

# Medicamenteuze interventie bij negatieve symptomen bij patiënten met schizofrenie

V.C.R. JIAWAN, J. ARENDS, C.J. SLOOFF, H. KNEGTERING

**ACHTERGROND** Negatieve symptomen bij schizofrenie voorspellen een slechtere sociaal maatschappelijke uitkomst. De behandelmogelijkheden van negatieve symptomen zijn beperkt. Verschillende medicamenteuze additiestrategieën aan antipsychotica zijn onderzocht ter verbetering van deze symptomen.

**DOEL** Inventariseren van de farmaca die in additie tot antipsychotica zijn onderzocht op de mogelijke werkzaamheid ter behandeling van negatieve symptomen.

**METHODE** Een systematische review middels PubMed werd verricht van alle gerandomiseerde klinische onderzoeken en relevante meta-analyses, tot mei 2009.

**RESULTATEN** De farmacologische mechanismen die zijn onderzocht voor de behandeling van negatieve symptomen zijn: de modulatie van het glutamaatsysteem, het serotonerge, het histaminerge en het dopaminerge systeem en beïnvloeding middels antioxidanten en hormonen. Ondanks alle methodologische problemen lijkt modulatie van het glutamaatsysteem en de blokkade van serotonine(5-HT<sub>3/2A</sub>)-receptoren een beperkte verbetering van negatieve symptomen te kunnen geven. Van de onderzochte farmaca die mogelijk effectief zijn, is het therapeutisch effect bescheiden.

**CONCLUSIE** De onderzochte farmacologische additiestrategieën leiden nog niet tot aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk, maar geven wel richting aan verder onderzoek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)9, 627-637]

**TREFWOORDEN** medicatie, negatieve symptomen, schizofrenie

Veel mensen met schizofrenie of verwante psychose hebben naast positieve ook negatieve symptomen. Negatieve symptomen bestaan onder andere uit affectvervlakking, vertraging, initiatiefverlies, afgenomen spontane spraak en verarming in het denken met sociale terugtrekking (Ross e.a. 2006).

Negatieve symptomen voorspellen een slechtere sociale uitkomst (Buchanan e.a. 2005). Ze zijn meestal moeilijk behandelbaar; het effect van de eerste en de tweede generatie antipsychotica op negatieve symptomen is gering (Leucht e.a. 1999). Interventies, o.a. medicamenteus, voor de behan-

deling van negatieve symptomen zijn van groot klinisch belang. Er is een aantal medicamenteuze interventies onderzocht waarbij men farmaca aan antipsychotica heeft toegevoegd met als doel negatieve symptomen te verbeteren. Onderzochte farmacologische interventies grijpen onder andere aan op het glutaminerge, serotonerge, histaminerge of dopaminerge systeem in de hersenen (Duisterwinkel e.a. 2008). Ook is onderzocht of middels antioxidanten of hormonen negatieve symptomen kunnen verbeteren.

In dit artikel geven wij eerst een beknopt overzicht van de rationales achter farmacologische

behandelstrategieën gericht op het verbeteren van negatieve symptomen. Daarna geven wij in een systematische review een overzicht van klinische onderzoeken naar additiestrategieën ter verbetering van negatieve symptomen. In de discussie wordt ingegaan op wetenschappelijke en klinische implicaties van de bevindingen.

## Rationale

Over het ontstaan van schizofrenie en negatieve symptomen bestaan diverse theorieën, waaruit verschillende potentiële al dan niet farmacologische interventies voortvloeien.

Een theorie over het ontstaan van schizofrenie en negatieve symptomen gaat uit van een verstoorde functie van het glutamaatsysteem, met name de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor. Hierdoor zou via verminderde werking van het inhiberende gamma-aminoboterzuur-A (GABA)-systeem een hyperglutaminerige status ontstaan met een mogelijk neurotoxisch effect. De activiteit van de NMDA-receptor wordt o.a. gemoduleerd door endogeen glycine en D-serine (Javitt 2006). Verondersteld wordt dat NMDA-receptorcoagonisten (glycine, D-serine en partieel agonist D-cycloserine) de hypofunctie van de NMDA-receptor zouden kunnen verbeteren en daarmee de negatieve symptomen verminderen (Coyle e.a. 2002). Het aminozuur sarcosine (N-methylglycine) verhoogt de beschikbaarheid van glycine bij de NMDA-receptor door inhibitie van glycine-transport.

Een alternatieve theorie betreffende negatieve symptomen heeft het serotonerge systeem als focus. Verondersteld wordt dat een functieafname van prefrontale 5-hydroxytryptamine (5-HT oftewel serotonine) een rol speelt bij verminderd functioneren van de prefrontale cortex, gerelateerd aan negatieve symptomen (Breier 1995). Serotonine remt via 5-HT<sub>2</sub>-receptoren de dopaminevrijzetting in de prefrontale cortex. Gepostuleerd kan worden dat serotonine de dopaminevrijzetting remt via GABA-bevattende interneuronen (Loonen 2004). Door het blokkeren van de 5-HT<sub>2a</sub>-

receptoren ontremmen clozapine en andere moderne antipsychotica de dopaminerelease. Leucht e.a. (2009) vergeleken in een meta-analyse antipsychotica van de tweede generatie (alle 5HT<sub>2a</sub>-antagonisten) met die van de eerste generatie. Zij vonden daarbij dat clozapine, olanzapine en risperidon inderdaad een, zij het geringe, verbetering van negatieve symptomen geven.

Indirect sluit de serotoninehypothese van negatieve symptomen aan bij de dopaminehypothese van schizofrenie. In de dopaminehypothese gaat men uit van hyperactieve dopaminerge mesolimbische banen enerzijds en hypodopaminerge prefrontale banen anderzijds, waarbij de laatstgenoemde in verband gebracht worden met negatieve symptomen. Zoals eerder beschreven, moduleren serotonerge mechanismen de dopaminerge output in de frontale cortex.

Op basis van observaties in de gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) met clozapine, cyproheptadine en mirtazapine, alle 5-HT<sub>2a</sub>-receptorantagonisten met histaminereceptor blokkerende eigenschappen (zie verderop) veronderstelt men dat histamineblokkade zou kunnen bijdragen aan het verminderen van negatieve symptomen. Een goede farmacologische rationale kan echter niet in de literatuur worden gevonden.

Neurotoxiciteit van vrije radicalen zou volgens sommigen bijdragen aan progressieve schade aan de hersenen bij mensen met schizofrenie (Mahadik e.a. 2001). Antioxidanten zoals glutathionperoxidase beschermen tegen neurotoxiciteit. Buckman e.a. (1990) vonden een verband tussen hersenatrofie en een lage concentratie glutathionperoxidase in de bloedplaatjes bij patiënten met prominente negatieve symptomen. Antioxidanten (zoals preparaten van Ginkgo biloba en de glutathionprecursor N-acetylcysteïne) zouden een beschermende functie kunnen hebben tegen vrije radicalen.

Bij vrouwen is de gemiddelde leeftijd waarop schizofrenie begint hoger dan bij mannen en bij hen is de prognose ook beter, zich uitend in o.a. beter sociaal functioneren. Er wordt gesuggereerd dat onder andere oestrogenen een beschermende

rol spelen bij schizofrenie en mogelijk ook negatieve symptomen beïnvloeden (Halbreich & Kahn 2003; Riecher-Rössler 2002). Sommige geslachtshormonen hebben trofische effecten op de hersenen. Dehydro-epiandrosteron (DHEA), een precursor van androgene en oestrogene steroïden, reguleert neuronale activiteit (voornamelijk het GABA-systeem) door beïnvloeding van ionkanaalreceptoren (Strous 2005). Moduleren van geslachtshormonen zou een therapeutisch aangrijpingspunt kunnen vormen bij de behandeling van schizofrenie, in het bijzonder negatieve symptomen.

Hierna bespreken wij studies van farmacologische additiestrategieën, gebaseerd op een of meer van de genoemde rationales, waarbij geneesmiddelen werden toegevoegd aan antipsychotica met als doel het verminderen van negatieve symptomen.

## METHODE

In PubMed zochten wij naar literatuur tot mei 2009 met als zoektermen: 'negative symptoms', 'schizophrenia', 'treatment', 'SSRI's', 'atypical antipsychotics', 'antipsychotics', daarnaast werden kruisreferenties opgenomen. Alle dubbelblinde, gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken (RCT's) en enkele meta-analyses werden opgenomen in het review.

Bij de bespreking van de resultaten werden de gevonden medicamenten ingedeeld naar het belangrijkste veronderstelde werkingsmechanisme.

## RESULTATEN

De gevonden studies zijn samengevat in tabel 1. De kwaliteit van de studies (opzet, groepsgrootte, meetinstrumenten, behandelduur en ziekte-ernst, leeftijd en geslacht) en van de rapportage van de studieresultaten waren sterk wisselend. Veel farmaca die in additiestrategieën zijn gebruikt, beïnvloeden meerdere mechanismen in het brein, zoals histamine en serotonine. Om

didactische redenen worden de farmaca in tabel 1 gegroepeerd naar het veronderstelde belangrijkste mechanisme. De meeste onderzoeken gebruiken farmaca die geacht worden aan te grijpen op het glutaminerge (NMDA/GABA)-systeem en het serotonerge systeem. In mindere mate zijn hormonen, antioxidanten of stoffen die op andere mechanismen aangrijpen, onderzocht. Als primaire uitkomstmaat gebruiken de studies de subschaal voor negatieve symptomen van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)-subschaal voor negatieve symptomen (Kay e.a. 1987), de Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen 1989) of de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall 1988).

De studieduur wisselde sterk, van 3 tot 24 weken. De doseringen van de farmaca waarmee de additiestrategieën werden uitgevoerd, varieerden sterk, evenals de soorten antipsychotica (eerste, tweede generatie, clozapine) en de doseringen hiervan. Deze grote variabiliteit in de studies bemoeilijkt de vergelijkbaarheid en de interpretatie van de resultaten ervan. Niet alle studies rapporteren hun resultaten op een inzichtelijke manier. In tabel 1 is de meeste inzichtelijke uitkomstmaat weergegeven voor zover op basis van het artikel mogelijk was. De meeste gebruikte geneesmiddelen toegepast als additiestrategie zijn voor andere indicaties geregistreerd (off labelgebruik). Ginkgo biloba-preparaten, glycine, D-serine, D-cycloserine en sarcosine zijn niet geregistreerd voor klinisch gebruik in Nederland.

Partiële coagonisten van het NMDA-systeem (vooral glycine, D-serine en sarcosine) toonden het consistentst een verbetering van negatieve symptomen, in een meta-analyse een gemiddelde verbetering van ongeveer 4 punten op de subschaal voor negatieve symptomen van de PANSS (PANSS-N) (Tuominen e.a. 2005). Bij anticonvulsiva, die ook op het glutamaatsysteem werken, worden geen consistente gunstige bevindingen gerapporteerd. Alleen voor lamotrigine wordt een verbetering van positieve en negatieve symptomen gezien in additiestrategieën. De discussie is nog niet gesloten of dit ook klinisch betekenisvol

| TABEL 1 Studies gericht op additiestrategieën bij antipsychoticagebruik gericht op vermindering van negatieve symptomen bij schizofrenie en verwante psychosen |                                                                                                                                                                         |                |                           |                             |                                                 |                                                                                        |                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Onderzocht<br>farmacon                                                                                                                                         | Werkingsmechanisme<br>van het farmacon                                                                                                                                  | Type<br>studie | Aantal<br>deel-<br>nemers | Studie-<br>duur in<br>weken | Antipsychoticum                                 | Reductie negatieve symptomen van<br>onderzochte stof                                   | Eerste auteur<br>en jaar van<br>publicatie |
| Glutaminerg                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                         |                |                           |                             |                                                 |                                                                                        |                                            |
| D-cycloserine                                                                                                                                                  | Partiële coagonist                                                                                                                                                      | Meta-analyse   | 343                       | 4-12                        | Voornamelijk clozapine                          | 4 punten afname (PANSS-N)                                                              | Tuominen 2005                              |
| D-serine                                                                                                                                                       | NMDA-receptor                                                                                                                                                           |                |                           |                             |                                                 |                                                                                        |                                            |
| Glycine                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                         |                |                           |                             |                                                 |                                                                                        |                                            |
| D-cycloserine                                                                                                                                                  | Partiële coagonist<br>NMDA-receptor                                                                                                                                     | RCT            | 38                        | 8                           | Diverse anti-psychotica, uitgezonderd clozapine | statistisch significant effect veroorzaakt door verslechtering van placebogroep (SANS) | Goff 2008                                  |
| Sarcosine                                                                                                                                                      | Verhoogt glycine-activiteit bij NMDA-receptor                                                                                                                           | RCT            | 34                        | 6                           | Risperidon                                      | 17% afname (SANS) ten opzichte van placebogroep                                        | Tsai 2004                                  |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | RCT            | 65                        | 6                           | Risperidon                                      | > 30% verbetering ten opzichte van placebogroep (PANSS-N)                              | Lane 2005                                  |
| Lamotrigine                                                                                                                                                    | Verhindert via natriumkanalen vrijzetting van glutamaat                                                                                                                 | RCT            | 20                        | 6                           | Clozapine                                       | Geen effect (PANSS-N)                                                                  | Lane 2006                                  |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | Cross-over-RCT | 34                        | 14                          | Clozapine                                       | Geen effect (PANSS-N)                                                                  | Tiihonen 2003                              |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | RCT            | 38                        | 10                          | (A)typische antipsychotica                      | Geen effect (PANSS-N/SANS)                                                             | Kremer 2004                                |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | RCT            | 51                        | 24                          | Clozapine                                       | 29 punten afname (SANS) (placebogroep bleef gelijk)                                    | Zoccali 2007                               |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | RCT            | 217                       | 12                          | (A)typische antipsychotica                      | Geen effect, wel verbetering placebogroep (PANSS-N, SANS)                              | Goff 2007                                  |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | RCT            | 212                       | 12                          | (A)typische antipsychotica                      | Geen effect                                                                            | Goff 2007                                  |
| Topiramaat                                                                                                                                                     | Blokkeert waarschijnlijk natriumkanal en versterkt activiteit van gamma-boterzuur en antageert in geringe mate de glutamaatactiviteit (via kaïnaat- en AMPA-receptoren) | Cross-over-RCT | 26                        | 12                          | Atypische antipsychotica                        | Geen effect                                                                            | Tiihonen 2005                              |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | RCT            | 36                        | 8                           | Clozapine                                       | 6 punten afname (PANSS-N) geen verbetering placebogroep                                | Afshar 2008b                               |
| Piracetam                                                                                                                                                      | Een afgeleide van gamma-aminoboterzuur (GABA)                                                                                                                           | RCT            | 30                        | 8                           | Haloperidol 30 mg                               | Geen effect (PANSS-N)                                                                  | Noorbala 1999                              |
| Valproaat                                                                                                                                                      | Vermoedelijk verhoging van GABA                                                                                                                                         | RCT            | 12                        | 3                           | Haloperidol 10-15 mg                            | Significant effect bij 5 patiënten SANS en Clinical Global Impression (CGI)            | Wassef 2000                                |
| Carbamazepine                                                                                                                                                  | Remt de vrije afgifte van glutamaat                                                                                                                                     | RCT            | 30                        | 7                           | Butyrofenonen en fenothiazines                  | Geen effect (SANS)                                                                     | Nachshoni 1994                             |
| Serotonerg                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                         |                |                           |                             |                                                 |                                                                                        |                                            |
| Ritanserine                                                                                                                                                    | Selectieve 5-HT <sub>2A</sub> /2C-antagonist                                                                                                                            | RCT            | 33                        | 6                           | Klassieke antipsychotica                        | 10 punten afname, 2 punten in placebogroep (SANS)                                      | Duinkerke 1993                             |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | RCT            | 40                        | 8                           | Risperidon 6 mg                                 | 10,5 punten afname (PANSS-N) en in placebogroep 6,15                                   | Akhondzadeh 2008b                          |

**TABEL 1** Studies gericht op additiestrategieën bij antipsychoticagebruik gericht op vermindering van negatieve symptomen bij schizofrenie en verwante psychosen

| Onderzocht<br>farmacon                                                                   | Werkingsmechanisme<br>van het farmacon                                                                                                                                                                                                                  | Type<br>studie   | Aantal<br>deel-<br>nemers | Studie-<br>duur in<br>weken | Antipsychoticum                                                     | Reductie negatieve symptomen van<br>onderzochte stof                                 | Eerste auteur<br>en jaar van<br>publicatie |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Ondansetron                                                                              | 5-HT <sub>3</sub> -antagonist                                                                                                                                                                                                                           | RCT              | 30                        | 12                          | Risperidon 4-6 mg                                                   | 2,66 punten afname (PANSS-N),<br>in placebogroep 0,80                                | Akhondzadeh<br>2008a                       |
| Cyprohep-<br>tadine                                                                      | Overwegend 5HT <sub>2</sub> -<br>blokkerende stof met<br>ook antihistaminerge<br>eigenschappen                                                                                                                                                          | RCT              | 19                        | 6                           | Haloperidol 10-60<br>mg                                             | Geen effect (SANS)                                                                   | Silver 1991                                |
|                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         | RCT              | 30                        | 8                           | Haloperidol 30 mg                                                   | Afname 12,5 punten negatieve<br>subschaal (PANSS-N), 6,5 afname<br>in placebogroep   | Akhondzadeh<br>1999                        |
| Mirtazapine                                                                              | Antagonistische<br>werking op 5-HT <sub>2</sub> -,<br>5-HT <sub>3</sub> -receptoren,<br>presynaptische<br>α <sub>2</sub> -adrenerge<br>receptoren en de<br>histaminereceptor<br>Indirect: agonistische<br>werking op de 5HT <sub>1a</sub> -<br>receptor | RCT              | 30                        | 6                           | Haloperidol 5 mg                                                    | Reductie van 42% (PANSS-N) ten<br>opzichte van placebogroep                          | Berk 2001                                  |
|                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         | RCT              | 24                        | 8                           | Clozapine                                                           | Reductie van 18%, SANS ten<br>opzichte van placebogroep                              | Zoccali<br>2004                            |
|                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         | RCT              | 41                        | 6                           | Eerste generatie<br>antipsychotica                                  | Afname van 3,6 punten (PANSS);<br>0,89 afname bij placebogroep                       | Joffe 2009                                 |
|                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         | RCT              | 40                        | 6                           | Atypische<br>antipsychotica                                         | Geen effect (PANSS-N)                                                                | Berk 2009                                  |
| Mianserine                                                                               | Tetracyclisch<br>antidepressivum<br>met overwegend<br>antagonistische<br>werking op 5-HT <sub>2A</sub> ,<br>5-HT <sub>2C</sub> , histaminerge<br>(H <sub>1</sub> ) en α <sub>2</sub> -adrenerge<br>receptoren                                           | RCT              | 18                        | 6                           | Haloperidol/<br>perfenazine                                         | Geen effect (SANS)                                                                   | Shiloh 2002                                |
| Paroxetine,<br>fluvoxamine,<br>fluoxetine,<br>citalopram,<br>sertraline<br>Antioxidanten | Selectieve serotonine-<br>heropname-<br>remmers                                                                                                                                                                                                         | Meta-<br>analyse | 393                       | 4-16                        | (A)typische<br>antipsychotica                                       | Geen effect (PANSS-N, SANS)                                                          | Sepehry 2007                               |
| Ginkgo biloba                                                                            | Antioxidanten                                                                                                                                                                                                                                           | RCT              | 545                       | 16                          | Diverse (a)typische<br>antipsychotica                               | Daling van 73,6 naar 48,7 punten,<br>versus van 75,1 naar 61,2 bij<br>placebo (SANS) | Luo 1997                                   |
|                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         | RCT              | 109                       | 12                          | Haloperidol 0,25<br>mg/kg per dag                                   | Klein significant effect (SANS)<br>(niet beschreven hoe groot)                       | Zhang 2001                                 |
|                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         | RCT              | 42                        | 12                          | Clozapine                                                           | 7,9 punten afname (SANS),<br>placebogroep 1,8 punten                                 | Doruk 2008                                 |
| N-acetylcys-<br>teïne                                                                    | Antioxidanten                                                                                                                                                                                                                                           | RCT              | 140                       | 24                          | Clozapine (45%),<br>olanzapine<br>(20%) en andere<br>antipsychotica | 1,8 punten afname (PANSS-N)<br>ten opzichte van placebogroep                         | Berk 2008                                  |

| TABEL 1                                                                                                                                                                                                                                    | Studies gericht op additiestrategieën bij antipsychoticagebruik gericht op vermindering van negatieve symptomen bij schizofrenie en verwante psychosen |                |                           |                             |                                                                                                                                           |                                                                                    |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Onderzocht<br>farmacon                                                                                                                                                                                                                     | Werkingsmechanisme<br>van het farmacon                                                                                                                 | Type<br>studie | Aantal<br>deel-<br>nemers | Studie-<br>duur in<br>weken | Antipsychoticum                                                                                                                           | Reductie negatieve symptomen van<br>onderzochte stof                               | Eerste auteur<br>en jaar van<br>publicatie |
| Hormonaal<br>Dehydro-<br>epiandrosteron<br>(DHEA)                                                                                                                                                                                          | Precursor van<br>androgene en<br>oestrogene steroïden,<br>werkt voornamelijk op                                                                        | RCT            | 27                        | 6                           | Diverse (a)typische<br>antipsychotica                                                                                                     | Reductie van 20% (SANS) ten<br>opzichte van placebogroep                           | Strous 2003                                |
|                                                                                                                                                                                                                                            | GABA-systeem                                                                                                                                           | RCT            | 62                        | 12                          | 24 patiënten:<br>eerste generatie<br>antipsychotica<br>20 patiënten:<br>tweede generatie<br>antipsychotica<br>11 patiënten:<br>combinatie | Geen effect (PANSS)                                                                | Ritsner 2006                               |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 40                        | 12                          | Olanzapine                                                                                                                                | Symptoomreductie van 40%<br>(SANS) ten opzichte van<br>placebogroep                | Strous 2007                                |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 30                        | 6                           | Diverse (a)typische<br>antipsychotica                                                                                                     | 7 punten afname (PANSS-N), de<br>placebogroep daalde met 3,5 na<br>wash-outperiode | Young-Hoon<br>2008                         |
| Oestradiol                                                                                                                                                                                                                                 | Modulatie van<br>dopamine- en<br>serotonine-neurotrans-<br>mittersystemen                                                                              | RCT            | 36                        | 4                           | Verschillende<br>antipsychotica<br>overwegend<br>risperidon 3-6 mg                                                                        | 2 punten afname (PANSS-N) ten<br>opzichte van placebogroep                         | Kulkarni<br>2002;<br>Kulkarni 2001         |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 32                        | 8                           | Haloperidol 15 mg                                                                                                                         | Geen effect (PANSS-N)                                                              | Akhondzadeh<br>2003                        |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 40                        | 4                           | Haloperidol 5 mg                                                                                                                          | Geen effect (BPRS)                                                                 | Louza 2004                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 46                        | 8                           | Diverse (s)typische<br>antipsychotica                                                                                                     | Geen effect (BPRS/PANSS-N)                                                         | Bergemann<br>2005                          |
| Overige                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                        |                |                           |                             |                                                                                                                                           |                                                                                    |                                            |
| Clonidine                                                                                                                                                                                                                                  | α2-adrenerge agonist                                                                                                                                   | RCT            | 12                        | 6                           | Haloperidol 20 mg                                                                                                                         | Geen effect (SANS)                                                                 | Maas 1995                                  |
| Selegiline                                                                                                                                                                                                                                 | Een selectieve<br>irreversibele inhibitor<br>van het type B<br>monoamineoxidase                                                                        | RCT            | 16                        | 8                           | Klassieke<br>antipsychotica                                                                                                               | Geen effect (PANSS-N)                                                              | Jungerman<br>1999                          |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 67                        | 12                          | Diverse (a)typische<br>antipsychotica                                                                                                     | 3,6 punten afname (SANS), 2,3 bij<br>placebogroep                                  | Bodkin 2005                                |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 40                        | 8                           | Risperidon 6 mg                                                                                                                           | 13,65 punten afname (PANSS-N),<br>7,85 bij placebogroep                            | Afshar 2008a                               |
| Mazindol                                                                                                                                                                                                                                   | Heropnameremmer<br>van dopamine en<br>noradrenaline                                                                                                    | RCT            | 39                        | 8                           | Haloperidol,<br>clozapine of<br>flufenazine                                                                                               | Geen effect (SANS)                                                                 | Carpenter<br>2000                          |
| Modafinil                                                                                                                                                                                                                                  | Mechanisme onbekend                                                                                                                                    | RCT            | 24                        | 8                           | Typische<br>antipsychotica                                                                                                                | Geen effect (SANS)                                                                 | Sevy 2005                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | RCT            | 20                        | 8                           | Diverse (a)typische<br>antipsychotica                                                                                                     | Geen effect (SANS)                                                                 | Pierre (2007)                              |
| 5HT: 5-hydroxytryptamine; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; NMDA: N-methyl-D-aspartaat; PANSS-N: Positive and Negative Syndrome Scale; RCT: gerandomiseerde gecontroleerde trial; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms. |                                                                                                                                                        |                |                           |                             |                                                                                                                                           |                                                                                    |                                            |

zal zijn (Premkumar & Pick 2006, Tiihonen e.a. 2009). Bij drie RCT's met DHEA werd een verbetering van de negatieve symptomen gevonden, een effect dat niet alleen verklaard wordt door effecten op hormonaal niveau, maar mogelijk ook door effecten op het glutamaat(GABA)-systeem.

Farmaca die 5HT(3/2a)-antagonisten zijn (ritanserine, ondansetron, cyproheptadine en mirtazapine) lijken in additie bij antipsychotica een bescheiden verbetering van de negatieve symptomen te kunnen geven, hoewel de resultaten niet consistent zijn. Gezien de hoge affiniteit voor de histaminereceptoren van ritanserine, cyproheptadine en mirtazapine valt een antihistaminerg effect niet uit te sluiten. De selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zijn relatief frequent onderzocht, de uitkomsten uit de onderzoeken spreken elkaar echter nogal eens tegen. Ginkgo biloba is een plantenextract uit de Ginkgo biloba-boom. Het extract bevat een mix van antioxidanten. Voor research is een vaste formulering beschikbaar. Er werd in drie studies een consistent bescheiden effect gezien wat betreft het verminderen van negatieve symptomen. Toevoeging van de selectieve monoamine A-remmer selegiline ging in twee van de drie studies samen met een vermindering van negatieve symptomen.

## DISCUSSIE

Farmacologische additiestrategieën gericht op het glutamaat- (NMDA- of GABA)-systeem en op het serotonerge en mogelijk het histaminerge systeem leiden tot enige verbetering van negatieve symptomen.

Clozapine heeft een eigen effect op de verbetering van de hypofunctie van de NMDA-receptor, naast het feit dat het de 5HT<sub>2</sub>-serotoninereceptor antagoniseert en een antihistaminerg effect heeft. Andere atypische antipsychotica beïnvloeden eveneens de twee laatstgenoemde receptormechanismen. Mogelijk is dit een verklaring voor het, zij het zeer bescheiden effect, van clozapine en ander atypische antipsychotica op negatieve symptomen. Hoewel soms gesuggereerd wordt dat addi-

tiestrategieën bij clozapine geen extra effect meer hebben, tonen studies met lamotrigine, topiramaat, mirtazapine en Ginkgo biloba toegevoegd aan clozapine een mogelijk additioneel gunstig effect aan op negatieve symptomen. In een recente review en meta-analyse selecteerden Tiihonen e.a. (2009) uit alle studies met lamotrigineadditie aan antipsychotica (zie tabel 1), de patiënten met clozapine en lamotrigine ter beoordeling. Zij vonden een effectgrootte van 0,43 (meestal beschouwd als een matig groot effect) voor verbetering van de negatieve symptomen, hetgeen klinisch relevant genoemd mag worden.

De resultaten van de besproken onderzoeken moeten met de nodige reserves worden beoordeeld. Hoewel in veel studies getracht is extrapiramidale bijwerkingen, primaire negatieve symptomen, secundaire negatieve symptomen en depressie van elkaar te onderscheiden middels daarvoor gevalideerde meetinstrumenten, blijft de vraag bestaan in hoeverre die dimensies daadwerkelijk van elkaar zijn te onderscheiden (Moller 2007). Daarnaast zijn de heterogeniteit van de diagnose schizofrenie, sekseverschillen, ziekte-duur en leeftijdsverschillen een probleem bij het vergelijken van de onderzoeken. Wellicht induceren sommige antipsychotica zelf initiatiefverlies (secundaire negatieve symptomen). Ook is het mogelijk dat er publicatiebias bestaat, waarbij studies die geen resultaat vonden, niet gepubliceerd zijn.

Bij de meeste additiestrategieën is de effectgrootte beperkt, zodat het te vroeg is om aan de huidige onderzoeksresultaten adviezen te verbinden voor de klinische praktijk. Wel is duidelijk dat een aantal strategieën, met name gericht op het glutaminerge systeem, mogelijk gericht op het serotonerge systeem of antioxidanten, meer onderzoek verdient. Ook is de interactie tussen farmacologische en niet-farmacologische interventies nader onderzoek waard.

## LITERATUUR

- Afshar, A., Noorbala, A.A., Nejatisafa, A.A., e.a. (2008a). Efficacy of selegiline add on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Human psychopharmacology*, 23, 79-86.
- Afshar, A., Roohafza, H., Mousavi, G., e.a. (2008b). Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology* doi:10.1177/0269881108089816
- Akhondzadeh, S., Mohammadi, M.R., Amini-Nooshabadi, H., e.a. (1999). Cyproheptadine in treatment of chronic schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 24, 49-52.
- Akhondzadeh, S., Nejatisafa, A.A., Amini-Nooshabadi, H., e.a. (2003). Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 27, 1007-1012.
- Akhondzadeh, S., Mohammadi, N., Noroozian, M., e.a. (2008a). Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophrenia Research*, doi:10.1016/j.schres.2008.08.004.
- Akhondzadeh, S., Malek-Hosseini, M., Ghoreishi, A., e.a. (2008b). Effect of ritanserin, a 5HT<sub>2A/2C</sub> antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, doi:10.1016/j.pnpbp.2008.08.020.
- Andreasen, N.C. (1989). Scale for the assessment of negative symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 155, 53-58.
- Bergemann, N., Mundt, C., Parzer, P., e.a. (2005). Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo-controlled double-blind study. *Schizophrenia research*, 74, 125-134.
- Berk, M., Ichim, C., & Brook, S. (2001). Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 16, 87-92.
- Berk, M., Copolov, D., Dean, O., e.a. (2008). N-acetyl cysteine as glutathione precursor for schizophrenia- a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biological psychiatry* doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.004.
- Berk, M., Gama, C.S., Sundram, S., e.a. (2009). Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Human psychopharmacology*, 24, 233-238.
- Bodkin, J.A., Siris, S.G., Bermanzohn, P.C., e.a. (2005). Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 162, 388-390.
- Breier, A. (1995). Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophrenia research*, 14, 187-202.
- Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., e.a. (2005). A Summary of the FDA-NIMH-MATRICES Workshop on Clinical Trial Design for Neurocognitive Drugs for Schizophrenia. *Schizophrenia research*, 31, 5-19.
- Buckman, T.D., Kling, A., Sutphin, M.S., e.a. (1990). Platelet glutathione peroxidase and monoamine oxidase activity in schizophrenics with CT scan abnormalities: relation to psychosocial variables. *Psychiatry Research*, 31, 1-14.
- Carpenter, W.T., Jr., Breier, A., Buchanan, R.W., e.a. (2000). Mazindol treatment of negative symptoms. *Neuropsychopharmacology* 23: 365-374.
- Coyle, J.T., Tsai, G., & Goff, D.C. (2002). Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets in schizophrenia. *Current drug targets. CNS and neurological disorders*, 1, 183-189.
- Doruk, A., Uzun, O., & Ozsahin, A. (2008) A placebo-controlled study of the extract of Ginkgo Biloba added to clozapine in patients with treatment resistant schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*, 23, 223-227.
- Duinkerke, S.J., Botter, P.A., Jansen, A.A., e.a. (1993). Ritanserin, a selective 5-HT<sub>2/1C</sub> antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *The British journal of psychiatry*, 163, 451-455.
- Duisterwinkel G., Bosker F.J., Scholte-Stalenhoeft A.N., e.a. (2008). Antipsychotic augmentation strategies to ameliorate negative and cognitive symptoms in schizophrenia. *Central Nervous System Agents in Medical Chemistry*, 8, 10-25.
- Goff, D.C., Keefe, R., Citrome, L., e.a. (2007). Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 27, 582-589.
- Goff, D.C., Cather, C., Gottlieb, J.D., e.a. (2008). Once-weekly D-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: An exploratory study *Schizophrenia Research*, doi:10.1016/j.schres.2008.08.012.

- Halbreich, U., & Kahn, L.S. (2003). Hormonal aspects of schizophrenia: an overview. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 2, 1-16.
- Joffe, G., Terevnikov, V., Joffe, M., e.a. (2009). Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophrenia research*, 108, 245-251.
- Javitt, D.C. (2006). Is the glycine site half saturated or half unsaturated? Effects of glutamatergic drugs in schizophrenia patients. *Current opinion in psychiatry*, 19, 151-157.
- Jungerman, T., Rabinowitz, D., & Klein, E. (1999). Deprenyl augmentation for treating negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 19, 522-525.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kremer, I., Vass, A., Gorelik, I., e.a. (2004). Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 56, 441-446.
- Kulkarni, J., Riedel, A., de Castella, A.R., e.a. (2001). Estrogen - a potential treatment for schizophrenia. *Schizophrenia research*, 48, 137-144.
- Kulkarni, J., Riedel, A., de Castella, A.R., e.a. (2002). A clinical trial of adjunctive oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Archives of women's mental health*, 5, 99-104.
- Lane, H.Y., Chang, Y.C., Liu, Y.C., e.a. (2005). Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of general psychiatry*, 62, 1196-1204.
- Lane, H.Y., Huang, C.L., Wu, P.L., e.a. (2006). Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 60, 645-649.
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., e.a. (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*, 35, 51-68.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., e.a. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373, 31-41.
- Loonen, A.J.M. (2004). *Het beweeglijke brein*. (p. 67). Badhoevedorp: Mension.
- Louza, M.R., Marques, A.P., Elkis, H., e.a. (2004). Conjugated estrogens as adjuvant therapy in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind study. *Schizophrenia Research*, 66, 97-100.
- Luo, H.C., Shen, Y.C., Meng, F.Q. (1997). Therapeutic effect of shuxuening combining neuroleptics for the treatment of chronic schizophrenia - a double blind study. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 17, 139-142.
- Maas, J.W., Miller, A.L., Tekell, J.L., e.a. (1995). Clonidine plus haloperidol in the treatment of schizophrenia/psychosis. *Journal of clinical psychopharmacology*, 15, 361-364.
- Mahadik, S.P., Evans, D., & Lal, H. (2001). Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 25, 463-493.
- Moller, H.J. (2007). Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European psychiatry*, 22, 380-386.
- Nachshoni, T., Levin, Y., Levy, A., e.a. (1994). A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biological psychiatry*, 35, 22-26.
- Noorbala, A.A., Akhondzadeh, S., Davari-Ashtiani, R., e.a. (1999). Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 24, 369-374.
- Overall J.E. (1988). The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 909-923.
- Premkumar, T.S., & Pick, J. (2006). Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD005962.
- Pierre, J.M., John, H., Peloian, M.A., e.a. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 68, 705-710.
- Riecher-Rössler, A. (2002). Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications - review. *Archives of women's mental health*, 5, 111-118.
- Ritsner, M.S., Gibel, A., Ratner, Y., e.a. (2006). Improvement of sustained attention and visual and movement skills, but not clinical symptoms, after dehydroepiandrosterone augmentation in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26, 495-499.
- Ross, C.A., Margolis, R.L., Reading, S.A., e.a. (2006). Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52, 139-153.

- Sepehry, A.A., Potvin, S., Elie, R., e.a. (2007). Selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 68, 604-610.
- Sevy, S., Rosenthal, M.H., Alvir, J., e.a. (2005). Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *The Journal of clinical psychiatry*, 66, 839-843.
- Shiloh, R., Zemishlany, Z., Aizenberg, D., e.a. (2002). Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*, 17, 59-64.
- Silver, H., Blacker, M., Weller, M.P., e.a. (1991). Treatment of chronic schizophrenia with cyproheptadine: a double-blind placebo-controlled study. *Biological psychiatry*, 30, 523-525.
- Strous, R.D. (2005). Dehydroepiandrosterone (DHEA) augmentation in the management of schizophrenia symptomatology. *Essential psychopharmacology*, 6, 141-147.
- Strous, R.D., Maayan, R., Lapidus, R., e.a. (2003). Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 60, 133-141.
- Strous, R.D., Stryjer, R., Maayan, R., e.a. (2007). Analysis of clinical symptomatology, extrapyramidal symptoms and neurocognitive dysfunction following dehydroepiandrosterone (DHEA) administration in olanzapine treated schizophrenia patients: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 96-105.
- Tiihonen, J., Hallikainen, T., Ryyanen, O.P., e.a. (2003). Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biological psychiatry*, 54, 1241-1248.
- Tiihonen, J., Halonen, P., Wahlbeck, K., e.a. (2005). Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 66, 1012-1015.
- Tiihonen, J., Wahlbeck, K., Kiviniemi, V. (2009). The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 109, 10-14.
- Tsai, G., Lane, H.Y., Yang, P., e.a. (2004). Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 55, 452-456.
- Tuominen, H.J., Tiihonen, J., & Wahlbeck, K. (2005). Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 72, 225-234.
- Wassef, A.A., Dott, S.G., Harris, A., e.a. (2000). Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 20, 357-361.
- Young-Hoon, K., Young-Min, L., Sung-Won, J., e.a. (2008). Short-term testosterone augmentation in male schizophrenics. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28, 375-383.
- Zhang, X.Y., Zhou, D.F., Zhang, P.Y., e.a. (2001). A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 62, 878-883.
- Zoccali, R., Muscatello, M.R., Cedro, C., e.a. (2004). The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 19, 71-76.
- Zoccali, R., Muscatello, M.R., Bruno, A., e.a. (2007). The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*, 93, 109-116.

## AUTEURS

V.C.R. JIAWAN is psychiater, werkzaam bij het Universitair Medisch Centrum Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Groningen.

J. ARENDS is psychiater, werkzaam bij de GGZ Drenthe, afdeling Psychoseccircuit, Assen.

C.J. SLOOFF is psychiater, werkzaam bij de GGZ Drenthe en het Universitair Centrum Psychiatrie, afdeling psychoseccircuit, het Rob Giel onderzoekscentrum, Universiteit van Groningen

H. KNEGTERING, is psychiater werkzaam bij Lentis te Groningen en het Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen, het Rob Giel onderzoekscentrum en het Neuroimagingcentrum van de Universiteit van Groningen.

Correspondentieadres: V.C.R. Jiawan, UMC Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen.

E-mail: v.c.r.jiawan@psy.umcg.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-1-2010.

## SUMMARY

Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia; research and practice – V.C.R. Jiawan, J. Arends, C.J. Slooff, H. Knegtering –

**BACKGROUND** Negative symptoms in patients with schizophrenia predict a worse social outcome. The treatment options for negative symptoms are extremely limited. Various treatment strategies have been studied in which several types of medication were added to antipsychotics in order to alleviate negative symptoms.

**AIM** To review the types of medication that have been used to supplement antipsychotic treatment in order to alleviate negative symptoms in patients with schizophrenia.

**METHOD** By means of PubMed we were able to perform a systematic review of all randomised controlled trials and relevant meta-analyses published up to and including May 2009.

**RESULTS** The pharmacological mechanisms that were studied in connection with the treatment of negative symptoms were as follows: the modulation of the glutamate system, the modulation of the serotonergic system, the histaminergic system and the dopaminergic system and the influencing by means of antioxidants and hormones. Despite all the methodological problems the modulation of the glutamate system and the blocking of serotonin 5-HT-3/2a receptors may be able to bring about a limited reduction of negative symptoms. The therapeutic results of the pharmacological treatments studied which may be effective is only moderate.

**CONCLUSION** For the time being the pharmacological addition strategies do not lead us to recommend their use in current clinical practice but they can certainly serve as a basis for further research.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)9, 627-637]

**KEY WORDS** medication, negative symptoms, schizophrenia