**Stappenplan bij falende behandeling met antipsychotica en in het bijzonder clozapine**

Auteur: dr. S.R.T. (Selene) Veerman

Revisiedatum: 25-09-2020

**Beperkingen van onderzoek naar clozapine, therapieresistente en clozapineresistente schizofrenie**

Vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van clozapine t.o.v. andere antipsychotica is veelal niet dubbelblind uitgevoerd. Andere belangrijke beperkingen van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs) met clozapine zijn het ontbreken van het onderscheid tussen primaire en secundaire negatieve symptomen, lagere doseringen clozapine dan equivalente doseringen in de controlegroep, het gemis van clozapinespiegels en de snelle opbouw van clozapine met sedatie tot gevolg (Veerman *e.a.* 2017*a*). Sponsoring door de farmaceutische industrie is nog een vermeldenswaardige beperking.

Op het moment (2020) bestaan, afgezien van clozapine, weinig effectieve, op bewijs gebaseerde behandelingen voor therapieresistente symptomen. Onderzoek naar additiebehandelingen of andere interventies specifiek bij clozapineresistentie is eveneens beperkt. Bovendien zijn bij dergelijke onderzoeken dikwijls clozapinespiegels niet bepaald om daadwerkelijk van clozapineresistentie te kunnen spreken. Bij analyse van deze interventies is het helaas niet mogelijk om een duidelijk bewezen, werkzame augmentatiestrategie bij clozapineresistente schizofrenie aan te wijzen (Chiu *e.a.* 2020). Vooralsnog is er geen duidelijk verschil gevonden tussen behandelstrategieën bij clozapineresistentie vergeleken met algemene therapieresistente schizofrenie (Veerman *e.a.* 2017*a*). Het is aannemelijk dat farmacologische en niet-farmacologische additiestrategieën, die werkzaam blijken bij algemene therapieresistente schizofrenie ook werkzaam zijn bij clozapineresistentie. Bij het opstellen van een stappenplan wordt hier dan ook de groep met algemene therapieresistente schizofrenie en niet zuiver de groep met clozapineresistente schizofrenie geanalyseerd.

Een belangrijke beperking van onderzoek naar negatieve symptomen is de korte behandelduur in RCTs. Verder bestaat de studiepopulatie uit chronisch zieke, met medicatie gestabiliseerde patiënten of heterogene studiegroepen van patiënten in de acute en chronische fase. Negatieve symptomen zijn als primaire of secundaire uitkomst gekozen zonder onderscheid tussen primaire en secundaire symptomen, waarbij gegevens ontbreken over de stabiliteit van het ziektebeloop voorafgaande aan de start van de studie of verstorende variabelen als positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen.

Onderzoek naar de werkzaamheid van interventies op het cognitief functioneren bij schizofrenie is beperkt en bij therapieresistentie nog veel geringer. Verder is het moeilijk om onderzoeken onderling te vergelijken, omdat vaak verschillende cognitieve testbatterijen zijn benut om de verschillende cognitieve domeinen in kaart te brengen.

**Criteria voor clozapineresistentie**

Bij 20% tot 30% van patiënten met schizofrenie is sprake van therapieresistentie en bestaat een indicatie voor clozapine (Conley & Kelly, 2001). Bij een aanzienlijk deel van ongeveer 60% van patiënten met therapieresistentie schizofrenie is clozapine echter ook onvoldoende werkzaam (Kontaxakis *e.a.* 2015; Agid *e.a.* 2010; Siskind *e.a.* 2017). Bij clozapine is het van belang om langzaam op te bouwen om een onnodig hoge dosering te voorkomen, waarbij respons pas na een behandelduur van minimaal 8 weken geëvalueerd kan worden (Schulte, 2003). Bij ¼ tot ⅓ deel van de patiënten treedt bij een clozapinespiegel van lager dan 400 ug/l respons op. De kans dat bij onvoldoende respons bij een subtherapeutische clozapinespiegel alsnog respons optreedt bij een therapeutische spiegel is meer dan 70% (Schulte, 2003a). Een therapeutische spiegel (350750 ug/l) wordt in principe nagestreefd, maar clozapine wordt op basis van het klinisch beeld en niet de clozapinespiegel opgebouwd. Vanwege intolerantie voor clozapine met sedatie, obstipatie en/of ernstige hypersalivatie is het in sommige gevallen niet wenselijk om een therapeutische clozapinespiegel na te streven en is een subtherapeutische clozapinespiegel een betere optie (Schulte, 2003b). Andersom kan bij goede verdraagbaarheid voor clozapine ook een hoge spiegel boven 750 mg/l worden geprobeerd. Voor de werkzaamheid van deze strategie is echter alleen anekdotisch bewijs. Pas wanneer clozapine voldoende lang (8 weken) boven een clozapinespiegel van 350400 ug/l is ingesteld, mag men bij onvoldoende respons van clozapineresistente schizofrenie spreken (Schulte, 2003a).

Net als bij positieve symptomen wordt ook bij negatieve symptomen in principe een zo laag mogelijke dosering en therapeutische spiegel nagestreefd. Langzame opbouw van clozapine kan intolerantie voorkomen. Een subtherapeutische spiegel wordt verkozen wanneer alsnog intolerantie optreedt (Schulte, 2003b). Terwijl clozapine nauwelijks extrapiramidale verschijnselen geeft als een rusttremor, rigiditeit, bradykinesie, verlies van houdingsreflexen, een gebogen houding en psychomotore retardatie, is een belangrijke oorzaak van iatrogene negatieve symptomen bij gebruik van clozapine snel intredende sedatie (Veerman *e.a.* 2017*a)*. Wanneer het moeilijk is om primaire negatieve symptomen te onderscheiden van secundaire negatieve symptomen door sedatie, is verlaging van clozapine aangewezen om na te gaan in hoeverre negatieve symptomen verbeteren. Bij negatieve symptomen kan het nodig zijn om 6 en soms zelfs 12 maanden clozapinebehandeling te continueren alvorens van non-respons te kunnen spreken bij het uitblijven van effect (Schulte, 2003a). Ook bij cognitief disfunctioneren bij therapieresistente schizofrenie is het van belang om sedatie als oorzaak voor cognitieve symptomen uit te sluiten.

De behandeling met clozapine kan falen door a) onvoldoende werkzaamheid ondanks een clozapinespiegel boven de drempel van 350400 ug/l. Hier is dan sprake van clozapineresistente schizofrenie. Maar de behandeling met clozapine kan ook falen doordat b) de symptomen van schizofrenie niet verbeteren terwijl het vanwege bijwerkingen of afkeer van de patiënt niet lukt een clozapinespiegel boven de drempel van 350400 ug/l te bereiken. In feite is hier dan sprake van een mislukte proefbehandeling bij een behandeling die eerder onvoldoende respons bereikte op twee antipsychotica en blijft het onbekend of clozapine had gewerkt als een adequate spiegel was bereikt. Wij spreken hierbij van “algemene therapieresistente schizofrenie”.

**Stappenplan bij clozapineresistentie**

Wanneer de omgeving een patiënt als uitbehandeld beschouwt of iemand zelf geen perspectief op verbetering ziet bij aanhoudende, invaliderende symptomen, is het wenselijk om als behandelaar in de bejegening hoop op herstel te houden en de zoektocht naar mogelijkheden tot verbetering van symptomen en functioneren te continueren. Vanwege de magere bewijskracht is het niet mogelijk om ondubbelzinnig bewezen aanbevelingen te doen voor behandeling bij therapieresistentie (Correll *e.a.* 2017). Maar de patiënt en eventueel diens naastbetrokkenen dienen goed geïnformeerd te worden dat nadere behandelopties bestaan, waarbij toelichting omtrent de zwakke evidentie van deze behandelingen van belang is om tot een goed geïnformeerd, gezamenlijk besluit te komen.

Wanneer de patiënt instemt met een farmacologische interventie, dan is het belangrijk om de werkzaamheid en verdraagbaarheid van de proefbehandeling met medicatie goed te evalueren. Vaak is het effect van additietherapieën niet eerder dan na minimaal 12 weken te beoordelen. Wanneer na een periode van circa 6 maanden geen verbetering wordt vastgesteld, dient de behandeling weer te worden gestaakt om te vermijden dat de patiënt nodeloos met medicatie wordt belast en bijwerkingen optreden bij polyfarmacie.

Hieronder volgen de weinige behandelopties voor positieve symptomen, negatieve symptomen en cognitieve beperkingen bij patiënten met clozapineresistente schizofrenie, waarbij de bewijskracht gebaseerd is op systematische reviews en meta-analyses van gerandomiseerd onderzoek van het laatste decennium tot 2020. De methodologische kwaliteit van de reviews en meta-analyses is bepaald met de gevalideerde AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews), die de kwaliteit op drie niveaus classificeert: laag met een score van 0 tot 3, matig met een score van 4 tot 7 en hoog met een score van 8 tot 11 (Shea *e.a.* 2007; Zeng *e.a.* 2015). Afzonderlijke gerandomiseerde onderzoeken en vervolgonderzoek op dubbelblind gerandomiseerd onderzoek worden alleen vermeld wanneer de resultaten bijdragen aan de geringe bewijskracht voor een bepaalde interventie met de beperking van kleine steekproeven. Daarbij vermelden wij niet alleen de resultaten van onderzoek bij patiënten met clozapineresistente schizofrenie, maar ook bij patiënten met algemene therapieresistente schizofrenie, omdat deze informatief zijn voor de behandeling van patiënten bij wie de behandeling met clozapine onvoldoende was.

**Therapieresistente positieve symptomen**

Tot positieve symptomen behoren klachten, die gezonde mensen niet ervaren, zoals hallucinaties, wanen, bizar gedrag en denkstoornissen. Antipsychotica hebben bewezen werkzaamheid voor positieve symptomen. Clozapine is de standaardbehandeling voor patiënten met therapieresistente schizofrenie (Hasan *e.a.* 2012; Leucht *e.a.* 2013*a*). De eerste interventie bij aanhoudende positieve symptomen is derhalve instellen op clozapine. De superieure werkzaamheid van clozapine vergeleken met andere antipsychotica geldt voor de totale (*k*=23, *n*=1997, Hedges’ g=0.52) en positieve symptomen van schizofrenie (*k*=10, *n*=1080, Hedges’ g=0.36) zoals blijkt in dubbelblinde, kortdurende onderzoeken bij een heterogene patiëntenpopulatie (Leucht *e.a.* 2013*b*). In de grootste en meest recente netwerk meta-analyse bij schizofreniespectrumstoornissen van matige kwaliteit werd de werkzaamheid en verdraagbaarheid van 32 verschillende antipsychotica als kortdurende behandeling vergeleken met placebo en onderling vergeleken bij patiënten in de acute fase (Huhn *e.a.* 2019). Bij positieve symptomen (*n*=31.179) bleek amisulpride het meest effectief met een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) van 0.69, gevolgd door risperidon, olanzapine, paliperidon en haloperidol. Bij clozapine, voorgeschreven in de acute fase en dus niet bij therapieresistente schizofrenie, werd een SMD van 0.64 gevonden met een grote spreiding tussen 1.09 en 0.19. Bij therapieresistente schizofrenie wordt clozapine echter ook niet consequent superieur bevonden aan andere antipsychotica voor positieve symptomen. In een meta-analyse van zeven RCTs (*n*=648, duur 8–28 weken) was clozapine meer werkzaam dan olanzapine (SMD=0.51) (Souza *e.a.* 2013). In een meer recente meta-analyse bleek het kortetermijneffect van clozapine groter vergeleken met olanzapine, haloperidol en chloorpromazine ([Siskind *e.a.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Siskind%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27388573) 2016). Het langetermijneffect van clozapine was echter niet groter vergeleken met olanzapine. Tussen clozapine en risperidon werd op de korte en lange termijn geen verschil gevonden voor verbetering van positieve symptomen. Mogelijke verstorende variabelen waren de sponsoring door de farmaceutische industrie en non-equivalente dosering van clozapine. Een belangrijke bevinding was de associatie tussen een hogere gemiddelde psychose score bij aanvang van het onderzoek en een betere respons op clozapine op lange termijn (*p*=0.003). Kortom, het meest overtuigende bewijs voor verbetering van positieve symptomen bij patiënten met therapieresistente schizofrenie pleit voor clozapine. Tijdig instellen op clozapine bij een eerste psychose, die therapieresistent blijkt te zijn, heeft bovendien een gunstige invloed op de prognose wat betreft remissie van positieve symptomen en functionele remissie met hervatten van opleiding of werk (Thien *e.a.* 2018). Wereldwijd treedt echter consequent vertraging op bij het instellen op clozapine (Thien et al. 2019). In vroege eerste psychose teams wordt therapieresistentie beter opgespoord en bestaan in het algemeen minder belemmeringen voor het instellen op clozapine.

1. *Farmacologische behandeling*
	1. *Additie topiramaat*

Het effect van toevoeging van topiramaat aan antipsychotica is onderzocht in zes meta-analyses (Sommer *e.a.* 2012*a*; Veerman *e.a.* 2014*a*; Correll *e.a.* 2016; Okuyama *e.a.* 2016; Zheng *e.a.* 2016*a*, Zheng *e.a.* 2017*a*). Een vroege meta-analyse van matige kwaliteit van drie RCTs (*n*=89) liet een matig gunstig effect zien van topiramaat in combinatie met clozapine (Hedges’ g=0.63), waarbij de geïncludeerde onderzoeken matig heterogeen (*I2*=47%) waren (Sommer *e.a.* 2012*a*). Een latere meta-analyse van matige kwaliteit van vier RCTs (*n*=152) liet geen significant verschil zien van topiramaatadditie bij clozapine ten aanzien van verbetering van positieve symptomen vergeleken met placebo (ES=0.412, *p*=0.153), maar ook hier waren de geïncludeerde onderzoeken heterogeen (*I2*=65%) (Veerman *e.a.* 2014*a*). Uit drie meer recente, grotere meta-analyses blijkt echter wel een gunstig effect van topiramaat in combinatie met antipsychotica. Een meta-analyse van matige kwaliteit van vier RCTs (*n*=190, drie clozapine studies en één olanzapine studie) liet een matig gunstig effect van topiramaat zien op positieve symptomen (SMD=0.56, *p*=0.01, *I2*=53%) vergeleken met placebo (Correll *e.a.* 2016). Een meta-analyse van hoge kwaliteit van acht RCTs (*n*=423) (twee RCTs met clozapine en zes RCTs met non-clozapine antipsychotica) liet een kleine verbetering van positieve symptomen (SMD=0.4, *p*=0.001, *I2*=29%) zien na toevoeging van topiramaat (50-400 mg) (Okuyama *e.a.* 2016). In een meta-analyse van hoge kwaliteit van acht RCTs (*n*=436, 50−300 mg, gemiddelde dosis 165 mg) bleek topiramaat superieur te zijn boven placebo wat betreft de verbetering van positieve symptomen (SMD=0.37, *p*=0.002, *I2*=32%) (Zheng *e.a.* 2016*a*). In een subgroepanalyse van vier RCTs (*n*=223) met topiramaatadditie bij non-clozapine antipsychotica werd een kleine verbetering van positieve symptomen gevonden vergeleken met placebo (SMD=0.32, *p*=0.02, *I2*=0%). In een subgroep analyse van vier RCTs (*n*=213) waarbij topiramaat werd toegevoegd aan clozapine werd een matige verbetering van de positieve symptomen gevonden in vergelijking met placebo (SMD=0.49, *p*=0.04, *I2*=64%) (Zheng *e.a.* 2016*a*, 2017*a*). Topiramaat kan het beste geleidelijk worden opgebouwd om bijwerkingen en hierdoor staken van het middel te voorkomen. Een lagere dosering topiramaat van 50 tot 150 mg blijkt meer werkzaam voor positieve symptomen met een significant verschil vergeleken met placebo (*n*=207, SMD=0.51, *p*=0.002, *I2*=24) dan een hogere dosering van meer dan 150 tot 300 mg (n=229, SMD=0.24, *p*=0.15, *I2*=34 (Zheng et al. 2016).

 Topiramaat wordt zowel in combinatie met clozapine als non-clozapine antipsychotica goed verdragen, waarbij behoud of vermindering van het gewicht een potentieel voordeel is (Correll *e.a.* 2016; Okuyama *e.a.* 2016; Zheng *e.a.* 2016*a*;Kishi, 2017*b*). Een meta-analyse van Correll *e.a.* (2016) liet meer gewichtsafname zien bij topiramaat als additie aan non-clozapine antipsychotica in vergelijking met clozapine. Mogelijke bijwerkingen van topiramaat in combinatie met antipsychotica zijn paresthesieën (Okuyama *e.a.* 2016; Zheng e.a. 2016*a*), psychomotore remming (Zheng *e.a.* 2016*a*), verminderde aandacht en concentratie (Okuyama *e.a.* 2016; Zheng *e.a.* 2016*a*) en obstipatie (Zheng *e.a.* 2016*a*). Als voordeel kan door topiramaat het gewicht afnemen, waarbij met name de gewichtstoename (deels) wordt teruggedraaid die door de behandeling met antipsychotica is opgetreden (Dayabandara *e.a.* 2017). Verder lijkt een relatie te bestaan tussen de dosis topiramaat en de gewichtsafname.

1. *Additie valproïnezuur*

In een meta-analyse van hoge kwaliteit van vijf RCTs (*n*=326) werd een matig gunstig effect vastgesteld van valproïnezuuradditie op positieve symptomen (SMD=0.78, *p*=0.009, *I2*=84%) bij clozapineresistente schizofrenie vergeleken met placebo (Zheng *e.a.* 2017*a*). Een meta-analyse van twee RCTs (*n*=118) liet vergeleken met placebo ook een significant gunstig effect zien (SMD=1.54, *p*<0.05) van toevoeging van valproïnezuur bij clozapineresistente schizofrenie (Siskind *e.a.* 2018). Maar deze twee geïncludeerde Chinese onderzoeken waren van lage kwaliteit. Bovendien wordt de combinatie clozapine en valproïnezuur ontraden vanwege een verhoogd risico op agranulocytose, vastgesteld in een patiëntenserie (Imbarlina *e.a.* 2004) en een patiënt-controle onderzoek (Malik *e.a*. 2018). Bij epilepsie is deze combinatie soms onvermijdelijk. Regelmatige controle van leucocyten en differentiatie is van extra belang om tijdig een dalende trend van neutrofiele granulocyten of zelfs agranulocytose te signaleren. Verder bestaat bij deze combinatiebehandeling een verhoogd risico op het ontwikkelen van myocarditis, vastgesteld in drie gevalsbeschrijvingen (Chopra & de Leon 2016; Otsuka *e.a*. 2019; Jaholkowski *e.a.* 2019), een patiënt-controle-onderzoek (Ronaldson *e.a.* 2012), een cohort analyse van rechallenge met clozapine (Meyer *e.a.* 2015) en twee retrospectieve onderzoeken naar de risicofactoren van myocarditis geïnduceerd door clozapine ([Anıl Yağcıoğlu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=An%C4%B1l%20Ya%C4%9Fc%C4%B1o%C4%9Flu%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31362146) *e.a.* 2019; Higgins *e.a.* 2019). Bovendien is valproïnezuur gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd i.v.m. een verhoogd risico op polycysteus ovarium syndroom en teratogeniteit (Gotlib *e.a.* 2017).

*3. Overige farmacologische behandelingen:*

Voor onderstaande farmacologische behandelingen voor positieve symptomen bestaat onvoldoende bewijs.

*1. Additie antipsychoticum*

Uit een meta-analyse van veertien RCTs (*n*=604) naar de toevoeging van een tweede antipsychoticum bij clozapine of bij een non-clozapine-antipsychoticum bleek dat deze augmentatiestrategie geen toegevoegde waarde had (SMD=0.25, *p*=0.230) (Galling *e.a.* 2017). Bij een meta-analyse van elf RCTs (*n*=599) waarbij een antipsychoticum werd toegevoegd aan clozapine werd ook geen significante verbetering gezien van positieve symptomen ten opzichte van placebo bij clozapine (Veerman *e.a.* 2014*b*). Additie van risperidon bij clozapineresistente schizofrenie is het meest onderzocht van alle augmentatiestrategieën (Chiu e.a. 2020). Risperidon was werkzaam met significante vermindering van positieve en totale symptomen vergeleken met placebo in twee onderzoeken van 12 en 16 weken, terwijl deze gunstige effecten niet werden gevonden in drie onderzoeken van 6 tot 8 weken. Twee positieve onderzoeken vormen echter onvoldoende bewijs dat deze specifieke combinatiebehandeling gunstig is bij clozapineresistente positieve symptomen.

*2. Additie antidepressivum*

Uit een meta-analyse van vier RCTs (*n*=111) bleek geen significante verandering van positieve symptomen na toevoeging van een antidepressivum aan clozapine vergeleken met placebo (Veerman *e.a.* 2014*b*).

*3. Additie lamotrigine*

Een meta-analyse van zes RCTs (*n*=185) liet een trend in de vermindering van positieve symptomen zien na additie van lamotrigine (ES=0.314, *p*=0.065) ten opzichte van placebo (Veerman *e.a.* 2014*a*).

*4. Additie memantine*

Drie meta-analyses, waarbij de werkzaamheid van memantine toevoeging aan antipsychotica (clozapine en niet-clozapine antipsychotica) werd onderzocht, lieten geen significante verbetering zien van positieve symptomen vergeleken met placebo (Kishi *e.a*. 2017*a*; Zheng *e.a.* 2018; Zheng *e.a.* 2019). De meta-analyse door Kishi *e.a.* (2017*a*) van zeven RCTs (*n*=367) liet een trend zien in de vermindering van positieve symptomen (SMD=0.46, *p*=0.07) na toevoeging van memantine vergeleken met placebo, maar in de meta-analyse van zeven deels dezelfde, deels andere RCTs (*n*=381) door Zheng *e.a.* (2018) werd deze trend niet gezien (SMD=0.12, *p*=0.40). In een meer recente meta-analyse van hoge kwaliteit door Zheng *e.a.* (2019) van negen RCTs (*n*=512) was de significante verbetering van positieve symptomen (SMD=0.32, *p*=0.05) na memantineadditie na verwijdering van de resultaten van een outlier onderzoek (de Lucena et al. 2009) niet langer significant (*p*=0.12) (Zheng *e.a.* 2019).

*5. Additie hormoonbehandeling*

Een meta-analyse van tien RCTs met behandeling met geslachtshormonen liet een kleine significante verbetering zien van positieve symptomen (Hedges’ g=0.42, *p*<0.001) (Heringa *e.a.* 2015). Terwijl oestrogeen (0,05 mg patch–0,2 mg/0,625 mg–2 mg) een kleine verbetering liet zien van positieve symptomen (Hedges’ g=0.48, *p*<0.001) bij 462 premenopauzale vrouwen, was de selectieve oestrogeen receptor modulator (SERM) raloxifeen niet werkzaam bij positieve symptomen bij subanalyse van 114 postmenopauzale vrouwen (Hedges’ g=0.41, *p*=0.120), noch bij twee recente kortetermijn RCTs (*n*=79 en *n*=46) bij premenopauzale vrouwen en mannen (Weickert *e.a.* 2015; Khodaie-Ardakani *e.a.* 2015). Een recente meta-analyse door Çakici e.a. (2019) van twaalf RCTs (*n*=723) liet een kleine verbetering zien van positieve symptomen (ES=0.48; *p*=0.004) door oestrogenen in de chronische fase van schizofrenie na een behandelduur van 4 tot 24 weken. Andere hormonen als testosteron en oxytocine lieten geen voordelen voor de behandeling van positieve symptomen zien (Ko *e.a.* 2008; [Williams *e.a.* 2017)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Williams%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27825069).

 6. *Additie celecoxib*

Een recente meta-analyse van drie RCTs (*n*=160) liet na een behandelduur van 5 tot 6 weken een matig effect (ES=0.54, *p*=0.001) zien van de ontstekingsremmer celecoxib (400 mg) op positieve symptomen in de vroege fase van schizofrenie (Çakici e.a. 2019).

*2. Niet-farmacologische behandeling*

* 1. *Lichamelijke inspanning*

Een matig tot hoog niveau van wekelijkse lichaamsbeweging verbeterde positieve symptomen bij schizofreniepatiënten met een matige effect size (SMD=0.54, *p*=0.009) in een meta-analyse van vier RCTs (Firth *e.a.* 2015). In een meer recente meta-analyse van vijftien RCTs (*n*=715) verbeterde lichamelijke beweging positieve symptomen met een kleine effect size (Hedges’ g=0.32, *p*<0.01). Bij positieve symptomen lijken aerobe oefening (Hedges’ g=0.43, *p*<0.05) en yoga (Hedges’ g=0.31, *p*<0.01) even effectief (Dauwan *e.a.* 2016).

* 1. *Cognitieve gedragstherapie (CGT)*

CGT is bewezen effectief bij schizofrenie met een kleine effect size wat betreft positieve symptomen (33 RCTs, ES=0.25, *p*<0.001), met name bij hallucinaties (15 RCTs, ES=0.34, *p*=0.01) (Jauhar *e.a.* 2014).

*3. Elektroconvulsieve therapie (ECT)*

ECT bij met clozapine behandelde patiënten liet een gunstig effect zien in een meta-analyse van vijf studies (*n*=71), waarbij vier open-label studies (*n*=32) en één enkelblinde RCT (*n*=39) werden onderzocht, met een gemiddelde respons van 54% (Lally *e.a.* 2016). In het enkelblinde onderzoek werd bij ongeveer 50% van de patiënten minimaal 40% vermindering van positieve symptomen aangetoond (Petrides *e.a.* 2015). In een recent populatieonderzoek werden patiënten die tijdens een klinische opname voor de eerste keer ECT kregen (*n*=2.074) vergeleken met een gelijk aantal willekeurig geselecteerde patiënten met gelijke kenmerken als leeftijd, geslacht, kalenderjaar van opname en duur van opname (Lin *e.a.* 2017). Bij de ECT-groep werden minder psychiatrische heropnames gevonden na een jaar follow-up en waren de kosten van de gezondheidszorg beduidend lager. Helaas waren geen gegevens beschikbaar over de ernst van de symptomen of de mate van functioneren om de langetermijneffecten van ECT te evalueren. In een recente meta-analyse van hoge kwaliteit van 18 RCTs (*n*=1769) was adjuvante ECT behandeling bij clozapine superieur boven primaire behandeling met alleen clozapine wat betreft symptomatische verbetering na ECT behandeling. Er was een significant verschil wat betreft positieve symptomen (*n*=355, SMD=0.45, *p*=0.0001), respons, gedefinieerd als ≥50% reductie van totale PANSS score (53.6% versus 25.4%, SMD=2.14, *p*<0.00001) en remissie, gedefinieerd als ≥75% reductie van totale PANSS score (13.3% versus 3.7%, SMD=3.95, *p*=0.0003) (Wang *e.a.* 2018). Echter, onderhoudsbehandeling met ECT lijkt vaak nodig om het gunstige effect te behouden.

 *4. Overige niet-farmacologische behandelingen*

Psychologische behandelingen anders dan CGT voor positieve symptomen zijn weinig onderzocht en tot op heden bestaat geen bekende toegevoegde waarde. Mindfulness is onderzocht in een meta-analyse van matige kwaliteit waarbij in vier RCTs mindfulness werd vergeleken met reguliere behandeling, actieve behandeling of geen behandeling. Mindfulness liet geen significant effect zien op positieve symptomen (Hedges’ g=0.19, *p*=0.31) (Khoury *e.a.* 2013).

Een stappenplan bij therapieresistente positieve symptomen staat beschreven in Figuur 1.



*Figuur 1. Stappenplan bij therapieresistente positieve symptomen.*

**Therapieresistente negatieve symptomen**

Er bestaan twee subdomeinen van het negatieve syndroom: ten eerste expressieve tekorten met minder spontaniteit en uitdrukking van emoties en ten tweede sociale amotivatie, waarbij de activiteit, het initiatief en het plezier zijn verminderd (Liemburg *e.a.* 2016; Millan *e.a.* 2014). Bij negatieve symptomen moeten primaire en secundaire negatieve symptomen worden onderscheiden, hetgeen in de praktijk lastig is. Er bestaan verschillende oorzaken voor secundaire negatieve symptomen (Murphy *e.a.* 2006). Psychose, desorganisatie, angst of depressie kunnen ten grondslag liggen aan secundaire negatieve symptomen, waarbij adequate behandeling van het onderliggend lijden met psychotherapie, antipsychotica of antidepressiva is aangewezen (Goekoop & Goekoop, 2014). Afhankelijkheid van middelen als alcohol, cannabis of andere drugs kunnen een amotivationeel syndroom doen ontstaan dat veel gelijkenissen vertoont met het negatieve syndroom bij schizofrenie (Rovai *e.a.* 2013). Hoewel tot op heden overtuigend bewijs voor de werkzaamheid van motiverende gespreksvoering bij deze patiëntengroep ontbreekt, bevelen wij de strategie toch aan (Baker *e.a.* 2010; Smedslund *e.a.* 2011; Hunt *e.a.* 2014; Cooper *e.a.* 2015). Voor de werkzaamheid van het trainen van familieleden in motiverende gespreksvoering is wel beperkt bewijs gevonden (Smeerdijk *e.a.* 2012; 2015). Psychosociale factoren als onderstimulatie, demoralisatie met gebrek aan zelfvertrouwen, sociale deprivatie en hospitalisatie kunnen bijdragen aan secundaire negatieve symptomen. Rehabilitatie (Pawłowska *e.a.* 2015), sociale vaardigheidstraining, cognitieve remediatietherapie en familie interventies (Aleman *e.a.* 2017) kunnen hierbij behulpzaam zijn. Tenslotte beïnvloedt een hoge dosering antipsychotica het subjectief welbevinden in negatieve zin met gevoelloosheid, verminderde gedachten, amotivatie of anhedonie en veroorzaakt bovendien meer ernstige negatieve symptomen (de Haan *e.a.* 2000, 2003, 2004; Mizrahi *e.a.* 2007).

Van atypische antipsychotica werd vanwege het bredere receptorbindingsprofiel met remming van de serotonine 5-HT2 receptoren een superieure werking voor de verbetering van negatieve symptomen verondersteld vergeleken met klassieke antipsychotica (Silver *e.a.* 2013), maar dit is noch voor adolescenten (Harvey *e.a.* 2016; Pagsberg *e.a.* 2017) (Tabel 1A), noch voor volwassenen (Leucht *e.a.* 2009*a*; Fusar-Poli *e.a.* 2015; Huhn *e.a.* 2019; Leucht *e.a.* 2009*b*; Zhang *e.a.* 2013) aangetoond, (Tabel 1B en 2). Er is voor geen enkel specifiek antipsychoticum consistent bewijs gevonden voor grotere voordelen voor negatieve symptomen in vergelijking met andere antipsychotica (Leucht *e.a.* 2009*c*; Samara *e.a.* 2016) (Tabel 3). Zelfs amisulpride, het antipsychoticum waarbij het meeste onderzoek naar primaire negatieve symptomen heeft plaatsgevonden vanwege het unieke bindingsprofiel als pure D2 en D3 receptor antagonist, is niet overtuigend superieur (Leucht *e.a.* 2002) (Tabel 4). In een recente meta-analyse van hoge kwaliteit door Krause e.a. (2018) werd het effect van antipsychotica bij patiënten met overheersende en prominente negatieve symptomen onderzocht (Krause *e.a.* 2018) (Tabel 4). Terwijl olanzapine (*n*=204) en zotepine (*n*=79) niet superieur waren boven placebo, bleek in deze patiëntengroep amisulpride als enige antipsychoticum meer effectief voor negatieve symptomen dan placebo. Bij analyse van vier placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met overheersende negatieve symptomen (*n*=590) liet amisulpride een significant grotere verbetering van negatieve symptomen zien na 6 tot 26 weken behandeling (SMD=0.47). Deze positieve uitkomst wordt echter vertroebeld door de significante verbetering van depressieve symptomen (SMD=0.35).

In één klein, vergelijkend onderzoek bij patiënten met overheersende negatieve symptomen (*n*=35) was olanzapine superieur boven haloperidol (SMD=0.75) wat betreft verbetering van primair negatieve symptomen, waarbij verandering van positieve en depressieve symptomen significant gelijk was in beide groepen. In relatief kleine, vergelijkende onderzoeken met risperidon bij patiënten met prominente negatieve symptomen bleken olanzapine (*n*=235, SMD=0.30) en quetiapine (*n*=44, SMD=1.34) superieur. Het gemeten effect op primaire negatieve symptomen werd echter verstoord door de significant grotere verbetering van positieve symptomen in de olanzapinegroep (SMD=0.32) in het eerste vergelijkende onderzoek en in de risperidongroep (SMD=0.63) in het tweede onderzoek waarbij met quetiapine werd vergeleken. Van cariprazine is als partiële agonist voor de dopamine D2-, D3- en serotonine 5-HT1A-receptoren in een enkel klinisch onderzoek (*n*=456) een significant gunstiger effect (SMD=0.29) aangetoond op primaire negatieve symptomen vergeleken met risperidon. Dit onderzoek is bijzonder goed uitgevoerd met een lange behandelduur van 26 weken, een chronische patiëntenpopulatie die minimaal 6 maanden stabiel was en overwegend negatieve symptomen had. Verder was gecontroleerd voor secundaire negatieve symptomen als gevolg van positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen. Desondanks mag geen conclusie ten aanzien van werkzaamheid worden getrokken op basis van slechts één vergelijkend onderzoek, waarbij helaas een placeboarm ontbreekt. Bovendien is de sponsoring door de farmaceut een duidelijke beperking, waardoor minder bewijskracht kan worden toegekend aan de onderzoeksresultaten.

Hoewel het exacte mechanisme van clozapine tot op heden onbekend is, werd van clozapine ook superieure werkzaamheid voor negatieve symptomen verondersteld, omdat clozapine als inverse agonist werkt op 5-HT2A-receptoren (met de tegenovergestelde werking van een agonist) en als antagonist op dopamine D4-receptoren (Weiner *e.a.* 2001; Prus *e.a.* 2016). Via antagonisme van D4-receptoren werkt clozapine als glutamaatagonist, waarop via gamma-aminoboterzuur (GABA) de signaal-ruis verhouding in de prefrontale cortex verbetert (Chiodo *e.a*. 1983). Maar ook voor clozapine is geen consistent bewijs gevonden voor een superieure werking voor negatieve symptomen (Essali *e.a.* 2009; Asenjo *e.a.* 2010; Barber *e.a.* 2017, Souza *e.a.* 2013; Siskind *e.a.* 2016; Samara *e.a.* 2016;) (Tabel 5 en 6). Wel bleek clozapine in de recente netwerk meta-analyse door Huhn e.a. (2019) na kortdurende behandeling bij patiënten in de acute fase, die niet therapieresistent waren, het meest effectieve antipsychoticum wat betreft negatieve symptomen (*n*=32.015) met een SMD van 0.62, gevolgd door amisulpride, olanzapine en in mindere mate door zotepine en risperidon. Echter werden bij deze analyse primaire en secundaire negatieve symptomen niet onderscheiden. Vermoedelijk betreft het juist verbetering van secundaire negatieve symptomen. Hieronder volgen farmacologische opties bij aanhoudende negatieve symptomen, waarbij de mogelijke bijwerkingen van de additiebehandeling bepalend zijn voor de keuze, die gezamenlijk met de patiënt en evt. diens naast betrokkenen wordt gemaakt.

*1. Farmacologische behandeling*

1. *Additie antidepressivum*

Een eerste overweging is toevoeging van een antidepressivum aan clozapine (Veerman *e.a.* 2014*b*, 2017*a*). SSRI’s met een matige verbetering (Singh *e.a.* 2010; Terevnikov *e.a.* 2015; Helfer *e.a.* 2016) (Tabel 7) en de α2 receptor antagonisten mirtazapine en mianserine met een grote verbetering van negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) (Hecht & Landy, 2012; Kishi & Iwata, 2014; Terevnikov *e.a.* 2015) (Tabel 8) blijken als additie bij antipsychotica met name gunstige effecten te hebben. Clozapine is een substraat voor cytochroom P450 (CYP) 1A2, dat vooral sterk geremd wordt door fluvoxamine (meer dan andere SSRIs). Bij additie van fluvoxamine aan clozapine dient door deze interactie de dosering clozapine te worden verlaagd (Polcwiartek & Nielsen 2016). Bij één meta-analyse van matige kwaliteit waren overwegend persisterende negatieve symptomen het inclusiecriterium, maar zijn verstorende variabelen als positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen niet onderzocht (Helfer *e.a.* 2016). Bij slechts één meta-analyse van matige kwaliteit van vier RCTs (*n*=111) is het effect onderzocht van de specifieke combinatie van antidepressiva en clozapine (Veerman *e.a.* 2014*b*). Helaas zijn de antidepressiva, die specifiek in combinatie met clozapine zijn onderzocht, beperkt tot fluoxetine, mirtazapine en duloxetine. Bij deze antidepressiva toegevoegd aan clozapinebehandeling werd een positieve trend aangetoond met een grote effect size (Hedges’ g=0.87, *p*=0.062) voor de vermindering van negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid), maar het effect was alleen op trendniveau significant en weinig betrouwbaar, vanwege grote heterogeniteit van de studies. Helaas zijn bijwerkingen slecht en inconsistent gerapporteerd bij alle studies naar de werkzaamheid van antidepressiva als additietherapie voor persisterende negatieve symptomen (Veerman *e.a.* 2017*a*). Slechts in enkele studies zijn serotonerge en seksuele bijwerkingen en suïcidale gedachten vermeld, maar slecht gerapporteerd. Antidepressiva worden echter als een veilige additietherapie beschouwd, omdat in geen enkele studie suïcidepogingen of suïcide, noch verslechtering van positieve symptomen is beschreven (Baandrup *e.a.* 2016).

1. *Additie aripiprazol*

Een tweede overweging bij persisterende negatieve symptomen is een combinatie van twee antipsychotica, waarbij twee dopamine 2 (D2) antagonisten geen significant voordeel opleveren, maar wel een D2 antagonist gecombineerd met de partiële D2 agonist aripiprazol (Galling *e.a.* 2017) (Tabel 9). Bij clozapine is de bewijskracht voor adjuvante aripiprazol gebaseerd op drie meta-analyses, waarbij geen onderscheid is gemaakt tussen primaire en secundaire negatieve symptomen (Veerman *e.a.* 2014*b*; Srisurapanont *e.a.* 2015;Zheng *e.a.* 2016*b*) (Tabel 10). Een klein, niet significant gunstig effect (SMD=0.35, *p*=0.07) werd gevonden op aanhoudende negatieve symptomen bij met clozapine behandelde schizofreniepatiënten (Veerman *e.a.* 2014*b*; Srisurapanont *e.a.* 2015). Een matig effect (SMD=0.61, *p <* 0.00001) werd gevonden in een meer recente meta-analyse van hoge kwaliteit in een gemengde populatie van patiënten met een gemiddelde dagdosering van 14 mg aripiprazol (± 7 mg), die zowel werden behandeld met clozapine als andere antipsychotica dan clozapine (Zheng *e.a.* 2016*b*). De verdraagbaarheid van aripiprazol is goed met als potentieel voordeel vermindering van met clozapine geassocieerde metabole risicofactoren als overgewicht, BMI en totaal en LDL cholesterol na gecombineerd gebruik met aripiprazol (Newcomer, 2005; Brixner *e.a.* 2006; Englisch & Zink, 2008; Fleischhacker *e.a.* 2010; Fan *e.a.* 2013, Dayabandara *e.a.* 2017).

1. *Additie topiramaat*

Drie meta-analyses lieten een gunstig effect zien van topiramaattoevoeging aan antipsychotica, waarbij echter werd nagelaten om primaire negatieve symptomen te onderscheiden van secundaire negatieve symptomen (Correll *e.a.* 2016; Okuyama *e.a.* 2016; Zheng *e.a.* 2016*a*) (Tabel 11). Uit een van deze meta-analyses van hoge kwaliteit bleek topiramaatadditie bij clozapine meer effectief dan additie bij andere antipsychotica (Zheng *e.a*. 2016*a*). Adjuvante topiramaat (50−300 mg, gemiddelde dosering 165 mg) bij clozapineresistente schizofrenie liet een matig gunstig effect (SMD=0.70, *p=*0.002) zien vergeleken met placebo op basis van een subanalyse van vier RCTs (*n*=213) (Zheng *e.a.* 2016*a*), terwijl bij analyse van vier RCTs (*n*=223) met topiramaat in dezelfde gemiddelde dosering als additie bij andere antipsychotica dan clozapine een klein gunstig effect (SMD=0.47, *p*=0.04) werd gevonden. In een lage dosering van 50 t/m 150 mg gaf topiramaat een redelijk grote verbetering van negatieve symptomen (*n*=207, SMD=0.75, *p*=0.003) en in een hoge dosering van 150 mg tot 300 mg slechts een matige verbetering (*n*=229, SMD=0.43, *p*=0.01).

1. *Additie memantine*

Van alle hier vermelde additietherapieën voor negatieve symptomen bestaat de minste bewijskracht voor memantine. In een kleine RCT (*n*=21) met een duur van twaalf weken naar memantine toevoeging aan clozapine werd grote verbetering van negatieve symptomen gevonden (ES=3.33, *p*<0.001) (de Lucena *e.a.* 2009), maar deze bevinding was niet betrouwbaar door een grote verbetering van positieve symptomen, terwijl depressieve symptomen niet waren onderzocht. In een groter cross-over onderzoek (*n=*44) werd een klein significant effect voor negatieve symptomen (ES=0.29, *p*=0.043) gevonden in vergelijking met placebo na twaalf weken behandeling met memantine, terwijl positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen gelijk bleven (Veerman *e.a.* 2016). In de open-label voortzetting van memantine bij de patiënten, bij wie een gunstig effect van memantine was vastgesteld in het placebogecontroleerde memantineonderzoek (*n*=23) werd een aanzienlijke verbetering van negatieve symptomen na 26 weken (*r*=0.53, *p*<0.001) en tussen 26 weken en 52 weken (*r*=0.51, *p*<0.001) memantinebehandeling gevonden (Veerman *e.a.* 2017*b*). Positieve symptomen lieten ook een grote verbetering zien na 26 weken (*r*=0.50, *p*=0.001) en tussen 26 weken en 52 weken (*r*=0.39, *p*=0.006), maar depressieve en extrapiramidale symptomen bleven onveranderd. In een recente meta-analyse van zeven RCTs (*n*=367), waarin de beide onderzoeken met clozapinebehandeling waren meegenomen (Lucena *e.a.* 2009; Veerman *e.a.* 2016), werd ook een aanzienlijk gunstig effect gevonden van memantine als additie bij antipsychotica op negatieve symptomen (SMD=0.96, *p*=0.006), waarbij geen onderscheid werd gemaakt tussen primaire en secundaire negatieve symptomen (Kishi *e.a.* 2017) (Tabel 12). In deze meta-analyse was van het memantine onderzoek door Veerman *e.a.* (2016) alleen de eerste behandelperiode voor cross-over meegenomen om vertekeningen door carry-over effecten te voorkomen (Sibbald & Roberts 1998; Higgins & Green, 2011). Bij analyse van de resultaten van de eerste behandelperiode met memantine (*n*=25) en placebo (*n*=24) was het effect van memantine op negatieve symptomen niet significant (SMD=0.01, 95% CI–0.55–0.57) (Kishi *e.a.* 2017). Een meta-analyse van zeven RCTs (*n*=381) liet een wat kleiner, maar nog steeds aanzienlijk gunstig effect van memantineadditie bij antipsychotica zien op negatieve symptomen (SMD=0.63, *p*=0.009) (zonder primair/secundair onderscheid) (Zheng *e.a.* 2018) (Tabel 12). In een meer recente meta-analyse door Zheng *e.a.* (2019) van negen RCTs (*n*=501) werd ook een matig effect gevonden van memantine als additie bij antipsychotica op negatieve symptomen (SMD=0.71, *p*=0.0003) (Zheng *e.a.* 2019). Bij subanalyse van drie RCTs waarbij memantine werd gecombineerd met clozapine (*n*=134) werd echter geen significante verbetering van negatieve symptomen gevonden (SMD=1.13, *p*=0.08) (Zheng *e.a.* 2018, 2019). Dit is debet aan het feit dat ook bij deze meta-analyse alleen de niet-significante resultaten van de eerste fase van het cross-over onderzoek door Veerman e.a. (2016) zijn meegenomen.In de meta-analyse van dezelfde drie RCTs met clozapine en memantine versus placebo door Siskind *e.a.* 2018 werd wel een significante verbetering door memantine gevonden (SMD=0.56, p<0.05). Wanneer echter alleen de twee onderzoeken met clozapineresistente schizofrenie werden geanalyseerd, dan was het effect niet langer significant. Concluderend is de werkzaamheid van 20 mg memantine per dag in combinatie met antipsychotica weinig onderzocht en nog minder in combinatie met clozapine (Chiu *e.a.* 2020). Wanneer de gunstige resultaten van memantine als additietherapie bij antipsychotica in het algemeen in overweging worden genomen, dan verdient memantine een plaats in het stappenplan bij therapieresistente schizofrenie. Verder bestaan aanwijzingen dat bij een jongere leeftijd van de patiënt memantineadditie bij antipsychotica een gunstiger effect heeft op negatieve symptomen (Kishi *e.a.* 2017*a*). Memantine heeft van al deze clozapine augmentatiestrategieën het gunstigste bijwerkingenprofiel, waarbij de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met placebo (Farlow *e.a.* 2008; Kishi *e.a.* 2017*a*; Zheng *e.a.* 2018, 2019).

1. *Overige farmacologische behandelingen*
	1. *Additie dopamine agonisten*

In een meta-analyse door Andrade e.a. (2015) van matige kwaliteit lieten de dopamine agonisten modafinil and armodafinil een kleine verbetering zien van negatieve symptomen (zonder onderscheid tussen primaire en secundaire negatieve symptomen) na acht weken behandeling (Tabel 13). Met uitzondering van één RCT waren alle patiënten ingesteld op een stabiele dosis van antipsychotica gedurende minimaal vier weken. Na exclusie van één RCT waarbij de deelnemers opgenomen waren met een acute verslechtering van het klinisch beeld (Arbabi *e.a.* 2012), was het gunstige effect op negatieve symptomen niet meer significant. In een Cochrane review bleek dat slechts één kleine RCT is gedaan naar het effect van amfetamine op negatieve symptomen (zonder onderscheid tussen primaire en negatieve symptomen) (Nolte *e.a.* 2004) (Tabel 14). In een review van lage kwaliteit over de werkzaamheid van psychostimulantia voor negatieve symptomen werd in één RCT na behandeling met methylfenidaat geen vermindering van negatieve symptomen gezien bij patiënten met een schizofreniespectrumstoornis en overheersend negatieve symptomen (Lindenmayer *e.a.* 2013*a*) (Tabel 14).

* 1. *Additie lamotrigine*

Drie meta-analyses van matige kwaliteit lieten inconsistent bewijs zien voor de werkzaamheid van additie van de glutamaatantagonist lamotrigine bij clozapine voor negatieve symptomen bij therapieresistente schizofrenie (zonder onderscheid tussen primaire en secundaire negatieve symptomen (Tiihonen *e.a.* 2009; Sommer *e.a.* 2012; Veerman *e.a*. 2014*a*) (Tabel 15). Terwijl een meta-analyse van vijf korte RCTs (10–24 weken) door Tiihonen *e.a*. (2009) een klein gunstig effect liet zien van lamotrigineadditie vergeleken met placebo, werd bij een andere meta-analyse van dezelfde vijf RCTs geen significant verschil tussen lamotrigine en placebo gevonden na exclusie van een outlier onderzoek (Sommer *e.a.* 2012). Een meer recente meta-analyse van zes RCTs (duur 10–24 weken) liet een positieve trend zien van lamotrigine additie bij clozapine na exclusie van twee outlier onderzoeken (Veerman *e.a.* 2014*a*). Een andere glutamaatantagonist, amantadine (200 mg) is slechts onderzocht in één cross-over onderzoek van zes weken (*n*=23), waarbij geen superieur effect werd gevonden voor negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) vergeleken met placebo (SMD=0.17, *p*=0.68).

* 1. *Additie glutamaatagonisten*

Terwijl een meta-analyse door Singh & Singh (2011) een klein gunstig effect liet zien van glutamaat agonisten op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) bij therapieresistente schizofrenie, werd in een meer recente meta-analyse van korte RCTs (duur 6–14 weken) geen verschil gevonden vergeleken met placebo (Veerman *e.a*. 2014*a*) (Tabel 16). De resultaten van fase III onderzoeken naar de werkzaamheid van bitopertin, een non-competitieve glycine transporter I (GlyT1) remmer waren dermate teleurstellend dat deze onderzoekslijn is stopgezet (Singer *e.a.* 2015).

* 1. *Additie cholinesteraseremmers*

Een meta-analyse van lage kwaliteit door Ribeiz *e.a.* (2010) liet geen gunstig effect zien van acht tot 24 weken behandeling met de cholinesteraseremmers donepezil, rivastigmine en galantamine) op negatieve symptomen (zonder onderscheid tussen primaire en secundaire negatieve symptomen) (Tabel 17). In een Cochrane review werd bij analyse van twee RCTs een groot gunstig effect van donepezil en rivastigmine gevonden voor negatieve symptomen (Singh *e.a.* 2012). Dit positieve resultaat dient echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, omdat de kwaliteit van de studies slecht was, primaire en secundaire negatieve symptomen niet van elkaar waren onderscheiden, het aantal patiënten gering (*n*=31) en de duur van de onderzoeken kort (Tabel 17).

5. *Additie ontstekingsremmers*

1. *Niet-steroïde inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)*

De combinatie van NSAIDs en atypische antipsychotica is in drie meta-analyses onderzocht bij chronische patiënten met schizofrenie in de acute fase en bij patiënten met een eerste psychose (Sommer *e.a.* 2012*b*; Nitta *e.a.* 2013; Zheng *e.a.* 2017*b*) (Tabel 18). In een vroege meta-analyse van matige kwaliteit werd een klein, maar significant effect gevonden van acetylsalicylzuur op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) vergeleken met placebo (Sommer *e.a.* 2012*b*). Maar toevoeging van NSAIDs belooft weinig perspectief voor de behandeling van negatieve symptomen, aangezien geen significant effect werd gevonden van NSAIDs als acetylsalicylzuur en celecobix op secundaire negatieve symptomen bij twee meer recente meta-analyses van hoge kwaliteit (Nitta *e.a.* 2013; Zheng *e.a.* 2017*b*). Misschien kunnen NSAIDs worden overwogen in een vroeg stadium van schizofrenie met verhoogde ontstekingsparameters. Allereerst dient echter meer onderzoek plaats te vinden, alvorens deze interventie kan worden toegepast.

1. *N-acetylcysteïne (NAC)*

Een review van matige kwaliteit naar de werkzaamheid van NAC liet zien dat deze additietherapie slechts in twee RCTs is onderzocht (Deepmala *e.a.* 2015). Primaire negatieve symptomen zijn onderzocht na additie van NAC (2000 mg) aan risperidon gedurende acht weken bij patiënten met schizofrenie in de chronische fase met overheersende negatieve symptomen (Farokhnia *e.a.* 2013). De NAC groep liet een significant grotere verbetering van negatieve symptomen zien dan de placebo groep (*p*<0.001), terwijl verstorende factoren als positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen geen verandering lieten zien. Additie van NAC (2000 mg) (*n*=69) bij antipsychotica (45% clozapine) bij patiënten met schizofrenie in de chronische fase liet geen significant verschil zien vergeleken met placebo (*n*=71) na acht weken behandeling, maar na 24 weken was de score van de negatieve subschaal van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) significant verbeterd (SMD=0.8, *p*=0.018) in de NAC groep (Berk *e.a.* 2008). Er is echter geen onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire negatieve symptomen. Bij post hoc analyse van de patiënten, die met clozapine werden behandeld, werd een ander patroon vastgesteld: na 8 weken een kleine significante vermindering van negatieve symptomen (*d*=0.30) in de NAC groep (*n*=28) vergeleken met placebo (*n*=27) en na 24 weken geen significante verandering (Dean *e.a.* 2015). Een recente meta-analyse van hoge kwaliteit van vijf RCTs (*n*=442) liet een matig effect (ES=0.75, *p*=0.009) zien van NAC (600 mg tot 3600 mg) op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) bij een heterogene populatie, waarbij de behandelduur sterk varieerde van 8 weken tot 52 weken (Çakici e.a. 2019) (Tabel 18).

1. *Minocycline*

Een meta-analyse van hoge kwaliteit met een gemiddelde studieduur van 25 weken (8–52 weken) toonde een superieur effect aan van additie van minocycline vergeleken met placebo op verbetering van negatieve symptomen. Hierbij was echter geen onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire negatieve symptomen en de studiepopulatie was heterogeen met patiënten in zowel de acute fase als in de chronische fase van schizofrenie (Oya *e.a.* 2014) (Tabel 18). Een post hoc sensitiviteitsanalyse van verschillende antipsychotica liet een grotere effect size zien bij minocycline als additietherapie bij risperidon vergeleken met andere antipsychotica. Een recente meta-analyse van hoge kwaliteit van elf RCTs (*n*=896) liet een matig effect (ES=0.50, *p*=0.003) zien van minocycline (100 tot 300 mg) op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) bij een heterogene populatie na een behandelduur van 8 weken tot 12 maanden (Çakici e.a. 2019).

6. *Additie antioxidanten*

 *1. Ethyl-eicosapentaeenzuur (E-EPA)*

E-EPA liet als additietherapie in vier RCTs bij patiënten in de chronische fase van schizofrenie (Peet *e.a.* 2001; Fenton *e.a.* 2001; Peet & Horrobin, 2002; Emsley *e.a.* 2002), als additiebehandeling in één RCT bij patiënten met een eerste psychose (Berger *e.a.* 2007) en als monotherapie bij patiënten met een eerste psychose (Peet *e.a.* 2001) geen verschil zien met placebo wat betreft verbetering van negatieve symptomen (zonder onderscheid tussen primaire en secundaire negatieve symptomen) na twaalf tot zestien weken behandeling.

2. *Extract van ginkgo biloba*

Vroege onderzoeksresultaten betreffende de werkzaamheid van het extract van ginkgo biloba voor de behandeling van negatieve symptomen waren inconsistent (Singh *e.a.* 2010*b*; Brondino *e.a.* 2013) (Tabel 19). Een meta-analyse van matige kwaliteit van drie dubbelblinde RCTs, twee enkelblinde RCTs en één open label onderzoek (duur 8–16 weken) liet een matig gunstig effect zien op negatieve symptomen bij chronische schizofrenie en therapieresistente schizofrenie (Singh *e.a.* 2010*b*). Een meta-analyse van hoge kwaliteit van drie RCTs (twee dubbelblind en één enkelblind) vond een niet-significante verbetering van negatieve symptomen bij patiënten met chronische schizofrenie na een behandelduur van acht tot twaalf weken (Brondino *e.a.* 2013). Een meer recente, grote meta-analyse van acht Chinese RCTs (duur 8–16 weken) liet echter een matig effect zien van ginkgo biloba vergeleken met placebo op negatieve symptomen bij patiënten met overheersende negatieve symptomen (Chen *e.a.* 2015). Maar deze additietherapie behoeft meer onderzoek, omdat dit positieve resultaat mogelijk beperkt is tot de Chinese populatie en de verstorende factoren van positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen niet waren onderzocht.

7. *Additie hormoonbehandeling*

1. *Geslachtshormonen*

Het bewijs voor de werkzaamheid van geslachtshormonen als behandeling voor negatieve symptomen is beperkt tot tweemeta-analyses van matige tot hoge kwaliteit (Heringa *e.a.* 2015; Çakici e.a. 2019), een Cochrane review (Elias & Kumar, 2007) (Tabel 20) en drie RCTs (Weickert *e.a.* 2015; Khodaie-Ardakani *e.a.* 2015; Ko *e.a.* 2008). De eerste meta-analyse liet een klein gunstig effect zien van geslachtshormonen en oxytocine op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) (Heringa *e.a.* 2015). Bij subanalyse van de verschillende hormonen, bleek dat oestrogenen bij premenopauzale vrouwen en de selectieve oestrogeen receptor modulator raloxifeen bij postmenopauzale vrouwen een klein gunstig effect hadden op negatieve symptomen. In een cross-over onderzoek, waarbij zes weken behandeling met raloxifeen (120 mg, *n*=40) werd vergeleken met placebo bij premenopauzale vrouwen en mannen met chronische schizofrenie, liet geen significante verbetering van negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid), maar omdat de ernst van negatieve symptomen mild was bij aanvang van het onderzoek, was er weinig ruimte voor verbetering (Weickert *e.a.* 2015). Een meer recente meta-analyse van 11 RCTs (*n*=683) van hoge kwaliteit liet een kleine verbetering (ES=0.45, *p*=0.006) zien van negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) door oestrogenen vergeleken met placebo na een behandelduur van 4 tot 24 weken (Çakici e.a. 2019). In een RCT waarbij acht weken raloxifeen (120 mg) werd toegevoegd aan risperidon bij mannen met chronische schizofrenie (*n*=46) werden kleine veranderingen in positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen gezien en een grotere verbetering van primaire negatieve symptomen vergeleken met placebo (*d*=1.3, *p*<0.001) (Khodaie-Ardakani *e.a.* 2015). Tot op heden is het onderzoek naar raloxifeen bij zowel mannen als vrouwen met schizofrenie bemoedigend, maar te beperkt om te adviseren. Raloxifeen lijkt een veiligere hormoonbehandeling dan oestrogenen, die bij gebruik op lange termijn een verhoogd risico geven op cardiovasculaire aandoeningen, trombo-embolieën, borstkanker en endometriumcarcinoom (Williams-Brown *e.a.* 2011). Raloxifeen kent een klein verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën, maar er is geen bewijs dat het de uterus beïnvloedt (Marjoribanks *e.a.* 2017). Een Cochrane review vond dat het bewijs voor dehydroepiandrosteron (DHEA) beperkt is tot één enkel onderzoek bij patiënten met schizofrenie in de chronische fase met overheersend negatieve symptomen. Hierbij werd in de vergelijking met placebo geen gunstig effect van DHEA gevonden op primaire negatieve symptomen en ook niet op positieve en depressieve symptomen (Elias & Kumar, 2007). Extrapiramidale symptomen als mogelijke verstorende variabele werden niet onderzocht. Een placebogecontroleerd onderzoek bij 30 mannen met schizofrenie in de chronische fase liet na vier weken behandeling met testosteron (5 g van 1% gel) een matige verbetering zien van primaire negatieve symptomen (ES=0.64, *p*=0.001), terwijl verstorende variabelen als positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen niet significant veranderden (Ko *e.a.* 2008). Het totale en vrije testosteron waren de enige hormoonspiegels, die significant toenamen. Conversie van testosteron naar oestradiol (Lakshman *e.a.* 2010) kan derhalve het gunstige effect niet verklaren.

1. *Oxytocine*

Terwijl een meta-analyse van matige kwaliteit (Gumley *e.a.* 2014) en een meta-analyse van hoge kwaliteit (Oya *e.a.* 2016) inconsistent bewijs lieten zien voor verbetering van negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) met intranasale oxytocine als additietherapie bij atypische antipsychotica, toonde een meta-analyse van hoge kwaliteit van acht RCTs bij patiënten met een schizofreniespectrumstoornis en voornamelijk overheersende negatieve symptomen aan dat oxytocine niet bijdraagt aan behandeling van negatieve symptomen (Williams *e.a.* 2017) (Tabel 20). Hierbij werden geen verschillen gevonden wat betreft positieve symptomen tussen de oxytocine en placebo, maar andere potentiële oorzaken voor secundaire negatieve symptomen, zoals depressieve en extrapiramidale symptomen werden niet onderzocht.

1. *Niet-farmacologische behandeling*

*1. Muziektherapie*

Muziektherapie is een veelbelovende interventie met matig tot grote effecten op negatieve symptomen op basis van twee Cochrane reviews van vier RCTs (*n*=240, SMD=0.74) (Mössler *e.a.* 2011), en vijf kortetermijn onderzoeken (n=319, SMD=0.50) en drie middellangetermijn onderzoeken (*n*=177, SMD=0.55) (Geretsegger *e.a.* 2017) en meta-analyses van matige kwaliteit (drie RCTs, SMD=0.54) (Lutgens *e.a.* 2017) en hoge kwaliteit (negen RCTs en een niet-gerandomiseerd onderzoek, *n*=714, SMD=4.14, *p*<0.001) (Tseng *e.a.* 2016) (zonder primair/secundair onderscheid) (Tabel 22). Bij slechts één onderzoek bestond de studiepopulatie echter uit ernstig zieke patiënten met een PANSS score hoger dan 95. Intensieve muziektherapie (twee RCTs, SMD=0.97) leek in eerste instantie meer werkzaam bij negatieve symptomen dan muziektherapie met een lagere frequentie (twee RCTs, SMD=0.69) (Mössler *e.a.* 2011). Uit subanalyses door Tseng e.a. (2016) blijkt dat muziektherapie vergeleken met reguliere behandeling effectiever is, zowel korter dan drie maanden (*k*=7, ES=3.97, *p*<0.001) als drie maanden en langer (*k*=4, ES=3.00, *p*<0.001). Bij zowel een lage frequentie van minder dan viermaal per week (*k*=6, ES=4.3, *p*<0.01) als viermaal per week of vaker (*k*=5, ES=3.13, *p*=0.005) werd een gunstiger effect gezien van muziektherapie vergeleken met reguliere behandeling.

 *2. Lichamelijke inspanning*

Het effect van lichamelijke inspanning op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) met aerobe en anaerobe oefening is onderzocht in vier meta-analyses (Pearsall *e.a.* 2014, Firth *e.a.* 2015, Dauwan *e.a.* 2016, Sabe *e.a.* 2020) (Tabel 21A). Matig tot krachtige fysieke inspanning (gemiddeld 90 minuten per week) heeft een klein effect (SMD=0.44, *p*=0.01) op negatieve symptomen op basis van een subanalyse van vier RCTs (Firth *e.a.* 2015). Bij een grotere meta-analyse van 18 RCTs (*n*=854) werd een matig effect aangetoond van fysieke inspanning (Hedges’ g=0.49, *p*<0.01) (Dauwan *e.a.* 2016). In de meest recente meta-analyse van hoge kwaliteit door Sabe e.a. (2020) werd vastgesteld dat aerobe oefening vergeleken met reguliere behandeling een significant klein gunstig effect heeft op negatieve symptomen (*n*=508, SMD=0.31, *p*=0.006), maar anaerobe oefening niet (*n*=445, SMD=0.12, *p*=0.5). Yoga blijkt werkzaam bij negatieve symptomen op basis van vier recente meta-analyses, waarbij primaire negatieve symptomen niet specifiek zijn onderzocht (Cramer *e.a.* 2013, Broderick *e.a.* 2015; Dauwan *e.a.* 2016; Lutgens *e.a.* 2017, Sabe *e.a.* 2020) (Tabel 21B). Aerobe oefening en yoga zijn helaas niet direct vergeleken. Een vergelijkbare werkzaamheid met een klein effect werd aangetoond voor zowel aerobe oefening als yoga.

 *3. Overige niet-farmacologische behandelingen*

Voor andere niet-farmacologische behandelingen voor negatieve symptomen bestaat onvoldoende bewijs.

1. *Cognitieve gedragstherapie (CGT)*

Er bestaat geen overtuigend bewijs voor de werkzaamheid van CGT voor primaire negatieve symptomen bij patiënten met een schizofreniespectrumstoornis (Tabel 23). Helaas zijn oorzaken voor secundaire negatieve symptomen niet onderzocht om het effect van CGT op primaire negatieve symptomen te kunnen analyseren. Terwijl vroege onderzoeksresultaten inconsistent waren (Wykes *e.a.* 2008; Lynch *e.a.* 2010; Sarin *e.a.* 2011; Jones *e.a.* 2012; Jauhar *e.a.* 2014), werd een gunstig effect van CGT op negatieve symptomen niet bevestigd in een kwalitatief hoge, recente meta-analyse van 30 RCTs (*n*=2312) (Velthorst *e.a.* 2015). Bij subanalyse van de 28 RCTs met negatieve symptomen als secundaire uitkomstmaat werd geen significant effect van CGT gevonden, en ook niet bij subanalyse van de twee RCTs met negatieve symptomen als primaire uitkomst bij patiënten met overheersende negatieve symptomen. Bij deze laatste subanalyse werden positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen niet onderzocht. In een meer recente, maar kleinere meta-analyse van matige kwaliteit werd een klein effect van CGT op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) gevonden, maar de heterogeniteit van de onderzoeken was substantieel (Lutgens *e.a.* 2017).

1. *Cognitieve remediatietherapie (CRT)*

Een meta-analyse van hoge kwaliteit naar de werkzaamheid van CRT bij patiënten met een schizofreniespectrumstoornis liet een kleine verbetering van negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) zien vergeleken met reguliere behandeling en een andere actieve behandeling (niet nader gespecificeerd) (Cella *e.a.* 2016) (Tabel 24). Bij follow-up bleef dit gunstige effect van CRT behouden. Bovendien werd een grotere verbetering van negatieve symptomen gevonden bij onderzoeken met een hogere methodologische kwaliteit (Clinical Trial Assessment Measure [CTAM]≥65) vergeleken met onderzoeken met een CTAM score onder 65. Een meta-analyse van matige kwaliteit liet ook een klein gunstig effect op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) zien van neurocognitieve therapie vergeleken met reguliere behandeling en een andere actieve behandeling (niet nader gespecificeerd) bij patiënten met een schizofreniespectrumstoornis, waarbij niet alleen verstorende variabelen niet waren onderzocht, maar ook de heterogeniteit van de onderzoeken groot was (Lutgens *e.a.* 2017). Kortom, er is meer onderzoek nodig om het gunstige effect van CRT te bevestigen bij patiënten met overheersende negatieve symptomen.

3. *Overige vormen van psychotherapie*

Geïntegreerde psychologische therapiewaarbij neurocognitieve, sociaal-cognitieve interventies met sociale vaardigheden en oplossingsgerichte benaderingen werden gecombineerd was superieur boven placebo-aandacht condities en reguliere behandeling in een meta-analyse van matige kwaliteit (Roder *e.a.* 2011) (Tabel 25). Bij mindfulness werd na de behandeling een matig gunstig effect gevonden op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid) vergeleken met reguliere behandeling, actieve behandeling of geen behandeling in een meta-analyse van matige kwaliteit (Khoury *e.a.* 2013). Bij follow-up was dit gunstige effect echter verdwenen (Tabel 25). Een meta-analyse van matige kwaliteit waarbij vaardighedentraining, bezigheidstherapie en cognitieve adaptatie therapie werden vergeleken met reguliere of actieve behandeling, liet een klein gunstig effect van deze interventies zien op negatieve symptomen (zonder primair/secundair onderscheid), waarbij de meeste controlegroepen reguliere behandeling betroffen (Lutgens *e.a.* 2017) (Tabel 25). Familie interventies lieten vergeleken met reguliere of actieve behandeling geen significant effect zien op negatieve symptomen in dezelfde meta-analyse, waarbij drie onderzoeken waren geïncludeerd met beduidende heterogeniteit (Lutgens *e.a.* 2017) (Tabel 25).

4. *Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)*

Het bewijs voor rTMS als behandeling van negatieve symptomen, gebaseerd op de inconsistente bevindingen van vijf meta-analyses waarbij rTMS werd vergeleken met schijnstimulatie (Freitas *e.a.* 2009; Dlabac-de Lange *e.a.* 2010; Shi *e.a.* 2013; Fusar-Poli *e.a.* 2015; He *e.a.* 2017) (Tabel 26), is niet overtuigend. In een vroege meta-analyse van lage kwaliteit werd geen significant verschil gevonden tussen rTMS en schijnstimulatie (Freitas *e.a.* 2009). Een latere meta-analyse van matige kwaliteit vond een klein significant effect van rTMS op negatieve symptomen bij een heterogene studiepopulatie van patiënten met een schizofreniespectrumstoornis (Dlabac-de Lange *e.a.* 2010). Terwijl deze twee meta-analyses geen onderscheid maakten tussen primaire en secundaire negatieve symptomen, werd ook in een grotere meta-analyse met matige heterogeniteit van geïncludeerde onderzoeken nagelaten om verstorende variabelen te onderzoeken (Shi *e.a.* 2013). Dit laatste onderzoek vond een matige verbetering van negatieve symptomen bij patiënten met schizofrenie en overheersend negatieve symptomen en een optimale behandelduur van minimaal drie opeenvolgende weken werd vastgesteld (Shi *e.a.* 2013). Helaas wordt dit gunstige effect van rTMS op negatieve symptomen niet bevestigd door twee meer recente meta-analyses (één van hoge [Fusar-Poli *e.a.* 2015]) en één van matige kwaliteit [He *e.a.* 2017]) met significante heterogeniteit van geïncludeerde onderzoeken zonder onderscheid tussen primaire en secundaire negatieve symptomen.

Een stappenplan bij therapieresistente negatieve symptomen staat beschreven in Figuur 2.



*Figuur 2. Stappenplan bij therapieresistente negatieve symptomen.*

**Cognitief disfunctioneren bij therapieresistente schizofrenie**

Bij schizofrenie vindt met name in de eerste twee tot vijf jaar cognitief verval plaats , waarbij het cognitief functioneren van zeven verschillende domeinen wordt belemmerd: informatieverwerking, aandacht, werkgeheugen, visueel geheugen, verbaal geheugen, plannen en organiseren en tenslotte de sociale cognitie met het herkennen van emoties (Javitt *e.a.* 2015). Vergelijkingen van de effecten van nieuwe antipsychotica versus placebo op neurocognitie zijn beperkt tot twee negatieve RCTs (Takeuchi *e.a.* 2017). Hoewel ergeen bevredigende farmacologische behandelopties bestaan voor cognitieve beperkingen bij patiënten die lijden aan schizofrenie (Javitt *e.a.* 2015; Nielsen *e.a.* 2015; Takeuchi *e.a.* 2017), laat staan therapieresistente schizofrenie, heeft clozapine mogelijk gunstige effecten op diverse cognitieve domeinen. Klinische studies laten gunstige effecten zien van clozapine op verbale vloeiendheid, executieve functie (Meltzer & McGurk, 1999), verbaal en werkgeheugen (Molina *e.a.* 2014) en oriënterende functie van de aandacht (Spagna *e.a.* 2015). Een superieur effect van clozapine voor cognitieve symptomen is echter niet duidelijk aangetoond, hetgeen mogelijk verband houdt met het feit dat onderzoek naar het effect van clozapine op de cognitie zeer beperkt is. Een meta-analyse waarbij klassieke en atypische antipsychotica werden vergeleken, liet geen verschillen in neurocognitieve effecten zien en geen enkel antipsychoticum kwam naar voren met een uniform positief cognitief profiel (Nielsen *e.a*. 2015). Globale neurocognitieve effecten van clozapine zijn na sertindol het grootst. Voor geen enkel cognitief domein werd een superieure werking van clozapine vastgesteld, behalve voor verbale vloeiendheid vergeleken met klassieke antipsychotica. Behandeling met clozapine werd onderzocht bij 238 patiënten en liet vergeleken met klassieke antipsychotica een betere verbale vloeiendheid zien (ES=0.44). Vergeleken met clozapine was ziprasidon echter superieur ten aanzien van verbaal werkgeheugen (*n*=206, ES=0.37) en sertindol was superieur ten aanzien van executieve functies (*n*=17, ES=0.87).

1. *Farmacologische behandeling*
2. *Additie memantine*

Van geen enkele additietherapie behandeling is voldoende bewijskracht beschikbaar dat de cognitie bij schizofrenie verbetert. Memantine lijkt veelbelovend in drie meta-analyses (Kishi *e.a.* 2017*a*; Zheng *e.a.* 2018 en 2019) waarbij de resultaten van telkens drie onderzoeken zijn geanalyseerd, die de Mini-Mental State Examination (MMSE) benutten om het cognitief functioneren globaal in kaart te brengen. Een grote verbetering werd gevonden van de MMSE door Kishi *e.a.* (2017*a*) (*n*=83, MD=3.07, *p*<0.0001), door Zheng *e.a.* (2018) (*n*=93, WMD=3.09, *p*<0.00001) en door Zheng e.a. (2019) (*n*=93, SMD=1.07, *p*<0.0001). De cognitie na memantine toevoeging aan clozapine bij patiënten met therapieresistente schizofrenie is slechts onderzocht in twee proof-of-concept onderzoeken (de Lucena *e.a.* 2009; Veerman *e.a.* 2016). In het kleine onderzoek (n=21) van de Lucena *e.a.* (2009) was een grote verbetering van de Mini-Mental State Examination (MMSE) (*d*=1.32, *p=*0.005) aangetoond na 12 weken behandeling. In het onderzoek van Veerman e.a.(2017*b*) werd na 12 weken adjuvante memantine een kleine verbetering van geheugen (*d*=0.30, *p*=0.032) gevonden bij patiënten (*n*=44), die overwegend leden aan ernstige cognitieve beperkingen. Dit kleine kortetermijneffect bleef gehandhaafd in het open-label extensieonderzoek (*n*=23) zonder verdere verbetering of achteruitgang van het geheugen (Veerman *e.a.* 2017*b*). De voordelen van memantine voor het cognitief functioneren bij clozapineresistente schizofrenie zijn echter nog onvoldoende onderzocht om definitieve conclusies toe te staan met betrekking tot memantineadditie.

1. *Niet-farmacologische behandeling*

Niet-medicamenteuze behandelingen om het cognitief functioneren bij schizofrenie te verbeteren, zijn weinig onderzocht. De bewijskracht voor de onderstaande interventies is dan ook beperkt.

1. *Lichamelijke inspanning*

Wat betreft het effect van lichamelijke inspanning of cognitief functioneren bij schizofrenie bestaan tegenstrijdige resultaten. Een meta-analyse van zeven RCTs (*n*=297), waarbij het effect van lichaamsbeweging – hoofdzakelijk aerobe oefening – op cognitief functioneren bij schizofrenie werd onderzocht, liet een klein gunstig effect zien op globale cognitie (Hedges’ g=0.41, *p*<0.001) (Firth *e.a.* 2016). Lichamelijke inspanning verbeterde sociale cognitie (*n*=81, Hedges’ g=0.71, *p*=0.002), aandacht/vigilantie (*n*=104, Hedges’ g=0.66, *p*=0.005) en werkgeheugen (*n*=282, Hedges’ g=0.39, *p*=0.024). Verder bleek dat bij een hoog niveau van wekelijkse lichaamsbeweging meer verbetering van de cognitie optrad (*p*=0.065). Een andere meta-analyse van zes RCTs (*n*=354) liet echter geen significant effect zien van lichamelijke inspanning (inclusief aerobe oefening, anaerobe oefening en yoga) op cognitie vergeleken met reguliere behandeling (Dauwan *e.a.* 2016). Uit een subanalyse van twee RCTs (*n*=184) bleek dat yoga mogelijk het langetermijngeheugen bij schizofrenie verbetert (Hedges’ g=0.32, *p*<0.05). Gezien het feit dat lichamelijke inspanning ook op de lichamelijke gezondheid een gunstig effect heeft en geen nadelige effecten, wordt sporten aanbevolen.

1. *Sociaal-cognitieve interventie*

Sociaal-cognitieve interventies lijken gunstige effecten te hebben met een matige effect size op neurocognitie en sociale cognitie (Roder *e.a.* 2011; Kurtz & Richardson, 2012; Lindenmayer *e.a.* 2013*b*; Pinkham & Harvey, 2013; Mueller *e.a.* 2015; Nijman *e.a.* 2020). In een meta-analyse was geïntegreerde psychologische therapie met een combinatie van neurocognitieve interventies, sociale vaardigheden training en probleemoplossende therapie superieur boven placebo of reguliere behandeling voor algemene cognitie (29 RCTs, ES=0.53, *p*<0.01), neurocognitie (27 RCTs, ES=0.52, *p*<0.01) en sociale cognitie (15 RCTs, ES=0.70, *p*<0.01) (Roder *e.a.* 2011). In een meta-analyse van gecontroleerde studies met sociale cognitieve training werd een matig tot groot effect aangetoond voor herkenning van gezichtsemotie (identificatie: 15 RCTs, *n*=488, *d*=0.71, *p*<0.01 en onderscheid: 3 RCTs, *n*=89, *d*=1.01, *p*<0.01) en een klein effect voor theory of mind (7 RCTs, *n*=186, *d*=0.46, *p*<0.01) (Kurtz & Richardson, 2012). Onduidelijk is hoe dit in het dagelijkse leven doorwerkt. Geïntegreerde neurocognitieve therapie is een nieuwe, meer uitgebreide vorm van cognitieve remediatietherapie, die meer werking lijkt te hebben op langetermijneffecten dan de reguliere vorm van cognitieve remediatietherapie. In een recente RCT (*n*=156) werden kleine gunstige effecten getoond op de aandacht (*d*=0.09, *p=*0.02), het verbale geheugen (*d*=0.26, *p=*0.03) en de sociale cognitie (*d*=0.24, *p=*0.008) na 15 weken geïntegreerde neurocognitieve therapie bij follow-up na 9 maanden (Mueller *e.a.* 2015). Een recente netwerk meta-analyse liet zien dat veelzijdige sociaal-cognitieve training, gericht op meer dan twee cognitieve domeinen zonder cognitieve remediatietherapie de beste benadering is om meerdere aspecten van de sociale cognitie te verbeteren (emotieperceptie [*k*=31, *d*=0.46], sociale perceptie [*k*=9, *d*=1.35], theory of mind [*k*=22, *d*=0.42]) (Nijman *e.a.* 2020). Het lijkt erop dat het gunstige effect van sociaal- cognitieve training aanhoudt, maar wel kleiner wordt als de tijd verstrijkt. Vermoedelijk heeft cognitieve remediatietherapie alleen een gunstig effect op de neurocognitie, waarbij ook aanwijzingen zijn dat het gunstige effect aanhoudt.

Een stappenplan bij cognitieve stoornissen bij schizofrenie staat beschreven in Figuur 3.

**

*Figuur 3. Stappenplan bij cognitieve stoornissen bij schizofrenie.*

Figuur 4 laat een overzicht zien van niet-farmacologische en farmacologische interventies, die bewezen effectief zijn bij restsymptomen van schizofrenie ondanks behandeling met antipsychotica.

****

*Figuur 4. Stappenplan met niet-farmacologische en farmacologische interventies bij schizofrenie, therapieresistentie en clozapineresistentie.*

**Literatuur**

Agid O, Foussias G, [Singh S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Singh%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20964947) et al. Where to position clozapine: re-examining the evidence. Can J Psychiatry. 2010;55:677-84.

Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R et al. Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go? Schizophr Res. 2017;186:55-62.

Andrade C, Kisely S, Monteiro I et al. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychiatr Res. 2015;60:14-21.

[Anıl Yağcıoğlu AE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=An%C4%B1l%20Ya%C4%9Fc%C4%B1o%C4%9Flu%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31362146), [Ertuğrul A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ertu%C4%9Frul%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31362146), [Karakaşlı AA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Karaka%C5%9Fl%C4%B1%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31362146) et al. A comparative study of detection of myocarditis induced by clozapine: With and without cardiac monitoring. Psychiatry Res. 2019;279:90-7.

Arbabi M, Bagheri M, Rezaei F et al. A placebo-controlled study of the modafinil added to risperidone in chronic schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2012;220:591-8.

Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;11:CD006633.

Baandrup L, Østrup Rasmussen J, Klokker L et al. Treatment of adult patients with schizophrenia and complex mental health needs - A national clinical guideline. Nord J Psychiatry. 2016;70:231-40.

Baker AL, Hides L, Lubman DI. Treatment of cannabis use among people with psychotic or depressive disorders: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2010;71:247–54.

Barber S, Olotu U, Corsi M et al. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD006324.

[Berger GE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berger%20GE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18162017), [Proffitt TM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Proffitt%20TM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18162017), [McConchie M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McConchie%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18162017) et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. [J Clin Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ethyl-eicosapentaenoic+acid+in+first-episode+psychosis%3A+a+randomized%2C+placebo-controlled+trial.+J+Clin+Psychiatry.+2007%3B68(12)%3A1867Y1875.) 2007;68:1867-75.

[Berk M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berk%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18436195), [Copolov D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Copolov%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18436195), [Dean O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dean%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18436195) et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Biol Psychiatry 2008;64:361-8.

[Brixner DI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brixner%20DI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16569802), [Said Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Said%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16569802), [Corey-Lisle PK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Corey-Lisle%20PK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16569802) et al. Naturalistic impact of second-generation antipsychotics on weight gain. Ann Pharmacother. 2006;40:626-32.

[Broderick J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Broderick%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26488850), [Knowles A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Knowles%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26488850), [Chadwick J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chadwick%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26488850) et al.Yoga versus standard care for schizophrenia. [Cochrane Database Syst Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yoga+versus+standard+care+for+schizophrenia+(Review)) 2015;10:CD010554.

[Brondino N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brondino%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781271), [De Silvestri A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Silvestri%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781271), [Re S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Re%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781271) et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo bilobain Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:915691.

Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G. An Update on the Efficacy of Anti-Inflammatory Agents for Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. Psychol Med. 2019;49:2307-19.

Cella M, Preti A, Edwards C et al. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2016;52:43-51.

[Chen X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25980333), [Hong Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hong%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25980333), [Zheng P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zheng%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25980333). Efficacy and safety of extract of Ginkgo biloba as an adjunct therapy in chronic schizophrenia: A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. [Psychiatry Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980333) 2015;228:121-7.

Chiodo LA, Bunney BS. Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. J Neurosci. 1983;3:1607-19.

Chiu YH, Hsu CY, Lu ML et al. Augmentation strategies for clozapine-resistant patients with schizophrenia. Curr Pharm Des. 2020;26:218-27.

Chopra N, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration : A case report verified with autopsy. Int J Psychiatry Med. 2016; 51:104-15.

Cooper K, Chatters R, Kaltenthaler E et al. Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: a systematic review short report. Health Technol Assess. 2015;19:1-130.

Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2001;50: 898-911.

[Correll CU](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Correll%20CU%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27337425), [Maayan L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maayan%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27337425), [Kane J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kane%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27337425) et al. Efficacy for Psychopathology and Body Weight and Safety of Topiramate-Antipsychotic Cotreatment in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders: Results From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. [J Clin Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efficacy+for+Psychopathology+and+Body+Weight+and+Safety+of+Topiramate-Antipsychotic++Cotreatment+in+Patients+with+Schizophrenia-Spectrum+Disorders%3A+Results+from+a+Meta-analysis+of++Randomized+Controlled+Trials) 2016;77:e746-56.

Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. [JAMA Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514486) 2017;74:675-684.

[Cramer H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cramer%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23327116), [Lauche R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lauche%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23327116), [Klose P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Klose%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23327116) et al. Yoga for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. [BMC Psychiatry](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327116). 2013;13:32.

Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM et al. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull. 2016;42:588-99.

[Dayabandara M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dayabandara%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28883731), [Hanwella R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hanwella%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28883731), [Ratnatunga S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ratnatunga%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28883731) et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. [Neuropsychiatric disease and treatment.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28883731) 2017;13:2231-41.

Dean OM, Mancuso SG, Bush AI et al. Benefits of adjunctive N-acetylcysteine in a sub-group of clozapine-treated individuals diagnosed with schizophrenia. Psychiatry Res. 2015;230:982-3.

Deepmala, Slattery J, Kumar N et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2015;55:294-321.

de Haan L, Lavalaye J, Linszen D et al. Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. Am J Psychiatry. 2000;157:1019-20.

de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J et al. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. Am J Psychiatry. 2003;160:303-9.

de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M et al. Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. Can J Psychiatry. 2004;49:290-6.

[de Lucena D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Lucena%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19906345), [Fernandes BS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fernandes%20BS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19906345), [Berk M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berk%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19906345) et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine add-on therapy to clozapine. J Clin Psychiatry. 2009;70:1416-23.

Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. [Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20361909) J Clin Psychiatry. 2010;71:411-8.

Elias A, Kumar A. Testosterone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;3:CD006197.

[Emsley R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Emsley%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12202284), [Myburgh C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Myburgh%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12202284), [Oosthuizen P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oosthuizen%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12202284) et al. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. [Am J Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Randomized%2C+Placebo-Controlled+Study+of+Ethyl-Eicosapentaenoic+Acid+as+Supplemental+Treatment+in+Schizophreni) 2002;159:1596-8.

Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32:1386-92.

Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;1:CD000059.

[Fan X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fan%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22943577), [Borba CP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Borba%20CP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22943577), [Copeland P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Copeland%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22943577) et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2013;127:217-26.

Farlow MR, Graham SM, Alva G. Memantine for the treatment of Alzheimer’s disease: tolerability and safety data from clinical trials. Drug Safety. 2008;31:577-85.

Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Neuropharmacol. 2013;36:185-92.

[Fenton WS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fenton%20WS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11729030), [Dickerson F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dickerson%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11729030), [Boronow J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boronow%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11729030) et al. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. [Am J Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+Placebo-Controlled+Trial+of+Omega-3+Fatty+Acid+(Ethyl+Eicosapentaenoic+Acid)+Supplementation+for+Residual+Symptoms+and+Cognitive+Impairment+in+Schizophrenia) 2001;158:2071-4.

[Firth J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Firth%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25650668), [Cotter J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cotter%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25650668), [Elliott R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Elliott%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25650668) et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. Psychol Med. 2015;45:1343-61.

Firth J, Stubbes B, Rosenbaum S et al. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Schizophr Bull. 2017;43:546-56.

Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié J-P et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13:1115-25.

Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. [Schizophr Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138833) 2009;108:11-24.

Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. Schizophr Bull. 2015;41:892-899.

Galling B, Roldán A, Hagi K et al. [Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127934) World Psychiatry. 2017;16:77-89.

Geretsegger M, Mössler KA, Bieleninik L et al. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD004025.

Goekoop R, Goekoop JG. A network view on psychiatric disorders: network clusters of symptoms as elementary syndromes of psychopathology. PLoS One. 2014;9:e112734.

Gotlib D, Ramaswamy R, Kurlander JE, et al. Valproic Acid in Women and Girls of Childbearing Age. Curr Psychiatry Rep. 2017;19:58.

[Gumley A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gumley%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24588761), [Braehler C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Braehler%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24588761), [Macbeth A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Macbeth%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24588761). A meta-analysis and theoretical critique of oxytocin and psychosis: prospects for attachment and compassion in promoting recovery. [Br J Clin Psychol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24588761) 2014;53:42-61.

Harvey RC, James AC, Shield GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. CNS Drugs. 2016;30:27-39.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13:318-87.

Hassanpour F, Zarghami M, Mouodi S et al. Adjunctive Memantine Treatment of Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Study. J Clin Psychopharmacol. 2019;39(6):634-638.

He H, Lu J, Yang L et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. Clin Neurophysiol. 2017;128:716-724.

Hecht EM, Landy DC. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta-analysis. Schizophr Res. 2012;134:202-6.

Helfer B, Samara MT, Huhn M et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2016;173:876-86.

Heringa SM, Begemann MJ, Goverde AJ et al. Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: a quantitive review. Schizophr Res. 2015;168:603-13.

Higgins J, Green S (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 In: Collaboration TC (ed).

Higgins JM, San C, Lagnado G et al. Incidence and Management of Clozapine-Induced Myocarditis in a Large Tertiary Hospital. Can J Psychiatry. 2019;64:561-7.

[Huhn M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huhn%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31303314), [Nikolakopoulou A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nikolakopoulou%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31303314), [Schneider-Thoma J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schneider-Thoma%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31303314) et al. 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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31303314) 2019;394:939-51.

Hunt GE, Siegfried N, Morley K et al. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. Schizophr Bull. 2019;12:CD001088.

Imbarlina MJ, Sarkar S, Marwah S et al. Leukopenia in clozapine treated patients may be induced by other drugs: a case series. Eur Psychiatry. 2004;19:506-9.

Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T et al. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. Mol Psychiatry. 2015:20:1151-60.

Jaholkowski P, Niewiadomska J, Wciórka J et al. Clozapine-induced myocarditis during co-administration of valproate : A case report. Psychiatr Pol. 2019;53:997-1002.

[Jauhar S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jauhar%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24385461), [McKenna PJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McKenna%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24385461), [Radua J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Radua%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24385461) et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. Br J Psychiatry. 2014;204:20-9.

Javitt DC. Current and emergent treatments for symptoms and neurocognitive impairment in schizophrenia. Curr Treat Options Psychiatry. 2015;1:107-20.

[Jones C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jones%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22513966), [Hacker D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hacker%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22513966), [Cormac I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cormac%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22513966) et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. [Cochrane Database Syst Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513966) 2012;4:CD008712.

Khodaie-Ardakani MR, Khosravi M, Zarinfard R et al. A Placebo-Controlled Study of Raloxifene Added to Risperidone in Men with Chronic Schizophrenia. Acta Med Iran. 2015;53:337-45.

[Khoury B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khoury%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23954146), [Lecomte T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lecomte%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23954146), [Gaudiano BA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gaudiano%20BA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23954146) et al. Mindfulness interventions for psychosis: a meta-analysis. [Schizophr Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954146) 2013;150:176-84.

Kishi T. Short-term adjunct of topiramate to antipsychotics in schizophrenia improves the psychopathology and has weight maintenance. [Evid Based Ment Health.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Short-term+adjunct+of+topiramate+to+antipsychotics+in+schizophrenia+improves+the+psychopathology+and+has+weight+maintenance) 2017*b*;20:61.

[Kishi T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kishi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692933), [Iwata N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iwata%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692933). NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. [J Psychiatr Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692933) 2013*b*;47:1143-9.

Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Memantine add-on to antipsychotic treatment for residual negative and cognitive symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. Psychopharamcology (Berl) 2017*a*;234:2113-25

Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17:343-54.

Ko YH, Lew YM, Jung SW et al. Short-term testosterone augmentation in male schizophrenics: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:375-83.

[Kontaxakis VP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kontaxakis%20VP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16171655), [Ferentinos PP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ferentinos%20PP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16171655), [Havaki-Kontaxaki BJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Havaki-Kontaxaki%20BJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16171655) et al. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. Eur Psychiatry. 2005;20:409-15.

Krause M, Zhu Y, Huhn M et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018;268:625-39.

Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. Schizophr Bull. 2012;38:1092-104.

[Lakshman KM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lakshman%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20534765), [Kaplan B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaplan%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20534765), [Travison TG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Travison%20TG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20534765) et al. The effects of injected testosterone dose and age on the conversion of testosterone to estradiol and dihydrotestosterone in young and older men. [J Clin Endocrinol Metab](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534765). 2010;95:3955-64.

Lally J, Tully J, Robertson D et al. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2016;171:215-24.

# Leucht S, Arbter D, Engel RR et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry. 2009*a*;4:429-47.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efﬁcacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013*b*;382:951-62.

Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009*b*;373:31-41.

Leucht S, Heres S, Kissling W et al. Pharmacological treatment of schizophrenia. Fortschr Neurol Psychiatr. 2013*a*;81:e1-13.

Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009*c*;166:152-63.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR et al. Amisulpride, an unusual “atypical” antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry. 2002;159:180-90.

Lin HT, Liu SK, Hsieh MH et al. Impacts of Electroconvulsive Therapy on 1-Year Outcomes in Patients With Schizophrenia: A Controlled, Population-Based Mirror-Image Study. Schizophr Bull*.* 2017;44:798-806.

Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L et al. Prefrontal NAA and Glx Levels in Different Stages of Psychotic Disorders: a 3T 1J-MRS Study. Sci Rep 2016;6:21873.

Lindenmayer JP, McGurk SR, Khan A et al. Improving social cognition in schizophrenia: a pilot intervention combining computerized social cognition training with cognitive remediation. Schizophr Bull. 2013*b*;39:507-17.

Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. Schizophr Res. 2013*a*;147:241-52.

[Lutgens D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lutgens%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28302699), [Gariepy G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gariepy%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28302699), [Malla A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malla%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28302699). Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2017;210:324-332.

[Lynch D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lynch%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19476688), [Laws KR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Laws%20KR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19476688), [McKenna PJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McKenna%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19476688).Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. [Psychol Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476688) 2010;401:9-24.

Malik S, Lally J, Ajnakina O, Pritchard M et al. Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: A case control study using register data. Schizophr Res. 2018;195:267-73.

[Marjoribanks J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marjoribanks%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28093732), [Farquhar C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Farquhar%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28093732), [Roberts H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roberts%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28093732) et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. [Cochrane Database Syst Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093732) 2017;1:CD004143.

Matsuda Y, Kishi T, Iwata N. Efficacy and safety of NMDA receptor antagonists augmentation therapy for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47:2018-20.

Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. Schizophr Bull. 1999;25:233-55.

Meyer N, Gee S, Whiskey E et al. Optimizing outcomes in clozapine rechallenge following neutropenia: a cohort analysis. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1410-6.

Millan MJ, Fone K, Steckler T et al. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24:645-92.

[Mizrahi R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mizrahi%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17403977), [Rusjan P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rusjan%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17403977), [Agid O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Agid%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17403977) et al. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. [Am J Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adverse+Subjective+Experience+With+Antipsychotics+and+Its+Relationship+to+Striatal+and+Extrastriatal+D2+Receptors%3A+a+PET+Study+in+Schizophrenia) 2007;164:630-7.

Molina V, Taboada D, Aragüés M et al. Greater clinical and cognitive improvement with clozapine and risperidone associated with a thinner cortex at baseline in first-episode schizophrenia. Schizophr Res. 2014;158:223-9.

[Mössler K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C3%B6ssler%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22161383), [Chen X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22161383), [Heldal TO](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heldal%20TO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22161383) et al. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. [Cochrane Database Syst Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161383) 2011;12:CD004025.

Mueller DR, Schmidt SJ, Roder V. One-year randomized controlled trial and follow-up of integrated neurocognitive therapy for schizophrenia outpatients. Schizophr Bull. 2015;41,604-16.

Murphy BP, Chung YC, Park TW et al. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res. 2006;88:5-25.

Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005;19 Suppl 1:1-93.

Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G et al. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Psychiatr Scand. 2015;131:185-96.

Nijman SA, Veling W, van der Stouwe ECD et al. Social Cognition Training for People With a Psychotic Disorde: A Network Meta-analysis. Schizophr Bull. 2020;sbaa023.

[Nitta M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nitta%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23720576), [Kishimoto T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kishimoto%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23720576), [Müller N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C3%BCller%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23720576) et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. Schizophr Bull. 2013;39:1230-41.

Nolte S, Wong D, Lachford G. Amphetamines for schizophrenia. [Cochrane Database Syst Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amphetamines+for+schizophrenia+Nolte) 2004: 18;4:CD004964.

Okuyama Y, Oya K, Matsunaga S et al. [Efficacy and tolerability of topiramate-augmentation therapy for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28008259) Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:3221-36.

Otsuka Y, Idemoto K, Hosoda Y et al. Clozapine-induced myocarditis: Follow-up for 3.5 years after successful retrial. J Gen Fam Med. 2019;20:114-7.

Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hum Psychopharmacol. 2014;29:483-91.

Oya K, Matsuda Y, Matsunaga S et al. Efficacy and safety of oxytocin augmentation therapy for schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2016;266:439-50.

[Pagsberg AK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pagsberg%20AK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28219485), [Tarp S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tarp%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28219485), [Glintborg D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glintborg%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28219485) et al. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. [J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219485) 2017;56:191-202.

Pawłowska B, Fijałkowska-Kiecka P, Potembska E et al. Changes to psychosocial functioning as demonstrated by the patients diagnosed with schizophrenia covered by the psychiatric rehabilitation system. Psychiatr Pol. 2015;49:1191-202.

[Pearsall R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pearsall%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24751159), [Smith DJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smith%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24751159), [Pelosi A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pelosi%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24751159) et al. Exercise therapy in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. [BMC Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751159) 2014;14:117.

[Peet M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peet%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11356585), [Brind J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brind%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11356585), [Ramchand CN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramchand%20CN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11356585) et al. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. [Schizophr Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Two+double-blind+placebo-controlled+pilot+studies+of+eicosapentaenoic+acid+in+the+treatment+of+schizophrenia.+Schizophr+Res.+2001%3B49(3)%3A243Y251.) 2001;49:243-51.

[Peet M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peet%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11755456), [Horrobin DF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horrobin%20DF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11755456); [E-E Multicentre Study Group](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=E-E%20Multicentre%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D). A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. [J Psychiatr Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+dose-ranging+exploratory+study+of+the+e%EF%AC%80ects+of+ethyl-eicosapentaenoate+in+patients+with+persistent+schizophrenic+symptom) 2002;36:7-18.

Petrides G, Malur C, Braga RJ et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. Am J Psychiatry. 2015;172:52-8.

Pinkham AE, Harvey PD. Future directions for social cognitive interventions in schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39:499-500.

Polcwiartek C, Nielsen J. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: a systematic review. Psychopharmacology (Berl). 2016;233:741-50.

Prus AJ, Wise LE, Pehrson AL et al. Discriminative stimulus properties of 1.25mg/kg clozapine in rats: mediation by serotonin 5-HT2 and dopamine D4 receptors. Brain Res. 2016;1648:298-305.

Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA et al. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. CNS Drugs. 2010;24:303-17.

[Roder V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roder%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21860050), [Mueller DR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mueller%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21860050), [Schmidt SJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schmidt%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21860050). Effectiveness of integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia patients: a research update. [Schizophr Bull.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860050) 2011;37 Suppl 2:S71-9.

Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. Schizophr Res. 2012;141:173-8.

Rovai L, Maremmani AG, Pacini M et al. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. Riv Psichiatr. 2013;48:1-9.

Sabe M, Kaiser S, Sentissi O. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2020;62:13-20.

Samara MT, Dold M, Gianatsi M et al. Efﬁcacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2016;73:199-210.

[Sarin F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarin%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21563994), [Wallin L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wallin%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21563994), [Widerlöv B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Widerl%C3%B6v%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21563994). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. [Nord J Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563994) 2011;65:162-74.

Schulte, P.F.J. Clozapin bei therapieresistenter Schizophrenie. Plasmaspiegel und Dauer eines ausreichenden Behandlungsversuchs. Psychopharmakotherapie 2003a;10:102-11.

Schulte, P.F.J. What is an adequate trial with clozapine? Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. Clin Pharmacokinet. 2003b;42:607-18.

[Shea BJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shea%20BJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17302989), [Grimshaw JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grimshaw%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17302989), [Wells GA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wells%20GA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17302989) et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. [BMC Med Res Methodol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shea+BJ%2C+Grimshaw+JM%2C+Wells+GA%2C+Boers+M%2C) 2007;7:10.

Shi C, [Yu X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24411074), [Cheung EF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cheung%20EF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24411074) et al.Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. Psychiatry Res. 2013;215:505-13.

Sibbald B, Roberts C Understanding controlled trials. Crossover trials. BMJ. 1998:316;1719.

[Singer P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singer%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26205290), [Dubroqua S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dubroqua%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26205290), [Yee BK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yee%20BK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26205290). Inhibition of glycine transporter 1: The yellow brick road to new schizophrenia therapy? [Curr Pharm Des.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205290) 2015;21:3771-87.

Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD007967.

[Singh V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singh%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19775502), [Singh SP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singh%20SP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19775502), [Chan K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chan%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19775502). Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. [Int J Neuropsychopharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775502) 2010*b*;13:257-71.

Singh SP, Singh V, Kar N et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2010;197:172-9.

Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive nmda receptor modulators in chronic schizophrenia. CNS Drugs. 2011;25:859-85.

Silver H, Goodman C, Isakov V et al. A double-blind, cross-over comparison of the effects of amantadine or placebo on visuomotor and cognitive function in medicated schizophrenia patients. Int Clin Psychopharmacol. 2005;20:319-26.

Siskind DJ, Lee M, Ravindran A et al. Augmentation strategied for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry. 2018;52:751-67.

Siskind D, McCartney L, Goldschlager R et al. Clozapine v. ﬁrst- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. Can J Psychiatry. 2017;62:772-7.

Psychiatry. 2016;209:385-92.

Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT et al. Motivational interviewing for substance abuse. Cochrane Database Syst Rev. 2011;11:CD008063.

Smeerdijk M, Keet R, Dekker N et al. Motivational interviewing and interaction skills training for parents to change cannabis use in young adults with recent-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. Psychol Med. 2012;42:1627-36.

Smeerdijk M, Keet R, van Raaij B et al. Motivational interviewing and interaction skills training for parents of young adults with recent-onset schizophrenia and co-occurring cannabis use: 15-month follow-up. Psychol Med. 2015;45:2839-48.

[Sommer IE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sommer%20IE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21422107), [Begemann MJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Begemann%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21422107), [Temmerman A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Temmerman%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21422107) et al. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. [Schizophr Bull.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422107) 2012*a*;38:1003-11.

Sommer IE, de Witte L, Begemann M et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2012*b*;73:414-9.

Souza JS, Kayo M, Tassell I et al. Efﬁcacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. CNS Spectr. 2013;18:82-9.

Spagna A, Dong Y, Mackie MA et al. Clozapine improves the orienting of attention in schizophrenia. Schizophr Res. 2015;168:285-91.

Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N et al. Efﬁcacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. J Psychiatr Res. 2015;62:38-47

Takeuchi H, Thivanavadivel S, Fervaha G et al. Neurocognitive Benefits of Second-Generation Antipsychotics Versus Placebo: Insufficient Evidence Based on a Systematic Review. J Clin Psychopharmacol. 2017;37:274-6.

Terevnikov V, Joffe G, Stenberg JH. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18:pyv049.

Thien K, Bowtell M, Eaton S et al. Clozapine Use in Early Psychosis. Schizophr Res. 2018;199:374-79.

Thien K, O’Donoghue B. Delays and Barriers to the Commencement of Clozapine in Eligible People With a Psychotic Disorder: A Literature Review. Early Interv Psychiatry. 2019;13:18-23.

Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2009;109:10-4.

[Tseng PT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tseng%20PT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26812906), [Chen YW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20YW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26812906), [Lin PY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20PY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26812906) et al.Significant treatment effect of adjunct music therapy to standard treatment on the positive, negative, and mood symptoms of schizophrenic patients: a meta-analysis. [BMC Psychiatry.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26812906) 2016;16:150.

Veerman SRT, Schulte PFJ, Begemann MJ et al. Non-glutamatergic clozapine augmentation strategies: a review and meta-analysis. Pharmacopsychiatry. 2014*b*;47:231-8.

Veerman SRT, Schulte PFJ, Begemann MJ et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. Pharmacopsychiatry. 2014*a*;47:185-94.

[Veerman SRT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Veerman%20SRT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28776162), [Schulte PFJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schulte%20PFJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28776162), [de Haan L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Haan%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28776162). Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. [Drugs.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28776162) 2017*a*;77:1423-1459

Veerman SRT, Schulte PFJ, Deijen JB et al. Adjunctive memantine in clozapine-treated refractory schizophrenia: an open-label 1-year extension study. Psychol Med. 2017*b*;47:363-75.

Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD et al. Memantine augmentation in clozapine refractory schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. Psychol Med. 2016;46:1909-21.

[Velthorst E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Velthorst%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993642), [Koeter M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koeter%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993642), [van der Gaag M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Gaag%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993642) et al. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. Psychol Med. 2015;45:453-65.

Wang G, Zheng W, Li XB et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychiatr Res. 2018;105:23-32.

Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. Mol Psychiatry. 2015;20:685-94.

Weiner DM, Burstein ES, Nash N et al. 5-hydroxytryptamine2A receptor inverse agonists as antipsychotics. J Pharmacol Exp Ther. 2001;299:268-76.

Williams-Brown MY, Salih SM, Xu X et al. The effect of tamoxifen and raloxifene on estrogen metabolism and endometrial cancer risk. [J Steroid Biochem Mol Biol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600284) 2011;126:78-86.

[Williams DR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Williams%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27825069), [Bürkner PC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=B%C3%BCrkner%20PC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27825069). Effects of intranasal oxytocin on symptoms of schizophrenia: A multivariate Bayesian meta-analysis. [Psychoneuroendocrinology.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825069) 2017;75:141-51.

[Wykes T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wykes%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17962231), [Steel C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Steel%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17962231), [Everitt B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Everitt%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17962231), [Tarrier N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tarrier%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17962231). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models and methodological rigor. Schizophr Bull. 2008;34:523-37.

[Zeng X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zeng%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25594108), [Zhang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25594108), [Kwong JS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kwong%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25594108) et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. [J Evid Based Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25594108) 2015;8:2-10.

[Zhang JP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23199972), [Gallego JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gallego%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23199972), [Robinson DG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Robinson%20DG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23199972) et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. [Int J Neuropsychopharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199972) 2013;16:1205-18.

[Zheng W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zheng%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28445800" \t "_blank), [Cai DB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cai%20DB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28445800), [Yang XH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20XH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28445800) et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. [J Psychiatr Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445800) 2017*b*;92:139-46.

# [Zheng W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zheng%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28528597), [Li XH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20XH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28528597), [Yang XH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20XH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28528597)et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. [Psychol Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adjunctive+memantine+for+schizophrenia%3A+a+meta-analysis+of+randomized%2C+double-blind%2C+placebo-controlled+trials) 2018;48:72-81.

Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Psychiatr Scand. 2016*a*;134:385-98.

Zheng W, Xiang YT, Yang XH et al. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychiatry. 2017*a*;78:e498-505.

Zheng W, Zheng YJ, Li XB et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole in Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychopharmacol. 2016*b*;36:628-36.

Zheng W, Zhu XM, Zhang QE et al. Adjunctive memantine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. Schizophr Res. 2019;209:12-21.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 1A.** Meta-analytische vergelijkingen van de werkzaamheid van klassieke antipsychotica en atypische antipsychotica versus placebo voor verbetering van negatieve symptomen bij adolescenten. | **AMSTAR** | 6 | 7 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; II, secondaire; I/II, geen primair/secondair onderscheid; NS, niet-significant.†significant superieur t.o.v. placebo behalve paliperidon, quetiapine en ziprasidone. |
| **Sponsor**  | geen | onafhankelijk |
| **SA** | + | + |
| **I2 (%)** | **mild tot matig** | **+** |
| ***P*** | NS NSNSNSNSNSNSNSNS |  |
| **SMD** | ♦ 1.37 3.42 3.42 2.91 1.01 1.20 2.87 0.38 | **†** |
| ***n*** | 1417 | 2158 |
| ***k*** | 11 | 12  |
| **Medicatie** | antipsychotica aripiprazol haloperidol molindone olanzapine paliperidon quetiapine risperidon ziprasidone | anitpsychoticaaripiprazol asenapine paliperidon risperidon quetiapine olanzapine molindone ziprasidone |
| **Specificatie studie populatie** **en NSS** | gemiddelde leeftijd 15 heterogeen I/II NSS | leeftijd 8–19acute episodesII NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie met vroeg begin | schizofrenie met vroeg begin |
| **Onderzoek** | Harvey e.a. 2016  | Pagsberg e.a. 2017  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 1B.** Meta-analytische vergelijkingen van de werkzaamheid van klassieke antipsychotica en atypische antipsychotica versus placebo voor verbetering van negatieve symptomen bij volwassenen. | **AMSTAR** | 8 | 10 | 7 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; II, secondaire; I/II, geen primair/secondair onderscheid; NS, niet-significant; S, statistisch significant. |
| **Sponsor**  | geen | onafhankelijk | onafhankelijk |
| **SA** | + | + |  |
| **I2 (%)** | **+** | **85****90** | zeer laag tot matig |
| ***P*** | **<0.0001** | **<0.001**0.069 | **S****S****S****S****S****S** |
| **SMD** | **0.39** | **0.58** 0.53 | **0.62****0.50****0.45****0.54****0.37****0.42−0.10** |
| ***n*** | 5403 |  | 32015 |
| ***k*** | 36 | 3810 | 132 |
| **Medicatie** | amisulpride aripiprazol clozapine olanzapine quetiapine risperidon sertindol ziprasidone zotepine | atypische antipsychotica klassieke antipsychotica | clozapineamisulprideolanzapinezotepinerisperidon16 andere antipsychotica  |
| **Specificatie studie populatie** **en NSS** | acute episode met overheersende positieve symptomen°II NSS | heterogeenI/II NSS | acute episodeI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie-spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis |
| **Onderzoek** | Leucht e.a. 2009*a*  | Fusar-Poli e.a. 2015  | Huhn e.a. 2019 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 2.** Meta-analytische vergelijkingen van de werkzaamheid van atypische antipsychotica versus klassieke antipsychotica voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 6 | 5 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid; II, secondaire. |
| **Sponsor** | geen | onafhankelijk |
| **SA** | + | + |
| **I2 (%)** | **+** | **86** |
| ***P*** | **<0.0001****0.0001<0.0001<0.0001**0.0680.079 0.384 0.0500.928 | **<0.01** |
| **Hedges’ g** | **0.32 0.27 0.27 0.13**0.110.090.090.230.00 | **0.16** |
| ***n*** | 4187929 1603 3455 1198 2049 691 450 1926 | 1932 |
| ***k*** | 24 10 17 30 4 5 3 4 10 | 11 |
| **Controle** | klassieke antipsychotica | klassieke antipsychotica haloperidol molindone zuclopenthixol chlorpromazine |
| **Medicatie** | olanzapine amisulpride clozapine risperidon sertindole aripiprazol ziprasidone zotepine quetiapine | atypische antipsychotica olanzapine risperidon clozapine amisulpride quetiapine ziprasidone |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | heterogeen I/II NSS | heterogeenII NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | eerste psychose  |
| **Studie** | Leucht e.a. 2009*b*  | Zhang e.a. 2013 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 3.** Meta-analytische vergelijkingen van de werkzaamheid van antipsychotica binnen een klasse voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 5 | 9 | TRS, therapieresistente schizofrenie; NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; II, secondaire; I/II, geen primair/secundair onderscheid; NS, niet-significant. •WMD, gewogen gemiddeld verschil; ♠ SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil.**\*** significant, maar niet specifiek vermeld.  |
| **Sponsor** | onafhankelijk | onafhankelijk |
| **SA** | + | + |
| **Heterogeniteit** | **+** | **τ2=0.08** |
| ***P*** | **<0.001** | **\*****\*****\*****\*****\*****\*****\*****\***NS NSNS |
| **WMD****SMD** | **2.2•** | **0.14♠ 0.24♠ 0.24♠ 0.26♠ 0.44♠ 0.26♠ 0.44♠** 0.03♠ -0.02♠ 0.00♠ |
| ***n*** | 142 |  |
| ***k*** | 2 |  |
| **Controle** | clozapine | clozapine risperidon haloperidol chlorpromazine sertindole quetiapine fluphenazine ziprasidonechloorpromazine sertindole |
| **Medicatie** | quetiapine | olanzapineziprasidone |
| **Specificatie studie populatie****and NSS** | acute episodes met overheersende positieve symptomen II NSS | TRSI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Onderzoek** | Leucht e.a. 2009*c*  | Samara e.a. 2016  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 4.** Meta-analyse van dubelleblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van amisulpride voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 5 | 5 | 8 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; II, secondaire; I, primaire; S, statistisch significant.°olanzapine, quetiapine, risperidon en sertindol. |
| **Sponsor** | onafhankelijk | onafhankelijk | onafhankelijk |
| **SA** | + | + | + |
| **Heterogeniteit** | − | − | 46% |
| ***P*** | **<0.0001** | 0.44**<0.0001** | **S** |
| ***r*** | **0.14** | 0.08**0.26** | **0.47** |
| ***n*** | 1563 | 130624 | 590 |
| ***k*** | 5 | 34 | 4 |
| **Controle** | antipsychotica° | antipsychotica°placebo | placebo |
| **Medicatie** | amisulpride(200–1200 mg) | amisulpride (50–300 mg) | amisulpride(50-300 mg) |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | acute episode met overheersend positieve symptomen II NNS | overheersende NSSI NSS | overheersende NNSI NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Onderzoek** | Leucht e.a. 2002 | Leucht e.a. 2002 | Krause e.a. 2019 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 5.** Cochrane reviews die de werkzaamheid van clozapine met andere antipsychotica vergelijken voor de verbetering van negatieve symptomen. | **AMSTAR** | 11 | 11 | 11 | TRS, therapieresistente schizofrenie; NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid; NS, niet-significant; NVT, niet van toepassing.•WMD, gewogen gemiddeld verschil; ♠ SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil. \* significant, maar niet specifiek vermeld.  |
| **Sponsor** | geen | geen | geen |
| **SA** | + | + | + |
| **Heterogeniteit** | **I2=69%** | I2 =0% **I2 =61%** | NVT |
| ***P*** | **\*** | NS NS | NS |
| **WMD SMD** | **7.21•** | 0.78♠ 0.13♠ | 0.80♠ |
| ***n*** | 196 | 592562 | 60 |
| ***k*** | 6 | 65 | 1 |
| **Controle** | klassieke antipsychotica | olanzapine risperidon | clozapine + quetiapine |
| **Medicatie** | clozapine | clozapine | clozapine + ziprasidone |
| **Specificatie studie populatie en NSS**  | grotendeels TRSI/II NSS | grotendeels TRSI/II NSS | TRSI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis leeftijd ≥18 |
| **Onderzoek** | Essali e.a. 2009 | Asenjo e.a. 2010 | Barber e.a. 2017  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 6.**  Meta-analytische vergelijkingen van de werkzaamheid van clozapine versus andere antipsychotica voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 5 | 5 | 8 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; TRS, therapieresistente schizofrenie; I/II, geen primair/secundair onderscheid; NS, niet-significant.**\*** statistisch significant, maar niet specifiek vermeld. °chloorpromazine, haloperidol, olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone. |
| **Sponsor** | onafhankelijk | onafhankelijk | onafhankelijk |
| **SA** | + | + | + |
| **Heterogeniteit** |  − |  I2 =6% **I2 =64%** | **=0.08**  |
| ***P*** | **\*** | **\*** NS | **\***NSNSNSNSNSNSNSNS |
| **SMD** | **0.50** |  **0.25**  0.11 | **-0.14** -0.10 -o.10 -0.15 -0.34 -0.12 -0.12 -0.29  |
| ***n*** | 677 |  |  |
| ***k*** | 7 | 115 6 |  |
| **Controle** | olanzapine | klassieke en atypische antipsychotica° kortetermijn behandeling langetermijn behandeling  | olanzapine risperidon haloperidol ziprasidone flufenazine quetiapine chlorpromazine sertindol |
| **Medicatie** | clozapine | clozapine | clozapine |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | 96% schizofrenieI/II NSS | geen specificatieI/II NSS | geen specificatieI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | TRS leeftijd ≥18 | TRS | TRS |
| **Onderzoek** | Souza e.a. 2013 | Siskind e.a. 2016 | Samara e.a. 2016 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 7.** Meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van additietherapie met serotonerge medicatie vergeleken met placebo of geen behandeling voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 5 |  |  |  | 10 | 6 |  | 6 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid; I, primaire.**\*** significant, maar niet specifiek vermeld.  |
| **Sponsor** | onafhankelijk |  |  |  | onafhankelijk | onafhankelijk |  | geen |
| **SA** | + |  |  |  | + | + |  | + |
| **Heterogeniteit** | ***+*** |  |  |  | **I2 =56.3%** |  | I2 =67.6% | **+** |
| ***P*** | \* | \* | \* | \* | **0.001** | **<0.0001** | **0.002** | **0.002** |
| **SMD** | **0.48** | **0.83** | **0.70** | **0.42** | **0.35** | **0.30** | **0.58** | **1.10** |
| ***n*** | 819 | 73 | 72 | 136 |  | 1905 | 406 | 261 |
| ***k*** | 23 | 2 | 2 | 4 | 26 | 48 | 10 | 5 |
| **Controle** | placebo | placebo | placebo | placebo | placebo | placebogeen behandeling | placebogeen behandeling | placebo |
| **Medicatie** | antidepressiva SSRIs ritanserin trazodon mirtazapine mianserine reboxetine | ritanserin (12 mg) | trazodon (50–200 mg) | fluoxetine (20–50 mg) | antidepressiva | antidepressiva | antidepressiva | 5-HT3R-ANTs tropisetron ondansetron granisetron |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | ernst negatieve symptomen gelijk aan ernst positieve symptomen I/II NSS | ernst negatieve symptomen gelijk aan ernst positieve symptomen I/II NSS | ernst negatieve symptomen gelijk aan ernst positieve symptomen I/II NSS | ernst negatieve symptomen gelijk aan ernst positieve symptomen I/II NSS | leeftijd ≥18 heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | overheersende negatieve symptomen I NSS | klinische en ambulante patiënten I/II NSS |
| **Inclusie criteria** | chronische schizofrenie | chronische schizofrenie | chronische schizofrenie | chronische schizofrenie | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie met klinische stabiliteit |
| **Studie** | Singh e.a. 2010*a*  | Singh e.a. 2010*a* Subanalyse  | Singh e.a. 2010*a* Subanalyse | Singh e.a. 2010*a*  Subanalyse  | Fusar-Poli e.a. 2015 | Helfer e.a. 2016 | Helfer e.a. 2016 Subanalyse | Kishi e.a. 2014*a*  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 8.** Meta-analyses van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van alfa-2 receptor antagonisten en noradrenaline reuptake inhibitoren als additietherapie voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 2 | 8 |  |  | 8 |  |  | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid; II, secundaire. \* significant, maar niet specifiek vermeld. |
| **Sponsor** | geen | geen |  |  | geen |  |  |
| **SA** | − | + |  |  | + |  |  |
| **Heterogeniteit** | **Q=37.4** | **I2=72%** | **I2=71%** | I2=0% | I2=0% | **I2=17%** | I2=0% |
| ***P*** | **\*** | **0.001** | **0.0001** | 0.54 | 0.89 | 0.97 | 0.89 |
| **SMD** | **0.84** | **0.88** | **1.25** | 0.15 | 0.02 | 0.01 | 0.02 |
| ***n*** | 244 | 240 | 172 | 68 | 218 | 73 | 145 |
| ***k*** | 8 | 9 | 6 | 3 | 7 | 3 | 4 |
| **Medicatie** | mirtazapine (30 mg) mianserine (15–30 mg) | alfa-2 receptor antagonisten | mirtazapine (15–30 mg) | mianserine (15–60 mg) | NRIs | atomoxetine | reboxetine |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | niet gespecificeerd I/II NSS | voornamelijk klinische patiënten II NSS | voornamelijk klinische patiënten II NSS | voornamelijk ambulante patiënten I/II NSS | voornamelijk ambulante patiënten I/II NSS | voornamelijk ambulante patiënten I/II NSS | voornamelijk ambulante patiënten I/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie |
| **Studie** | Hecht & Landy, 2012  | Kishi & Iwata, 2014*b*  | Kishi & Iwata, 2014*b* Subanalyse  | Kishi & Iwata, 2014*b* Subanalyse  | Kishi e.a. 2013*a* | Kishi e.a. 2013*a* Subanalyse  | Kishi e.a. 2013*a*  Subanalyse  |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 9.** Meta-analyse van de werkzaamheid van additie van antipsychotica versus monotherapie voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 7 |  |  |  | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid. °1 RCT met clozapine en 7 RCTs in combinatie met andere atypische antipsychotica.♥hoge kwaliteit studies. |
| **Sponsor** | onafhankelijk |  |  |  |
| **SA** | + |  |  |  |
| **I2 (%)** | **+** | **+** | **+** | − |
| ***P*** | **0.003** | 0.055 | **0.036** | **0.043** |
| **SMD** | **0.38** | 0.36 | **0.41** | **0.28** |
| ***n*** | 931 | 399 | 532 | 355 |
| ***k*** | 18 | 10 | 8° | 4♥ |
| **Medicatie** | antipsychotica augmentatie | twee D2 antagonisten | aripiprazol | aripiprazol |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | voornamelijk klinische patiënten I/II NSS | niet gespecificeerd I/II NSS | niet gespecificeerd I/II NSS | niet gespecificeerdI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie |
| **Studie** | Galling e.a. 2017  | Galling e.a. 2017 Subanalyse | Galling e.a. 2017 Subanalyse  | Galling e.a. 2017 Subanalyse  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 10.** Meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van additietherapie met dopamine antagonisten voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 5 |  |  | 9 | 10 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; TRS, therapieresistente schizofrenie; I I/II, geen primair/secondair onderscheid. °zowel placebogecontroleerde als open-label onderzoeken.  |
| **Sponsor** | geen |  |  | geen | geen |
| **SA** | + |  |  | + | + |
| **I2 (%)** | **30** | **47** | **46** | 54 | **91** |
| ***P*** | **0.023** | 0.356 | 0.069 | 0.08 | **<0.00001** |
| **SMD** | **0.25** | 0.19 | 0.34 | 0.36 | **0.61** |
| ***n*** | 571 | 188 | 297 | 297 | 2294 |
| ***k*** | 10 | 4 | 3 | 3 | 30° |
| **Controle** | clozapine | clozapine | clozapine | clozapine | clozapine non-clozapine antipsychotica |
| **Medicatie** | haloperidol sulpiride sertindol aripiprazol risperidon | risperidon (3–6 mg) | aripiprazol (15–30 mg) | aripiprazol (15–30 mg) | aripiprazol |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | TRSI/II NSS | TRSI/II NSS | TRSI/II NSS | heterogeenI/II NSS | voornamelijk chronische klinische patiënten 68% I/II NSS  |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie-spectrumstoornis |
| **Studie** | Veerman e.a. 2014*b*  | Veerman e.a. 2014*b* Subanalyse  | Veerman e.a. 2014*b*  Subanalyse | [Srisurapanont](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Srisurapanont%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25619176) e.a. 2015  | Zheng e.a. 2016*b*  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 11.** Meta-analyses van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van toegevoegde topiramaat voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 5 | 5 | 6 | 9 | 9 |  |  | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; TRS, therapieresistente schizofreie; II, secondaire; I I/II, geen primair/secondair onderscheid I/II, NS, niet-significant.♣Hedges’g; ♠SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil.°vergelijking placebo of alleen antipsychotica.  |
| **Sponsor** | onafhankelijk | geen | onafhankelijk | geen | geen |  |  |
| **SA** | − | − | + | + | + |  |  |
| **I2 (%)** | **71%** | **81%** | **64%** | **67%** | **54%** | **62%** | **56%** |
| ***P*** | NS | 0.32 | **0.02** | **0.01** | **<0.0001** | **0.04** | **0.002** |
| **Hedges’ g SMD**  | 0.66♣ | 0.400♣ | **0.62♠** | **0.47♠** | **0.58♠** | **0.47♠** | **0.70♠** |
| ***n*** | 89 | 152 | 190 | 423 | 436 | 223 | 213 |
| ***k*** | 3 | 4 | 4 | 8 | 8 | 4 | 4 |
| **Studie medicatie** | topiramaat | topiramaat(200–300 mg) | topiramaat(50–300 mg) | topiramaat (50–400 mg) | topiramaat (50-300 mg, gemiddelde dosis165 mg) | topiramaat | topiramaat |
| **Comedicatie** | clozapine | clozapine | clozapine (3 studies)°olanzapine (1 studie) | clozapine (2 studies)non-clozapine antipsychotica (6 studies) | clozapine en non-clozapine antipsychotica | non-clozapine antipsychotica | clozapine |
| **Specificatie studie populatie** **en NSS** | TRSklinische patiënten acute episodesII NSS | TRSklinische patiënten acute episodesII NSS | TRSvoornamelijk klinische patiëntenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | voornamelijk klinische patiënten I/II NSS | voornamelijk klinische patiënten I/II NSS | voornamelijk klinische patiënten I/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Studie** | Sommer e.a. 2012*a* | Veerman e.a. 2014*b* | Correll e.a. 2016 | Okuyama e.a. 2016 | Zheng e.a. 2016a | Zheng e.a. 2016*a* Subanalyse | Zheng e.a. 2016a Subanalyse |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 12.** Meta-analyses van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van toegevoegde amantadine en memantine voor verbetering van negatieve symptomen. | **AMSTAR** | 7 | 10 | 10 | 10 |  | 10 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid. |
| **Sponsor** | onafhankelijk | geen | geen | geen |  | geen |
| **SA** | + | + | + | + |  | + |
| **I2 (%)** | **87** | 88 |  | 77 | 90 | 74 |
| ***P*** | 0.05 | **0.006** | **0.05** | **0.009** | 0.08 | **0.0003** |
| **SMD** | 0.87 | **0.96** | **0.56** | **0.63** | 1.12  | **0.71** |
| ***n*** | 245 | 367 | 134 | 381 | 134 | 501 |
| ***k*** | 541 | 7 | 3 | 7 | 3 | 9 |
| **Studie medication** |  groep memantine amantadine | memantine | memantine | memantine | memantine | memantine |
| **Comedicatie** | clozapine non-clozapine antipsychotica  | clozapine non-clozapine antipsychotica | clozapine | clozapine non-clozapine antipsychotica | clozapine | clozapine non-clozapine antipsychotica |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | chronischI/II NSS | chronischTRSI/II NSS | chronischTRSI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie |
| **Studie** | Kishi & Iwata, 2013 Matsuda e.a. 2013  | Kishi e.a. 2017*a* | Siskind e.a. 2018 | Zheng e.a. 2018 | Zheng e.a. 2018 Subanalyse | Zheng e.a. 2019 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 13.** Meta-analyse van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van dopamine agonisten toegevoegd aan non-clozapine antipsychotica voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 9 |  | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid; NS, niet-significant.  |
| **Sponsor** | geen |  |
| **SA** | + |  |
| **I2 (%)** | 7 |  |
| ***P*** | **0.02** | NS |
| **SMD** | **0.26** | 0.17 |
| ***n*** | 322 | 276 |
| ***k*** | 6 4  2  | 5 32 |
| **Medicatie** | dopamine agonisten modafinil (50–250 mg)armodafinil (150–250 mg) | dopamine agonisten modafinil (50–250 mg) armodafinil (150–250 mg) |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | combinatie van acute episode en stabiel met medicatieI/II NSS | stabiele dosis van antipsychotica gedurende ≥4 wekenI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie |
| **Studie** | Andrade e.a. 2015  | Andrade e.a. 2015 Subanalyse  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 14.** Meta-analyse en Cochrane review van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van additietherapie met psychostimulantia voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 11 | 2 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid; I, primaire; NS, niet-significant; NVT, niet van toepassing.**\*** significant, maar niet specifiek vermeld; = geen verandering.   |
| **Sponsor** | geen | farmaceutische industrie |
| **SA** | + | − |
| **I2(%)** | 31% | NVT |
| ***P*** | **\*** | NS |
| **MD** | **3** | = |
| ***n*** | 16 | 8 |
| ***k*** | 1 | 1 |
| **Medicatie** | amfetamine | methylfenidaat  |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | chronische klinische patiëntenI/II NSS | overheersende negatieve symptomen I NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Studie** | Nolte e.a. 2004 | Lindenmayer e.a. 2013*a* |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 15.** Meta-analyses van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van toegevoegde lamotrigine voor verbetering van negatieve symptomen. | **AMSTAR** | 4 | 5 | 5 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid; NS, niet-significant. |
| **Sponsor** | onafhankelijk | onafhankelijk | geen |
| **SA** | + | − | − |
| **I2 (%)** | **−** | **64** | 0 |
| ***P*** | **0.008** | NS | 0.065 |
| **SMD** | **0.43** | 0.41 | 0.35 |
| ***n*** | 161 | 143 | 101 |
| ***k*** | 5 | 5 | 4 |
| **Medicatie** | lamotrigine (100–400 mg) | lamotrigine (100–400 mg) | lamotrigine (100–400 mg) |
| **Comedicatie** | clozapine | clozapine | clozapine |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | TRS ambulante patiënten I/II NSS | TRS ambulante patiënten I/II NSS | TRSambulante patiënten I/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie |
| **Studie** | Tiihonen e.a. 2009  | Sommer e.a. 2012*a*  | Veerman e.a. 2014*a*  |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 16.** Meta-analyses van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van toegevoegde NMDA-receptor agonisten voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 6 |  |  | 5 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; TRS, therapieresistente schizofrenie; I I/II, geen primair/secondair onderscheid. ♠SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil; **♣**Hedges’g. |
| **Sponsor** | geen |  |  | geen |
| **SA** | + |  |  | − |
| **Heterogeniteit** | **QE=97.70** |  |  | I2 =0% |
| ***P*** | **0.01** | **0.00 0.01 0.04 0.03**0.050.380.72 0.76 | **0.00** 0.36 0.43 0.70 0.87 | 0.77 |
| **SMD Hedges’g** | **0.27♠** | **0.54♠ 0.45♠**   **0.39♠ 0.81♠** 0.60♠ 0.17♠ 0.04♠ 0.05♠ | **1.83♠** 0.47♠ 0.36♠ 0.11♠ 0.07♠ | 0.07♣ |
| ***n*** | 1413 | 183140112 31219105326 135 | 3418204920 | 57 |
| ***k*** | 32 | 41 31519 1 | 11121 | 3 |
| **Medicatie** | NMDA receptor agonisten | D-serine N-acetylcysteine sarcosine D-alanine glycine ampakine CX516 D-cycloserine memantine | D-cycloserine ampakine CX516 D-serine glycine sarcosine | glycine  |
| **Reguliere medicatie** | antipsychotica | non-clozapine antipsychotica | clozapine | clozapine |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | TRSI/II NSS | TRSI/II NSS | TRSI/II NSS | TRSI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie |
| **Studie** | Singh & Singh, 2011 | Singh & Singh, 2011 Subanalyse | Singh & Singh, 2011 Subanalysie | Veerman e.a. 2014*b*  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 17.** Meta-analyse en Cochrane review van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van cholinesterase remmers als additietherapie voor verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 4 | 11 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid. ♠ SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil; ΔMD, gemiddeld verschil; \* significant, maar niet specifiek vermeld.  |
| **Sponsor** | ­­­­geen | geen |
| **SA** | − | + |
| **I2 (%)** | **+** | 0 |
| ***P*** | 0.499 | \* |
| **SMD MD** | 0.17♠ | **1.69Δ** |
| ***n*** | 377 | 31 |
| ***k*** | 8 | 2 |
| **Medicatie** | donepezil rivastigmine galantamine | rivastigmine donepezil  |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | heterogeenI/II NSS | klinische en ambulante patiënten I/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofreniespectrum- stoornis | schizofreniespectrum- stoornis |
| **Studie** | Ribeiz e.a. 2010  | Singh e.a. 2012  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 18.** Meta-analyses van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van ontstekingsremmende medicatie als additietherapie voor verbetering van negatieve symptomen. | **AMSTAR** | 4 | 8 | 8 |  | 8 |  |  | 10 | 10 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; VIP, vroege eerste psychose; I/II, geen primair/secundair onderscheid; II, secundaire.  |
| **Sponsor** | geen | onafhankelijk | onafhankelijk |  | geen |  |  | geen | geen |
| **SA** | − | + | + |  | + |  |  | + | + |
| **I2 (%)** | 0 | **2.4** | **36** | 0 | **66** | **49** | 0 | **75** | **77** |
| ***P*** | **0.03** | 0.72 | 0.35 | **0.02** | **0.0002** | **<0.00001** | **0.004** | **0.009** | **0.003** |
| **SMD** | **0.26** | 0.026 | 0.12 | **0.32** | **0.86** | **1.36** | **0.49** | **0.75** | **0.50** |
| ***n*** | 264 | 774 | 513 | 180 | 267 | 119 | 148 | 442 | 896 |
| ***k*** | 514 | 8 | 6 | 3 | 5 | 2 | 3 | 5 | 10 |
| **Medicatie** | groep acetylsalicylzuur (1000 mg) celecobix (400 mg) | groep acetylsalicylzuur (1000 mg) celecoxib (400 mg) | celecobix (400 mg) | celecobix (400 mg) | minocycline (50–200 mg) | minocycline | minocycline | acetylsalicylzuur(600–3600 mg) | minocycline(100–300 mg) |
| **Comedicatie** | atypische antipsychotica | atypische antipsychotica | atypische antipsychotica | atypische antipsychotica | antipsychotica | risperidon  | andere antipsychotica dan risperidon | antipsychotica | antipsychotica |
| **Studie populatie en NSS** | niet gespecificeerd I/II NSS | voornamelijk acute episode met matige negatieve symptomen II NSS  |  chronisch met acute exacerbatie  VIPII NSS | VIPII NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie | schizofrenie | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis |
| **Studie** | Sommer e.a. 2012*b* | Nitta e.a. 2013 | Zheng e.a. 2017*b* | Zheng e.a. 2017*b* Subanalyse | Oya e.a. 2014  | Oya e.a. 2014 Subanalyse | Oya e.a. 2014 Subanalyse | Çakici e.a. 2019 | Çakici e.a. 2019 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 19.** Meta-analyses van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van extract van ginkgo biloba als additietherapie voor verbetering van negatieve symptomen. | **AMSTAR** | 6 | 8 | 8 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; TRS, therapieresistente schizofrenie; I/II, geen primair/secundair onderscheid; I, primaire. •2 dubbelblinde RCTs, 2 enkelblinde RCTs en 1 open-label studie. **°**2 dubbelblinde RCTs en 1 enkelblinde RCT.  |
| **Sponsor** | geen | geen | onafhankelijk |
| **SA** | + | + | + |
| **Heterogeniteit** | **Q=15.11** | **I2 =97%** | I2 =0% |
| ***P*** | **0.01** | 0.148 | **<0.01** |
| **SMD** | **0.5** | 2.09 | **0.44** |
| ***n*** | 828 |  | 1033 |
| ***k*** | 6• | 3° | 8 |
| **Medicatie** | extract van ginkgo biloba (120–360 mg) | extract van ginkgo biloba (120–360 mg) | extract van ginkgo biloba (240–360 mg) |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | chronische schizofrenieTRSI/II NSS  | chronische schizofrenie I/II NSS | voornamelijk persisterende negatieve symptomen I NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie | chronische schizofrenie  |
| **Studie** | Singh e.a. 2010*b*  | Brondino e.a. 2013  | Chen e.a. 2015  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 20.** Meta-analyses en een Cochrane review van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van geslachtshormonen en oxytocine als additietherapie voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 6 |  |  | 11 | 6 | 8 | 8 | 10 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I I/II, geen primair/secondair onderscheid; I, primaire; II, secundaire; SERM, selectieve oestrogeen receptor modulator; DHEA, dehydroepiandrosteron; NS, niet-significant; NVT, niet van toepassing. ♣Hedges’ g; ΔES, effect grootte; ♠SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil; ΔWMD,gewogen gemiddeld verschil. = standardized mean change with raw score standardization  |
| **Sponsor** | geen |  |  | geen | geen | geen | geen | geen |
| **SA** | − |  |  | + | + | + | + | + |
| **Heterogeniteit** | **I2=43%** | **I2=60%** | I2=0% | NA | **I2=86%** | **I2=55%** | **τ2=0.20** | **I2=84%** |
| ***P*** | **0.001** | **0.011** | **0.030** | NS | **<0.01** | 0.12 | 0.848 | **0.006** |
| **SMD Hedges’ g** **WMD**  | **0.35♣** | **0.39♣** | **0.38♣** | 2.30Δ | **0.47♠** | 0.34♠ | 0.02♠ | **0.45** |
| ***n*** | 1149 | 462 | 114 | 55 | 105 | 214 | 238 | 683 |
| ***k*** | 24 | 6 | 3 | 1 | 4 | 7 | 8 | 11 |
| **Medicatie** | oestrogeen SERMs pregnenolon DHEA testosteron oxytocine | oestrogeen (0.05–0.2 mg / 0.625–2 mg) | raloxifeen(60–120 mg) | DHEA (100 mg)  | oxytocine (24-40 IU) | oxytocine (40-80 IU) | oxytocine (24–80 IU) | oestrogeen |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | heterogeen vrouwen mannen I/II NSS | heterogeen premenopausale vrouwenI/II NSS | heterogeen postmenopausale vrouwen I/II NSS | chronische fase overheersende negatieve symptomen I NSS | niet gespecificeerd I/II NSS | Voornamelijk overheersende positieve symptomen II NSS | voornamelijk overheersende negatieve symptomen I/II NSS | heterogeen |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie-spectrumstoornis |
| **Studie** | Heringa e.a. 2015  | Heringa e.a. 2015 Subanalyse | Heringa e.a. 2015Subanalyse | Elias & Kumar, 2007  | Gumley e.a. 2014  | Oya e.a. 2016  | Williams e.a. 2017  | Çakici e.a. 2019 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 21A.** Meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van fysieke inspanning en danstherapie voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 7 | 8 | 8 |  | 10 |  |  | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II,geen primair/secundair onderscheid; NVT, niet van toepassing. ♦niet specifiek vermeld voor negatieve symptomen. ♠SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil; ΔMD, gemiddeld verschil; ♣Hedges’ g. |
| **Sponsor** | onafhankelijk | geen | geen |  | geen |  |  |
| **SA** | + | + | + |  | + |  |  |
| **I2 (%)** | ♦ | 0 | **60** |  | **45** | **33** | 65 |
| ***P*** | 0.40 | **0.01** | **<0.001** | **0.013** | **0.01** | **0.006** | 0.5 |
|  **MD SMD Hedges’ g**  | 0.54♠ | **0.44♠** | **0.49♣** | **0.42♣** | **0.24** | **0.31** | 0.12 |
| ***n*** | 102 | 140 | 854 | 320 | 953 | 508 | 445 |
| ***k*** | 2 | 5 | 18 | 8 | 17 | 12 | 5 |
| **Controle** | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling |
| **Behandeling** | fysieke inspanning | 90 minuten matig tot krachtige fysieke inspanning per week | aerobe oefening anaerobe oefening yoga | aerobe oefening | aerobe oefeninganaerobe oefening | aerobe oefening | anaerobe oefening |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | klinische en ambulante patiënten I/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie-spectrumstoornis | schizofrenie-spectrumstoornis | schizofrenie-spectrumstoornis |
| **Studie** | Pearsall e.a. 2014  | Firth e.a. 2015  | Dauwan e.a. 2016  | Dauwan e.a. 2016 Subanalyse | Sabe e.a. 2020 | Sabe e.a. 2020Subanalyse | Sabe e.a. 2020Subanalyse |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 21B.** Een Cochrane review en meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van yoga voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 8 | 8 | 11 | 8 | 7 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II,geen primair/secundair onderscheid; NVT, niet van toepassing. **\*** significant, maar niet specifiek vermeld. ♠SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil; ΔMD, gemiddeld verschil; ♣Hedges’ g. |
| **Sponsor** | geen | geen | geen | geen | geen |
| **SA** | + | + | + | + | + |
| **I2 (%)** | **80** | **87** |  |  | **55** |
| ***P*** | 0.36 | 0.63 | **<0.00001** | **<0.001** | **\*** |
|  **MD SMD Hedges’ g**  | 0.59♠ | 0.28♠ | **1.13Δ** | **0.46♣** | **0.36♠** |
| ***n*** | 49 | 60 | 18 | 395 |  |
| ***k*** | 2 | 2 | 1 | 6 | 7 |
| **Controle** | reguliere behandeling | fysieke inspanning | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling |
| **Behandeling** | yoga | yoga | yoga | yoga | yoga |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | klinische en ambulante patiënten I/II NSS | klinische en ambulante patiënten I/II NSS | klinische patiëntenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie spectrum stoornis | schizofrenie spectrum stoornis | schizofrenie | schizofrenie spectrum stoornis | schizofrenie spectrum stoornis |
| **Studie** | Cramer e.a. 2013 | Cramer e.a. 2013 | Broderick e.a. 2015  | Dauwan e.a. 2016 Subanalyse | Lutgens e.a. 2017 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 22.** Cochrane reviews en meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van muziektherapie en creatieve therapie voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 11 |  |  | 8 | 7 |  | 11 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid. °9 RCTs en1 niet-gerandomiseerd onderzoek. **\*** significant, maar niet specifiek vermeld.  |
| **Sponsor** | geen |  |  | geen | geen |  | geen |
| **SA** | + |  | + | + | + |  | + |
| **I2 (%)** | 53 |  |  | **98** | **95** |  | **67****89** |
| ***P*** | **\*** | **\*** | **\*** | **<0.001** | **\*** | **\*** | **\*****\*** |
| **SMD** | **0.74** | **0.97** | **0.69** | **4.14** | **0.14** | **0.58** | **0.50****0.55** |
| ***n*** | 240 |  |  | 714 |  |  | 319177 |
| ***k*** | 4 | 2 | 2 | 10° | 7 | 3 | 53 |
| **Controle** | reguliere behandeling placebo behandeling geen behandeling |  |  | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling | reguliere behandeling |
| **Behandeling** | muziektherapie | hoge dosis muziektherapie | lage dosis muziektherapie | muziektherapie | creatieve therapie muziektherapie | muziektherapie | muziektherapie kortetermijnmiddellangetermijn |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | chronisch stabielI/II NSS | chronisch stabielI/II NSS | chronisch stabielI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS | heterogeenI/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis |  schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Studie** | Mössler e.a. 2011 | Mössler e.a. 2011 Subanalyse | Mössler e.a. 2011 Subanalyse | Tseng e.a. 2016  | Lutgens e.a. 2017 | Lutgens e.a. 2017 Subanalyse | Geretsegger e.a. 2017 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 23.** Meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 6 | 5 | 6 | 11 | 9 | 8 | 8 | 7 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid; I, primaire; CGT, cognitieve gedragstherapie; NS, niet-significant. ■9 RCTs high Clinical Trial Assessment Measure (CTAM) en 14 RCTs low CTAM; **°**5 blind RCTs and 2 non-blind RCTs; •well-designed, blind RCTs, at low risk of bias. **\*** significant, maar niet specifiek vermeld; ♦WMD, gewogen gemiddeld verschil; ♣Hedges’ g; ΔMD, gemiddeld verschil; ♠SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil.  |
| **Sponsor** | geen | onafhankelijk | onafhankelijk | geen | onafhankelijk | geen | geen | geen |
| **SA** | + | + | + | + | + | + | + | + |
| **Heterogeniteit** | **I2=118%** | Q=9.28 | **I2=23%** | **I2= 78%** I2=0% I2=0% | **I2= 48%** | **I2= 63%** |  | **I2= 74%** |
| ***P*** | **\*** | NS | **0.03** | NS NSNS | **0.03** | 0.130 | 0.225 | **\*** |
| **WMD Hedges’ g MD SMD**  | **0.44♦** | 0.02♣ | **0.20♣** | 0.25Δ 0.27Δ 0.43Δ | **0.13♣** | 0.093♣ | 0.16♣ | **0.34♠** |
| ***n*** | 126 8 |  | 452 |  238 239 380 |  |  |  |  |
| ***k*** | 23■ | 7° | 8• | 64 7 | 34 | 28 | 2 | 16 |
| **Controle** | reguliere behandeling controle | andere psychotherapie | reguliere behandeling andere psychotherapie | andere psychotherapie | reguliere behandeling andere psychotherapie | reguliere behandeling andere psychotherapie | reguliere behandeling andere psychotherapie | reguliere behandeling andere psychotherapie |
| **Behandeling** | CGT | CGT | CGT | CGT | CGT | CGT | CGT | CGT |
| **Specificatie studie populatie, NSS** **en analyse** | heterogeen I/II NSS na behandeling | heterogeen I/II NSS na behandeling | heterogeen I/II NSS follow-up | acute fase klinische patiëntenambulante patiënten I/II NSS  kortetermijn middellangetermijn langetermijn | heterogeen I/II NSS na behandeling | chronische fase NSS secondaire uitkomst I/II NSS na behandeling | chronische ambulante patiënten NSS primaire uitkomst I NSS na behandeling | heterogeen I/II NSS na behandeling |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Studie** | [Wykes](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wykes%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17962231) e.a. 2008 | Lynch e.a. 2010  | Sarin e.a. 2011 | Jones e.a. 2012 | Jauhar e.a. 2014 | Velthorst e.a. 2015 | Velthorst e.a. 2015 | Lutgens e.a. 2017 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 24.** Meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van cognitieve remedicatie therapie en neurocognitieve therapie voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 9 | 9 |  | 7 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid; CTAM, Clinical Trial Assessment Measure. **\*** significant, maar niet specifiek vermeld. ♣Hedges’ g; ♠SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil.  |
| **Sponsor** | geen |  |  | geen |
| **SA** | + | + |  | + |
| **Heterogeniteit** | I2 =0% | I2 =0% |  | **I2 =74%** |
| ***P*** | **<0.01** | **<0.01** | **\* \*** | **\*** |
| **Hedges’ g SMD** | **0.30♣** | **0.36♣** | **0.27♣ 0.40♣** | **0.15♠** |
| ***n*** | 2318 | 737 |  |  |
| ***k*** | 42 | 14 | 21 24 | 14 |
| **Controle** | reguliere behandeling actieve behandeling | reguliere behandeling actieve behandeling |  | reguliere behandeling actieve behandeling |
| **Behandeling** | cognitieve remediatie- therapie | cognitieve remediatie- therapie | cognitieve remediatie- therapie  | neurocognitieve therapie |
| **Specificatie studie populatie, NSS en analyse** | heterogeenI/II NSSna behandeling | heterogeen I/II NSS follow-up | CTAM<65 CTAM≥65I/II NSS | heterogeenI/II NSSna behandeling |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Studie** | Cella e.a. 2016  | Cella e.a. 2016 | Cella e.a. 2016 Subanalyse | Lutgens e.a. 2017  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 25.** Meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van andere psychologische en psychosociale interventies voor de verbetering van negatieve symptomen.  | **AMSTAR** | 10 | 4 | 4 | 7 | 7 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid; CTAM, Clinical Trial Assessment Measure; NS, niet-significant. °cognitieve gedragstherapie, cognitieve rehabilitatie en muziektherapie. ΔESw, gewogen effect grootte; ♣Hedges’ g; ♠SMD, gestandaardiseerde gemiddelde verschil. **\*** significant, maar niet specifiek vermeld.  |
| **Sponsor** | onafhankelijk | geen | geen | geen | geen |
| **SA** | + | + | + | + | + |
| **Heterogeniteit** | **I2 =58%** | Q=12 | I2 =0% | **I2 =86%** | **I2 =65%** |
| ***P*** | **<0.001** | **<0.01** | **<0.01** | **\*** | NS |
| **ESw Hedges’ g SMD** | **0.40** | **0.42Δ** | **0.56♣** | **0.44♠** | 0.19♠ |
| ***k*** | 27 | 11 | 3 | 13 | 3 |
| **Controle** | reguliere behandeling | reguliere behandeling placebo-aandacht | reguliere behandeling actieve behandeling wachtlijst | reguliere behandeling actieve behandeling wachtlijst | reguliere behandeling actieve behandeling  |
| **Behandeling** | psychologische interventies° | geïntegreerde psychologische therapie | mindfulness | vaardigheden training bezigheidstherapie cognitieve adaptatie therapie  | familie interventies |
| **Specificatie studie populatie, NSS en analyse** | leeftijd ≥18 heterogeenI/II NSSna behandeling | heterogeen I/II NSSna behandeling | heterogeen I/II NSS na behandeling | heterogeenI/II NSS na behandeling | heterogeenI/II NSSna behandeling |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis | schizofrenie- spectrum- stoornis |
| **Studie** | Fusar-Poli e.a. 2015  | Roder e.a. 2011  | Khoury e.a. 2013  | Lutgens e.a. 2017  | Lutgens e.a. 2017  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 26.** Meta-analyses van dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie vergeleken met schijnstimulatie voor de verbetering van negatieve symptomen. | **AMSTAR** | 3 | 5 | 5 | 10 | 7 | NSS, negatieve symptomen van schizofrenie; SA, sensitiviteit analyse; I/II, geen primair/secundair onderscheid; I, primaire; rTMS, repetitieve transcraniële magnetische stimulatie; NS, niet-significant.  |
| **Sponsor** | onafhankelijk | geen | onafhankelijk | geen | onafhankelijk |
| **SA** | + | − | − | + | + |
| **Heterogeniteit** | χ2=8.65 | **I2=46%** | **I2=51%** | **I2=74%** | **+** |
| ***P*** | 0.417 | **0.03** | **0.002** | 0.413 | NS |
| **SMD** | 0.27 | **0.43** | **0.53** | 0.23 | 0.41 |
| ***n*** |  | 213 |  |  |  |
| ***k*** | 5 | 9 | 13 | 8 | 7 |
| **Behandeling** | rTMS | rTMS | rTMS | rTMS | rTMS |
| **Specificatie studie populatie en NSS** | chronisch stabielI/II NSS | stabiel met medicatie (8 studies) zonder medicatie of medicatienaïef (1 studie)I/II NSS | voornamelijk overheersende negatieve symptomenI NSS | leeftijd ≥18 heterogeenI/II NSS | niet gespecificeerd I/II NSS |
| **Inclusie criteria** | schizofrenie | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie | schizofrenie- spectrumstoornis | schizofrenie |
| **Studie** | Freitas e.a. 2009  | Dlabac-de Lange e.a. 2010  | Shi e.a. 2013  | Fusar-Poli e.a. 2015  | He e.a. 2017  |