relatief weinig patiënten met KarXT behandeld hoeven te worden om een extra responder te bereiken in vergelijking met placebo.

Voor de responsdrempels van $\geq 20\%$ en $\geq 30\%$ werden significante verschillen tussen KarXT en placebo al na 2 weken behandeling waargenomen. Voor de strengere drempels van $\geq 40\%$ en $\geq 50\%$ werden statistisch significante verschillen vastgesteld vanaf week 4. Naast de PANSS-totaalscore is gebruikgemaakt van de 5-factoranalyse van de PANSS volgens Marder e.a. KarXT leidde tot grotere verbeteringen dan placebo op

Tabel 1. Kenmerken van de EMERGENT-fase 2- en 3-studies met KarXT

Studie	EMERGENT-1 (Brannan e.a. ⁷)	EMERGENT-2 (Kaul e.a. ¹¹)	EMERGENT-3 (Kaul e.a. ¹²)
Locatie	12 locaties VS	22 klinieken VS	30 klinieken VS en Oekraïne
Interventie	Dag 1-2: 50 mg xanomeline + 20 mg trospium 2 x/dag Dag 3-7: 100 mg xanomeline + 20 mg trospium 2 x/dag Vanaf dag 8: 100-125 mg xanomeline + 20-30 mg trospium (flexibele dosis, op geleide van de tolerantie)	Zelfde als EMERGENT-1	Zelfde als EMERGENT-2
Jaar studie	2021	2023	2024
Aantal deelnemers	182	252	256
Studieontwerp	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3
Duur	5 weken	5 weken	5 weken
Populatie	Volwassenen met schizofrenie (DSM-5)	Volwassenen met schizofrenie (DSM-5)	Volwassenen met schizofrenie (DSM-5)
Vergelijkingsmiddel	Placebo	Placebo	Placebo
Effectiviteitsmaat	PANSS, CGI-S	PANSS, CGI-S	PANSS, CGI-S
Belangrijkste bevinding	KarXT: -11,6 punten PANSS (95%-BI: -16,1 - -7,1; $p < 0,001$) vs. placebo	KarXT: -9,6 punten PANSS (95%-BI: -13,9 - -5,2) vs. placebo; CGI-S ook significant ($p < 0,001$)	KarXT: -8,4 punten PANSS (95%-BI: -12,4 - -4,3; $p < 0,001$) vs. placebo

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5de editie; PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*; CGI-S: *Clinical Global Impression Scale – Severity*.

alle vijf symptoomdomeinen: positieve symptomen, negatieve symptomen, ongeorganiseerde gedachten, ongecontroleerde vijandigheid en angst/depressie. Deze verschillen werden zichtbaar vanaf week 2 van de behandeling en hielden aan tot en met week 5 van het onderzoek.

Studie 2: EMERGENT-2; fase 3

In de fase 3-studie EMERGENT-2 werd de werkzaamheid van KarXT bij volwassenen vergeleken met die van placebo gedurende een periode van 5 weken.¹¹ Aan de studie namen in totaal 252 (KarXT-groep: $n = 126$) mensen deel die voldeden aan de DSM-5-criteria voor schizofrenie, allen uit de Verenigde Staten. Het ontwerp van de studie was identiek aan de EMERGENT-1-studie (zie **tabel 1**).

Er werd een duidelijke verbetering gezien bij KarXT: de PANSS-totaalscore daalde met gemiddeld 21,2 punten in de KarXT-groep vergeleken met 11,6 punten in de placebogroep ($p < 0,001$), waarbij gevoeligheidsanalyses vergelijkbare resultaten lieten zien. De verandering in de PANSS-subscore voor positieve symptomen bedroeg -5,6 punten in de KarXT-groep en -2,4 punten in de placebogroep (95%-BI: -4,8 - -1,7; $p < 0,001$). De scores op de *Clinical Global Impression-Severity*(CGI-S)-schaal

verbeterden eveneens in het voordeel van KarXT ($p < 0,001$). Tegelijkertijd verschilde het percentage patiënten met een CGI-S-score van 1 of 2 niet significant tussen de groepen. Deze bevindingen suggereren dat KarXT effectief is bij het verminderen van symptomen die verband houden met schizofrenie (voor details zie **tabel 1**).

Studie 3: EMERGENT-3; fase 3

In de EMERGENT-3-studie werden opnieuw de werkzaamheid en de veiligheid van KarXT gedurende een behandelperiode van 5 weken vergeleken met die van placebo.¹² Deze studie werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Oekraïne en men includeerde in totaal 256 patiënten ($n = 125$ in de KarXT-groep). Het studieontwerp en het doseringsschema waren identiek aan die van de EMERGENT-1- en -2-studie. In deze studie identificeerde 71% van de deelnemers zich als *Black American*. Na 5 weken was de PANSS-score in de KarXT-groep afgenomen met 20,6 punten en in de placebogroep met 12,2 punten ($d = 0,60$; $p < 0,001$). Acht mensen in de KarXT-groep en zeven mensen in de placebogroep verlieten voortijdig de studie. Ongewenste neveneffecten traden in het begin van de behandeling vaker op in de KarXT- dan in de placebogroep: misselijkheid (19,2 versus 1,2 %), dyspepsie (16 versus

1,6 %), braken (16 versus 0,8%) en obstipatie (12,8 versus 3,9). Deze ongewenste effecten waren geen reden de behandeling te stoppen. Extrapiramidale verschijnselen, sedatie en gewichtstoename traden in de KarXT-groep niet vaker op dan in de placebogroep.

Een geïntegreerde samenvatting van de resultaten van de belangrijkste klinische studies werd in 2024 gepubliceerd.¹² De belangrijkste kenmerken van de fase 2- en 3-studies vatten we samen in **tabel 1**.

Studie 2.1 en 3.1: langetermijneffecten na studie 2 en 3; EMERGENT-4 en -5

De langetermijneffecten en veiligheid van xanomeline-trospium werden onderzocht in openlabel-extensiestudies van de twee besproken fase 3-studies, genaamd EMERGENT-4 en EMERGENT-5, met een duur van respectievelijk 53 en 56 weken.^{13,14} Patiënten die hadden deelgenomen aan de eerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies kwamen, ongeacht hun oorspronkelijke behandelgroep, in aanmerking voor deelname aan deze poliklinische vervolgstudies. Allen kregen KarXT. Het doseringsschema bij mensen die eerst placebo gekregen hebben, was identiek aan dat van de acute studies (zie voor details studie 1). EMERGENT-4 is afgerond en er zijn gerapporteerde niet-peer-reviewde resultaten, terwijl EMERGENT-5 (n = 568) in mei 2024 werd afgerond en er tot augustus 2026 nog geen peer-reviewde gepubliceerde resultaten zijn.^{13,14}

De patiënten in EMERGENT-4 waren voornamelijk zwart (61,2%) of wit (36,8%), mannelijk (75%) en hadden een gemiddelde leeftijd van 44,9 jaar. Van de 152 geïnccludeerde patiënten voltooiden slechts 35 de studieperiode van 53 weken. De meest voorkomende redenen voor voortijdige uitval waren terugtrekking door de deelnemer (n = 50), het niet-naleven van het studieprotocol (n = 23), verlies aan follow-up (n = 20) en een bijwerking (n = 13). Ter vergelijking: tijdens de acute fase 2- en 3-studies van 5 weken lagen de uitvalpercentages in de interventiegroepen aanzienlijk lager, namelijk rond de 3% tot 7%. Meer dan 50% van de patiënten in EMERGENT-4 ervoer ten minste één behandelgerelateerde ongewenste gebeurtenis, waaronder letsel door vallen (1,47%), angst (1,47%), hallucinaties (1,47%) en verergering van schizofrenie (2,94%).

De 35 patiënten die de openlabelstudie voltooiden, werden geïnccludeerd in de analyse van de verandering in PANSS-score na 52 weken behandeling. Deelnemers die in voorafgaande studies al waren behandeld met xanomeline-trospium (n = 19) vertoonden gedurende de openlabelfase een geschatte gemiddelde verbetering van 9,0 punten in de totale PANSS-score, bovenop de reeds waargenomen verbetering na 5 weken. Patiënten die tijdens de acute studies tot de placebogroep behoorden (n = 16), lieten tijdens de openlabelfase een gemiddelde verbetering van 23,9 punten in de totale PANSS-score zien. Van de patiënten die tijdens de gerandomiseerde

fase KarXT hadden ontvangen, behaalde 42,1% een $\geq 30\%$ reductie in de totale PANSS-score tussen het einde van de gerandomiseerde fase en week 52 van de openlabelfase. Van de patiënten die tijdens de gerandomiseerde fase placebo ontvingen, behaalde 56,3% een $\geq 30\%$ reductie in de totale PANSS-score in dezelfde periode tijdens de extensiestudie.

Aanvullende gegevens uit de publicaties van EMERGENT-4 en EMERGENT-5, die gezamenlijk een grotere steekproefomvang van 568 patiënten omvatten, zullen bijdragen aan een verdere beoordeling van de langetermijnveiligheid en -verdraagbaarheid van xanomeline-trospium.^{13,14} Daarnaast was men in januari 2026 nog bezig met het includeren van patiënten voor aanvullende fase 3-studies (NCT05145413 en NCT05304767). Daarbij wil men het gebruik van xanomeline-trospium als aanvullende behandeling op bestaande behandeling met antipsychotica evalueren in respectievelijk een gerandomiseerde gecontroleerde studie en een openlabelverlengingsfase.

Studie 4: netwerkmeta-analyse van placebogecontroleerde studies

Er zijn geen gerandomiseerde klinische onderzoeken waarin KarXT direct werd vergeleken met bestaande antipsychotica. Om vergelijkingen mogelijk te maken werd een netwerkmeta-analyse uitgevoerd met afgeronde placebogecontroleerde, kortdurende (3-8 weken) fase 2- en 3-studies met KarXT, aripiprazol, risperidon en olanzapine die na 2009 waren gepubliceerd.¹³ Het gaat om indirect onderling vergelijkend onderzoek op basis van eerder uitgevoerde placebogecontroleerde studies. Alleen studies die na 2009 zijn uitgevoerd, werden geïnccludeerd, vanwege aanwijzingen dat oudere studies relatief grotere effectgroottes rapporteerden, waarschijnlijk als gevolg van maatschappelijke en methodische veranderingen. Er voldeden in totaal 33 onderzoeken aan de inclusiecriteria, waarin 7193 mensen werden geïnccludeerd.

Alle onderzochte antipsychotica, inclusief KarXT, waren effectiever dan placebo voor de behandeling van schizofreniesymptomen. De gemiddelde afname van de PANSS-totaalscore ten opzichte van placebo varieerde van -10,67 tot -8,05 punten. Voor positieve symptomen lagen de gemiddelde verschillen tussen -3,46 tot -2,53, en voor negatieve symptomen van -1,99 tot -1,44 punten ten opzichte van placebo. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in klinische effectiviteit tussen de gevestigde antipsychotica onderling, noch tussen deze middelen en KarXT. Wat betreft ongewenste effecten was KarXT geassocieerd met significant minder gewichtstoename dan risperidon en olanzapine. Daarentegen staakten patiënten die met KarXT werden behandeld de behandeling vaker dan patiënten die een ander antipsychoticum ontvingen; een verklaring voor deze bevinding werd in de analyse niet gegeven.

DISCUSSIE

Gunstig bijwerkingenprofiel

Alle klinische studies met KarXT werden uitgevoerd door belanghebbende farmaceutische bedrijven, mede in het kader van beoogde registratie. In deze studies bleek KarXT een effectieve antipsychotische werking te hebben versus placebo. De meest gerapporteerde tolerantieproblemen betroffen voorbijgaande gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid, dyspepsie en braken, passend bij de perifere cholinerge activatie. Deze waren doorgaans licht van aard, traden vroeg in de behandeling op, verdwenen spontaan en vereisten geen therapeutische interventie.

Bijwerkingen die kenmerkend zijn voor veel antidopaminerge antipsychotica, zoals sedatie, bewegingsstoornissen, acathisie, prolactineverhoging en gewichtstoename, werden bij KarXT niet vaker gezien dan in de placebogroep. Met name het uitblijven van gewichtstoename vormt een klinisch relevant voordeel, aangezien dit een belangrijke determinant is van cardiometabole morbiditeit en therapieontrouw, zoals bekend van middelen als olanzapine en clozapine. Dit gunstige profiel kan farmacodynamisch worden verklaard door het ontbreken van directe dopaminerge D₂-receptorblokkade en ook weinig effecten op o.a. histamine, serotonine en noradrenaline. In lijn met het ontbreken van een directe werking van KarXT op het dopaminesysteem werden nauwelijks bewegingsstoornissen gezien, met de hoop dat ook minder tardieve dyskinesie zal ontstaan.

Effecten op negatieve symptomen, cognitie en functionele uitkomsten?

In post-hocstudies onderzocht men o.a. effecten van KarXT op negatieve en cognitieve symptomen. Helaas waren de geanalyseerde groepen klein met veel bronnen van mogelijke (selectie)bias. Tot op heden is er geen overtuigend bewijs geleverd dat KarXT negatieve of cognitieve symptomen significant verbetert, noch dat het middel leidt tot verbetering van functionele uitkomst(en). Juist op deze domeinen, waarvoor de grootste onvervulde behandelvraag bestaat, blijft overtuigend bewijs momenteel uit. Evenmin is de effectiviteit bij mensen met onvoldoende respons op eerdere antipsychotische therapie (therapieresistentie) vastgesteld, aangezien deze populatie in de eerste klinische studies niet werd geïnccludeerd.

Langetermijneffecten en -tolerantie, en directe vergelijking

De langetermijneffecten en -tolerantie van KarXT zijn onderzocht in openlabel-extensiestudies (EMERGENT-4 en -5). Opvallend weinig patiënten maakten de extensiestudies af, zonder een duidelijke verklaring. Tot nu toe tonen de beschikbare resultaten (o.a. congresposters en -presentaties) aan dat de werkzaamheid op positieve symptomen behouden

blijft tot ten minste een jaar en dat geen nieuwe tolerabiliteitsproblemen zijn opgetreden.¹⁴ De interpretatie van deze bevindingen wordt echter beperkt door het openlabelkarakter en mogelijke selectiebias in de extensiestudies.

Ondanks een informatieve netwerkmeta-analyse waarin kortetermijnstudies van verschillende gevestigde antipsychotica versus placebo zijn vergeleken met KarXT, ontbreekt direct vergelijkend onderzoek tussen KarXT en andere antipsychotica wat betreft effectiviteit en tolerabiliteit.¹³ Tot op heden lijkt KarXT een vergelijkbare effectiviteit te hebben als gevestigde antipsychotica.

De mogelijkheden van KarXT bij specifieke patiëntengroepen, waaronder patiënten met andere psychotische stoornissen dan schizofrenie zoals schizoaffectieve stoornissen en patiënten met schizofrenie die onvoldoende reageren op reguliere antipsychotica, inclusief clozapine, zijn nog onduidelijk.

Kennislacunes en mogelijke positionering

Belangrijke kennislacunes betreffen met name de langetermijneffecten op negatieve en cognitieve symptomen, de effectiviteit bij therapieresistente en clozapineresistente schizofrenie, geneesmiddeleninteracties, het optimale tijdstip van inname en de duurzaamheid van het gunstige bijwerkingenprofiel op de lange termijn.¹⁴⁻¹⁶ Toekomstig onderzoek dient zich expliciet te richten op deze domeinen en op klinisch relevante subgroepen. Indien KarXT in Europa beschikbaar komt, zal de plaatsbepaling mede afhangen van kosteneffectiviteit, gezien de naar verwachting hogere prijs ten opzichte van bestaande antipsychotica. Een mogelijke positionering zou kunnen liggen bij patiënten die onvoldoende reageren op of hinderlijke bijwerkingen ervaren van dopaminerge antipsychotica, met name bij metabole problematiek of extrapiramidale bijwerkingen. Verdere directe vergelijkende studies zijn echter noodzakelijk om een definitief behandeladvies te kunnen formuleren.

CONCLUSIE

Het fundamenteel afwijkende werkingsmechanisme van KarXT in vergelijking met al geregistreerde antipsychotica anno 2026 is interessant en zou theoretisch kunnen leiden tot voordelen, zowel wat betreft het bijwerkingenprofiel, de effectiviteit als mogelijke werkzaamheid bij specifieke patientengroepen. De veronderstelde effectiviteit van KarXT wat betreft vermindering van negatieve en cognitieve symptomen en daarmee verbetering van functionele uitkomsten bij mensen met schizofrenie zijn in klinische studies niet overtuigend aangetoond. Eveneens heeft de gedeeltelijke farmacodynamische overlap met clozapine zich nog niet vertaald in aangetoonde effectiviteit bij therapieresistente psychotische stoornissen.

KarXT is effectief in het verminderen van psychotische symptomen bij mensen met schizofrenie, maar heeft wat betreft effectiviteit nog geen meerwaarde getoond ten opzichte van reeds als antipsychotica geregistreerde geneesmiddelen. Het bijwerkingenprofiel lijkt gunstiger dan van de meeste gangbare antipsychotica, maar langetermijneffecten zijn nog maar beperkt onderzocht. Verwacht wordt dat de prijs van KarXT aanzienlijk hoger zal zijn dan die van de huidige antipsychotica. Het is daarom nog te vroeg om de definitieve plaats van KarXT in behandelrichtlijnen en -protocollen te bepalen.

LITERATUUR

- 1 Leucht S, Priller J, Davis JM. Antipsychotic drugs: a concise review of history, classification, indications, mechanism, efficacy, side effects, dosing, and clinical application. *Am J Psychiatry* 2024; 181: 865-78.
- 2 Spoelstra SK, Visser L, Knegtering H. Muscarine 1- en/of 4-receptoragonisten als potentieel nieuwe behandeling voor psychosen. *Tijdschr Psychiatr* 2023; 65: 555-62.
- 3 Murray RM, Egerton A, Gao Y e.a. Why is clozapine uniquely effective in treatment-resistant schizophrenia? A review and proposal. *Biol Psychiatry* 2026; 99: 517-26.
- 4 Azargoonjahromi A. Current findings and potential mechanisms of KarXT (Xanomeline-Trospium) in schizophrenia treatment. *Clin Drug Inv* 2024; 44: 471-93.
- 5 Burger WAC, Vuckovic Z, Powers AS, e.a. Xanomeline displays concomitant orthosteric and allosteric binding modes at the M4 mAChR. *Nat Commun* 2023; 14: 5440.
- 6 FDA 2024: FDA Approves drug with new mechanism of action for treatment of schizophrenia. www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-new-mechanism-action-treatment-schizophrenia.
- 7 Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, e.a. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. *N Engl J Med* 2021; 384: 717-26.
- 8 Correll CU, Angelov AS, Miller AC, e.a. Safety and tolerability of KarXT (Xanomeline-Trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)* 2022; 8: 109.
- 9 Sauder S, Allen LA, Baker E, e.a. Effectiveness of KarXT (xanomeline-trospium) for cognitive impairment in schizophrenia: post hoc analyses from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Transl Psychiatry* 2022; 12: 491.
- 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. 83.
- 11 Kaul I, Sawchak S, Correll CU, e.a. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (Xanomeline-Trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *Lancet* 2024; 403: 160-70.
- 12 Kaul I, Sawchak S, Claxton A, e.a. Efficacy of xanomeline and trospium chloride in schizophrenia: pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophrenia (Heidelb)* 2024; 10: 102.
- 13 Wright AC, McKenna A, Tice JA, e.a. A network meta-analysis of KarXT and commonly used pharmacological interventions for schizophrenia. *Schizophr Res* 2024; 274: 212-19.
- 14 Ramey OL, Almodovar AS. Xanomeline-trospium: A novel therapeutic for the treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2025; 59: 937-50.
- 15 Vadieli N, Crismon ML. Real-world effectiveness and safety of xanomeline and trospium for treatment-resistant schizophrenia in a state hospital system. *Front Psychiatry* 2026; 16: 1736922.
- 16 Pice MZ, Pice RL. Commentary: Real-world effectiveness and safety of xanomeline and trospium for treatment-resistant schizophrenia in a state hospital system. *Front Psychiatry* 2026; 17: 1807080.

AUTEURS

Rikus Knegtering, psychiater, psychotherapeut, senior onderzoeker, GGZ Drenthe, Rob Giel Onderzoekscentrum en UMC Groningen.

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

Correspondentie

Rikus Knegtering (rikusknegtering@gmail.com).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-6-2026.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2026;68(08):449-455