

Epidemiologie en behandeling van agressie bij patiënten met een psychotische stoornis¹

M.D.M. Faay, F.E. Scheepers, J.J. van Os

- Achtergrond** Agressie is een belangrijk probleem binnen de psychiatrie. Er is de laatste jaren veel onderzoek gedaan, maar nog steeds zijn sommige klinische beslissingen niet wetenschappelijk onderbouwd.
- Doel** Beschrijven van drie studies van het proefschrift 'Aggression in psychiatry' om bij te dragen aan de huidige kennis over agressie met relevante resultaten voor de praktijk. De drie beschreven studies zijn gericht op psychotische stoornissen.
- Methode** De eerste studie is een survivalanalyse met data uit een 6-jarige follow-upstudie. De tweede studie is gericht op associaties tussen agressie en klinische factoren en het effect van antipsychotica op agressie bij patiënten met een eerste psychose. De derde studie is een meta-analyse waarin we de effectiviteit van typische en atypische antipsychotica op agressie vergelijken.
- Resultaten** De jaarlijkse incidentie van agressie bij mensen met een psychotische stoornis was ongeveer 2%. Symptomen zoals impulsiviteit, maar ook trauma in de kindertijd, verhogen het risico op agressie. Amisulpride lijkt effectief tegen agressie in de eerste weken van behandeling. Bij patiënten met meer persisterende agressie is clozapine het effectiefst.
- Conclusie** Agressie is complex en heterogeen. Hoewel meer onderzoek nodig is, leveren we met deze studies een bijdrage in het begrijpen van agressie en de mogelijke behandelopties.

Verreweg de meeste patiënten met een psychose laten geen agressief gedrag zien, maar er is wel een verhoogd risico in vergelijking met de algemene populatie (Volavka 2008). Agressie is een belangrijke uitkomstmaat, omdat het zorgproces ernstig kan worden verstoord door agressie en er veel nadelige gevolgen zijn; voor de patiënt, maar ook voor diens omgeving, hulpverlening, en andere betrokkenen. Zowel klinisch als wetenschappelijk is er de afgelopen jaren veel aandacht geweest voor dit probleem. Toch zijn nog steeds veel klinische processen en beslissingen niet wetenschappelijk onderbouwd.

In dit proefschrift hanteren we een brede definitie van agressie: zowel fysieke als verbale agressie, en zowel de ernstige, als de minder ernstige vormen, maar geen auto-agressie. De cijfers rondom de prevalentie en incidentie van agressie wisselen sterk, omdat er naast verschillende definities, ook wisselende populaties en dataverzamelmethode worden gebruikt. Ook wordt

vaak onderzoek gedaan met retrospectieve of crosssectionele data. Naar schatting ligt de puntprevalentie van agressie van patiënten met een psychotische stoornis tussen 9,9% en 18,5% (Fazel e.a. 2009; Witt e.a. 2013). Hoewel agressie een complex fenomeen is, dat niet uit één stoornis, symptoom of trigger voorkomt, zijn er diverse factoren geïdentificeerd die het risico verhogen. Bekende risicofactoren zijn onder andere middelenmisbruik, mannelijk geslacht, therapieontrouw, eerdere agressie en impulsiviteit (Witt e.a. 2013). Daarnaast verhogen fysieke en seksuele mishandeling in de kindertijd het risico op latere uitingen van agressie (Witt e.a. 2013; Bosqui e.a. 2014), net als problemen met sociale relaties in de kindertijd (Fresán e.a. 2004).

Een belangrijke interventie tegen agressie bij patiënten met een psychotische stoornis is het toedienen van antipsychotica. Vooral clozapine wordt breed geaccepteerd als meest effectieve middel tegen agressie (Frogley e.a. 2012). Echter, dit is niet goed gedocumenteerd in

AUTEURS

Margo Faay, verpleegkundige en beleidsmedewerker, UMC Utrecht.

Floortje Scheepers, hoogleraar Innovatie in de ggz, UMC Utrecht.

Jim van Os, hoogleraar Psychiatrie en epidemiologie en publieke ggz, UMC Utrecht.

Correspondentie

Margo Faay (m.d.m.faay@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-7-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(12):883-889

de wetenschappelijke literatuur en de achterliggende mechanismen zijn niet geheel duidelijk.

Een specifieke groep met een verhoogd risico op agressie zijn patiënten met een eerste psychose; ongeveer 30% van de mensen vertoont agressief gedrag tijdens een eerste psychose (Large & Nielssen 2011; Winsper e.a. 2013). We weten weinig van de klinische factoren die samenhangen met agressie bij deze doelgroep, en welke antipsychotische behandeling het meest effectief is. Dit laatste is van belang omdat deze patiënten niet direct in aanmerking komt voor behandeling met clozapine.

DOEL

In dit artikel beschrijven we drie studies uit het proefschrift van de eerste auteur (Faay 2020). Het overkoepelende doel was om een bijdrage te leveren aan de huidige kennis over agressie met relevantie voor de praktijk. De drie studies in dit artikel zijn gericht op de epidemiologie en de behandeling van agressie bij psychotische stoornissen. De onderzoeksvragen waren:

- Studie 1: Wat zijn de incidentie, persistentie, risicofactoren en de populatieattributieve fractie (PAF) van diverse uitkomstmaten van agressie bij patiënten met een psychotische stoornis?
- Studie 2: Welke klinische factoren zijn geassocieerd met agressie en wat is het effect van antipsychotica op agressie bij patiënten met een eerste psychose?
- Studie 3: Wat is het effect van typische versus atypische antipsychotica op agressie?

METHODE

Studie 1

Het eerste onderzoek (Faay & van Os 2020) is een survivalanalyse waarbij we gebruikmaakten van gegevens uit de *Genetic Risk and Outcome of Psychosis* (GROUP)-studie (Korver e.a. 2012). In deze cohortstudie, uitgevoerd in Nederland en België, werden patiënten van 16 tot 50 jaar oud met een non-affectieve psychotische stoornis geïncludeerd. Bij aanvang, na 3 en na 6 jaar werden een aantal vragenlijsten, testen en klinische interviews

afgenomen. Voor de huidige analyse gebruikten we de volgende uitkomstmaten:

- Vijandigheidsitem (P7) van de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay e.a. 1987). Dit item omvat lichte vormen van agressie, zoals sarcasme, maar ook verbale en fysieke agressie en wordt gescoord op basis van gedrag tijdens het interview en aangevuld met informatie van verzorgingspersoneel of familieleden.
- Zorgbehoefte 'Veiligheid voor anderen' van de *Camberwell Assessment of Need Short Appraisal Schedule* (CANSAS; Slade e.a. 1999). Voor dit item wordt de patiënt gevraagd of hij of zij een gevaar voor de veiligheid van anderen zou kunnen vormen. De onderzoeker scoort dit item als 'geen probleem', 'vervulde zorgbehoefte' of 'onvervulde zorgbehoefte'.
- Een specifieke vraag over eerdere agressie: 'Heeft de patiënt iemand mishandeld of aangevallen?' Ook deze vraag is gebaseerd op zelfrapportage waarbij geen onderscheid werd gemaakt in ernst of soort aanval. Bij aanvang werd gevraagd of de patiënt ooit in zijn of haar leven iemand heeft aangevallen en bij follow-up of dit gebeurd is sinds de vorige studievisite.

Daarnaast gebruikten we demografische gegevens en klinische factoren, waaronder IQ, cannabisgebruik in het afgelopen jaar (zelfrapportage), andere PANSS-items, suïcidaliteit en het aantal onvervulde zorgbehoeften op de CANSAS. Premorbide aanpassingsproblemen werden gemeten met de *Cannon-Spoor Premorbid Adjustment Scale* (PAS; Cannon-Spoor e.a. 1982), die werd afgenomen bij de patiënt, diens ouders of broers/zussen. Trauma werd gemeten met de *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ; Bernstein e.a. 1994).

Met deze dataset deden we vier analyses:

- Incidentie: een survivalanalyse van alle drie de uitkomstmaten.
- Persistentie: het aantal en percentage patiënten dat bij twee opeenvolgende visites op dezelfde uitkomstmaat scoort.
- Risicofactoren: de associatie tussen de risicofactoren en de drie uitkomstmaten werd berekend met coxregressie.

- PAF: een indicatie van de uitkomstmaat die voorkomen had kunnen worden als de voorspeller bij de vorige studievizite geëlimineerd zou zijn.

Studie 2

De tweede studie (Faay e.a. 2020) is gericht op patiënten met een eerste psychose. We onderzochten de associaties tussen agressie en klinische factoren en het effect van antipsychotica op agressie. Hiervoor gebruikten we gegevens uit de *Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe* (OPTiMiSE)-trial (Leucht e.a. 2015). Patiënten met een eerste psychose werden geïncludeerd op 27 locaties in Europa en Israël. Wij gebruikten data uit fase 1 en 2 van deze trial. In de eerste fase ontvingen alle deelnemers vier weken in een openlabelstudie amisulpride (200-800 mg per dag). Patiënten bij wie de psychotische symptomen niet in remissie waren na vier weken, gingen door naar fase 2, waarbij zij gerandomiseerd werden op continuering met amisulpride of een switch naar olanzapine (5-20 mg per dag). We gebruikten twee uitkomstmaten:

- Vijandigheiditem (P7) van de PANSS.
- Domein D ‘Storend en agressief gedrag’ van de *Personal and Social Performance Scale* (PSP-D; Morosini e.a. 2000). Dit item wordt gescoord op basis van gedrag de afgelopen maand op een 6-puntsschaal van absent tot zeer ernstig.

Daarnaast gebruikten we een selectie van PANSS-items om te onderzoeken hoe deze geassocieerd zijn met agressie.

Met deze dataset voerden we drie analyses uit:

- Klinische factoren: we onderzochten welke PANSS-items geassocieerd zijn met het PANSS-item vijandigheid en aan de PSP-D. Hiervoor berekenden we Spearman's rangcorrelatiecoëfficiënt met de aanvangsgegevens uit de *intention-to-treat* groep.
- Fase 1: we selecteerden patiënten die minimaal 2 scoren op PANSS-item vijandigheid om de afname van agressie gedurende de eerste 4 weken behandeling met amisulpride te berekenen. We gebruikten een gegeneraliseerd lineair gemengd model, gecontroleerd voor vijandigheid en positieve items (P1-P6) bij de aanvang van fase 1 en vizite.
- Fase 2: hierbij kijken we naar het verschil in afname van agressie bij continuering met amisulpride versus een switch naar olanzapine. Ook hierbij gebruikten we een gegeneraliseerd lineair gemengd model, gecontroleerd voor vijandigheid en positieve items (P1-P6) bij de aanvang van fase 2 en vizite.

Studie 3

Het derde onderzoek (Faay e.a. 2018) is een meta-analyse naar de effecten van typische versus atypische antipsychotica op agressie. Omdat maar weinig grote trials specifieke uitkomstmaten van agressie gebruiken, wordt het PANSS-item vijandigheid of een vergelijkbaar item van de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS; Overall & Gorham 1962) vaak als proxy gebruikt om agressie te

meten. Deze uitkomstmaten gebruikten wij ook in deze meta-analyse.

We voerden een systematische review uit met de volgende zoektermen: ‘violence’, ‘aggression’, ‘hostility’, ‘schizophrenia’, ‘psychotic disorders’, ‘antipsychotic agents’ en de generieke namen van 25 veelgebruikte antipsychotica. Gevonden artikelen werden beoordeeld aan de hand van deze inclusiecriteria:

- Gerandomiseerde studies, geblindeerd of open label;
- Patiënten met een diagnose in het psychosespectrum, zowel klinisch als poliklinisch, maar geen patiënten onder forensische behandeling;
- Studies waarin men minimaal één typisch met één atypisch antipsychoticum vergelijkt;
- De patiënten kregen deze medicatie minimaal 4 weken toegediend;
- Studies met gebruik van het PANSS- of BPRS-item vijandigheid;
- Studies met voldoende gepubliceerde data om de effectgrootte te calculeren (gemiddelde en standaarddeviatie, exacte p-, t- of z-waarden) of waarbij de auteurs deze data konden verstrekken op verzoek.

We gebruikten Hedges' g om de effectgrootte te kwantificeren voor het gemiddelde effect (typisch versus atypisch) van de verandering in scores. Een *random effect*-model werd gebruikt en de heterogeniteit werd gemeten met I^2 . Naast de vergelijking tussen typisch en atypische antipsychotica differentieerden wij tussen studies die wel en niet door de industrie gesponsord werden, studies met hoge en lage doseringen (afkapwaarde 500 mg chloorpromazine-equivalent) en maakten we een vergelijking tussen clozapine en typische antipsychotica.

RESULTATEN

Studie 1. Agressie, vijandigheid en gerelateerde zorgbehoeften

Bij aanvang had van de 1119 patiënten 20% ooit iemand mishandeld. De jaarlijkse incidentie was als volgt: vijandigheid 2,8%, zorgbehoefte ‘veiligheid voor anderen’ 0,8% en mishandeling 1,8%. De persistentie, dus het percentage patiënten dat gedurende twee studievizites op dezelfde uitkomstmaat scoort, lag bij de drie uitkomstmaten tussen de 15 en 30%. De risicofactoren waren gerelateerd aan de uitkomstmaten, maar er zijn onderlinge verschillen (tabel 1; Faay & van Os 2020). Factoren geassocieerd met de drie uitkomstmaten waren: impulsiviteit, gebrek aan samenwerking, het aantal onvervulde zorgbehoeften op de CANSAS, suïciditeit, cannabisgebruik in het afgelopen jaar en mannelijk geslacht. Vijandigheid en mishandeling waren geassocieerd met trauma's in de kindertijd, maar zorgbehoefte ‘veiligheid voor anderen’ was dat niet. Uit de PAF bleek dat bij 26% van de patiënten die een nieuwe zorgbehoefte ‘veiligheid voor anderen’ hadden, er drie jaar daarvoor wel een score op impulsiviteit was. 18% van de zorgbehoeften ‘veiligheid voor anderen’ kon gerelateerd worden aan eerdere PANSS-vijandigheid.

Tabel 1. Risicofactoren voor CANSAS-zorgbehoeften 'veiligheid voor anderen', PANSS-item P7 vijandigheid en mishandeling naar anderen

	CANSAS-zorgbehoeften 'veiligheid voor anderen'	PANSS-item vijandig- heid (score > 1)	PANSS-item hogere vijandigheid (score > 2)	Mishandeling naar anderen
	Hazardratio (95%-BI)	Hazardratio (95%-BI)	Hazardratio (95%-BI)	Hazardratio (95%-BI)
Demografische gegevens				
Leeftijd	0,95 (0,89-1,01)	0,99 (0,96-1,02)	0,98 (0,94-1,02)	0,89 (0,84-0,93)***
Geslacht	0,21 (0,05-0,90)*	0,58 (0,34-0,99)*	0,73 (0,36-1,45)	0,51 (0,25-1,04)
Etniciteit	0,58 (0,20-1,68)	0,87 (0,51-1,47)	1,01 (0,52-1,99)	1,42 (,79-2,55)
Opleiding				
Geen/basisonderwijs	12,04 (1,40-103,28)*	3,99 (1,32-12,00)*	4,64 (0,92-23,34)	4,64 (0,96-22,33)
Lager voortgezet onderwijs	2,95 (0,36-24,31)	1,97 (0,75-5,15)	2,58 (0,59-11,33)	1,81 (0,41-7,90)
Lager beroepsonderwijs	3,49 (0,44-27,58)	1,99 (0,77-5,18)	2,48 (0,57-10,82)	1,40 (0,32-6,20)
Hoger voortgezet onderwijs	2,45 (0,29-20,64)	2,11 (0,80-5,57)	2,23 (0,50-9,97)	1,87 (0,43-8,19)
Hoger beroepsonderwijs	1,50 (0,14-16,71)	1,43 (0,50-4,13)	1,12 (0,20-6,16)	1,44 (0,29-7,18)
Universiteit ^a	1	1	1	1
Mishandeling van anderen	6,28 (2,69-14,64)***	1,88 (1,02-3,46)*	2,42 (1,17-4,99)*	
CAPE-suïcidaliteit	1,86 (1,26-2,75)**	1,36 (1,07-1,74)*	1,46 (1,07-2,01)*	1,82 (1,36-2,43)***
Suïcidepogingen	4,15 (1,61-10,68)**	1,33 (,68-2,59)	0,60 (0,18-1,96)	2,27 (1,19-4,33)*
IQ bij aanvangsmeting	1,00 (0,98-1,03)	1,00 (,99-1,02)	0,99 (0,97-1,01)	0,99 (0,97-1,01)
CTQ 80ste percentiel	0,98 (0,45-2,13)	1,65 (1,08-2,50)*	1,85 (1,03-3,33)*	1,74 (1,03-2,93)*
PAS	1,11 (0,72-1,69)	1,16 (,92-1,46)	0,95 (0,69-1,30)	1,18 (0,87-1,61)
Cannabisgebruik in de afgelopen 12 maanden	2,04 (,98-4,26)	1,79 (1,19-2,68)**	2,16 (1,26-3,70)**	2,74 (1,64-4,57)***
CANSAS				
Aantal onvervulde zorgbehoeften	1,30 (1,17-1,45)***	1,17 (1,10-1,26)***	1,12 (1,02-1,23)*	1,28 (1,18-1,40)***
Veiligheid voor de persoon zelf	15,32 (7,50-31,32)***	0,69 (0,28-1,69)	0,81 (0,29-2,22)	1,42 (0,62-3,26)
Veiligheid voor anderen		3,58 (1,69-7,62)***	5,43 (2,44-12,09)***	4,50 (1,96-10,34)***
PANSS				
Vijandigheid	1,56 (1,03-2,34)*			1,07 (0,69-1,65)
Impulsiviteit	2,38 (1,56-3,64)***	1,59 (1,25-2,03)***	1,19 (0,85-1,67)	1,44 (0,92-2,23)
Opwinding	1,11 (,71-1,74)	1,31 (1,04-1,66)*	1,60 (1,17-2,20)**	1,26 (0,84-1,89)
Spanning	1,11 (,79-1,55)	1,16 (,96-1,40)	1,06 (,81-1,38)	1,03 (0,77-1,37)
Gebrek aan samenwerking	0,53 (0,31-0,91)*	1,63 (1,32-2,02)***	1,65 (1,24-2,18)***	1,01 (0,63-1,63)

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ^areferentiecategorie; grijs gemarkeerde variabelen zijn samengevoegd tot modellen; alle modellen en losse items zijn gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht; PAS: Premorbid Adjustment Scale; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire met een afkapwaarde van het 80ste percentiel bij gezonde controlepersonen; CAPE: Community Assessment of Psychic Experiences; CANSAS: Camberwell Assessment of Need Short Appraisal Schedule; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

Studie 2. Vijandigheid en agressie bij eerste psychose

Van de 446 patiënten scoorden 185 (41,5%) patiënten > 1 op het PANSS-item vijandigheid. 210 (47%) patiënten scoorden op de PSP-D. Alle geselecteerde PANSS-items hadden een significante correlatie met PANSS-vijandigheid en PSP-D. De sterkste associaties waren er tussen PANSS-vijandigheid en impulsiviteit ($r_s = 0,51$; $p < 0,0005$), gebrek aan samenwerking ($r_s = 0,43$; $p < 0,0005$) en opwinding ($r_s = 0,30$; $p < 0,0005$).

In fase 1 was er een significante afname te zien over de tijd van zowel de score op PANSS voor vijandigheid

als van de PSP-D (figuur 1; Faay e.a. 2020). Ook gecorrigeerd voor vijandigheid en positieve items (P1-P6) bij de aanvang van fase 1 en bij visite is er een afname van PANSS-scores op vijandigheid over studievizites ($F = 4,111$; $p = 0,017$).

Bij de visite bij aanvang van fase 2 waren er 28 (30,1%) patiënten met een PANSS-score op vijandigheid > 1. Tijdens deze fase leken de PANSS-score op vijandigheid en PSP-D-scores af te nemen (figuur 1), maar na correctie was er wel een trend, maar geen significante reductie in PANSS-score op vijandigheid tussen de studievizites ($F = 2,605$; $p = 0,087$) en er werden geen significante ver-

schillen gevonden tussen amisulpride en olanzapine ($F = 1,164$; $p = 0,292$).

Studie 3. Effectiviteit van antipsychotica op vijandigheid

In deze meta-analyse resulteerde de zoekstrategie in 1395 studies. Na screening en selectie bleven er 18 RCT's over, met data van in totaal 6799 patiënten. De atypische antipsychotica waren effectiever in het terugdringen van vijandigheid in vergelijking met de typische antipsychotica (Hedges' $g = 0,260$; $p = 0,025$) maar de heterogeniteit was hoog ($I^2 = 92,65$). Een aparte analyse van de niet door de industrie gesponsorde studies liet een veel lagere heterogeniteit zien ($I^2 = 12,65$) dan de gesponsorde studies ($I^2 = 94,12$).

Daarnaast differentieerden we de studies op basis van dosering van antipsychotica, met een afkapwaarde op 500 mg chloorpromazine-equivalent. Tussen de atypische en typische antipsychotica was een significant verschil te zien in de hooggedoseerde studies (Hedges' $g = 0,567$; $p = 0,001$), maar niet in de laaggedoseerde studies (Hedges' $g = 0,023$; $p = 0,871$). Uit de analyse van alleen clozapine versus de typische antipsychotica bleek de hoogste effectgrootte en een lage heterogeniteit (Hedges' $g = 0,415$; $p = 0,000$; $I^2 = 19,16$).

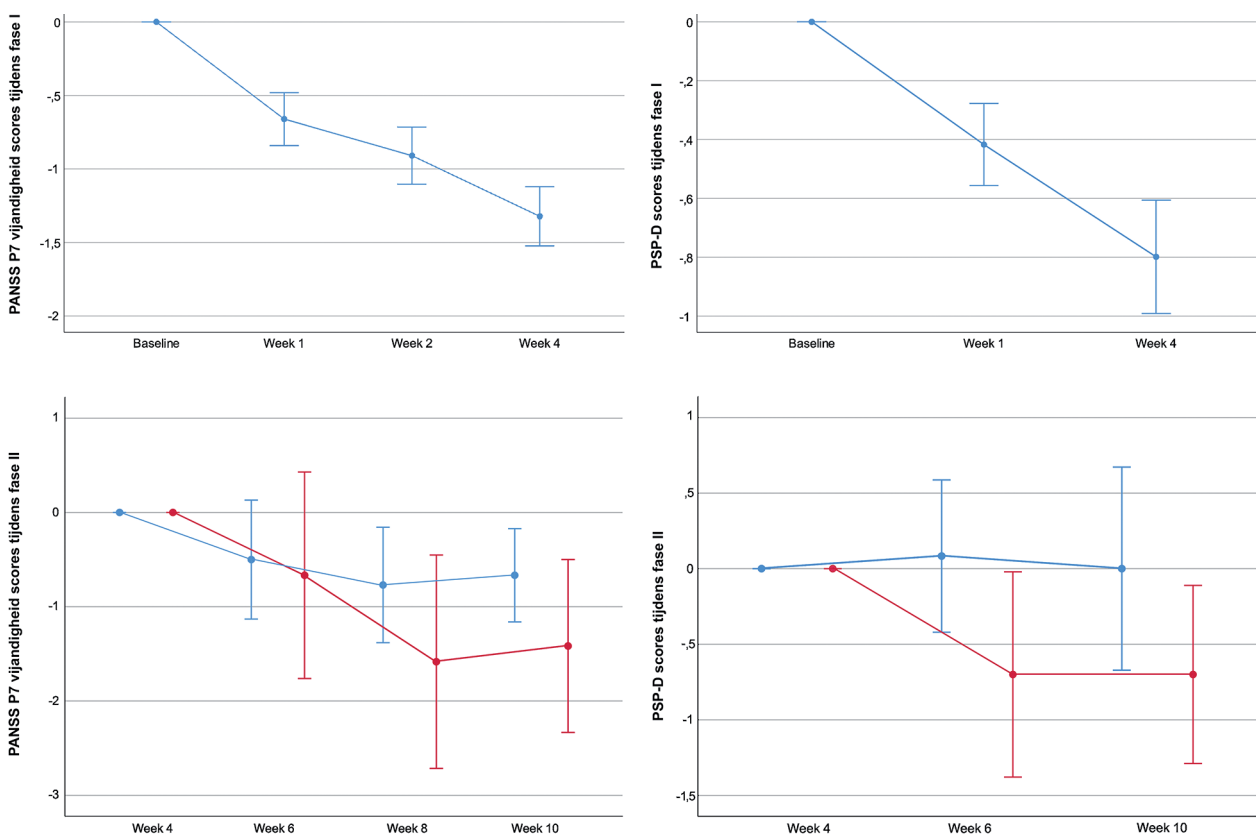
DISCUSSIE

Met de drie in dit artikel beschreven studies willen we de huidige kennis over de epidemiologie en behandeling van agressie aanvullen met nieuwe, klinisch relevante, bevindingen.

In de *eerste studie* bleek de incidentie van symptomen (PANSS-score op vijandigheid), zelfgerapporteerde agressie (mishandeling) en gerelateerde zorgbehoeften (CANSAS-item veiligheid voor anderen) redelijk laag, hoewel ongeveer een op de vijf patiënten drie jaar later nog steeds dezelfde symptomen heeft. Bekende risicofactoren, zoals mannelijk geslacht, cannabisgebruik en suïcidaliteit, werden bevestigd. PANSS-items vijandigheid en mishandeling waren geassocieerd met trauma in de kindertijd, maar de zorgbehoefte 'veiligheid voor anderen' was dat niet. Premorbide aanpassingsproblemen waren niet geassocieerd met de drie uitkomstmaten.

In de *tweede studie* vonden we klinische symptomen, zoals impulsiviteit, opwinding en gebrek aan samenwerking, geassocieerd met agressie bij patiënten met een eerste psychose. Ook leek amisulpride effectief tegen agressie gedurende de eerste weken van behandeling.

Figuur 1. Gemiddelde afname op PANSS-item vijandigheid en PSP-D-scores bij patiënten met bij aanvang een vijandigheidsscore > 1 een aanvang



De figuur toont het gemiddelde en 95%-BI van de verandering in scores tijdens fase 1 (amisulpride) en fase 2 (amisulpride of olanzapine). PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*; PSP-D: *Personal and Social Performance Scale* domein D 'Storend en agressief gedrag'.

Met de *derde studie* bevestigden we middels een meta-analyse dat atypische antipsychotica, en vooral clozapine, effectiever zijn tegen vijandigheid dan typische antipsychotica. We bespreken beknopt onze bevindingen, met de nadruk op implicaties voor de klinische praktijk.

Risicofactoren

In studie 1 en 2 vonden we dat klinische symptomen, waaronder impulsiviteit, opwinding en gebrek aan samenwerking, geassocieerd zijn met agressie. Deze symptomen zijn gemakkelijk te observeren en kunnen aanknopingspunten geven voor behandeling. Een andere klinisch relevante risicofactor is suïcidaliteit. Dit werd ook gevonden in eerder onderzoek, waarbij gesuggereerd werd dat impulsiviteit de bemiddelende factor is in de associatie tussen agressie en suïcidaliteit (Witt e.a. 2014). Ook bleek cannabisgebruik in het afgelopen jaar geassocieerd met agressie.

Een andere klinisch relevante risicofactor voor agressie is trauma in de kindertijd, zoals ook eerder werd gevonden (Witt e.a. 2013; Bosqui e.a. 2014). Met de huidige onderzoeksopzet kunnen we geen oorzakelijk verband aantonen. Het lijkt echter aannemelijk dat psychotherapeutische behandeling van trauma de negatieve gevolgen daarvan, zoals agressie, kan verminderen. Dit moet echter nader onderzocht worden.

In studie 1 waren niet alle risicofactoren significant geassocieerd met de verschillende uitkomstmaten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat agressie een complex fenomeen is en een multifactoriële ontstaanswijzen heeft. Hoewel risicofactoren kunnen helpen om patiënten met een verhoogd risico te identificeren, kan agressie niet worden voorspeld aan de hand van slechts enkele factoren. Agressie is relationeel en zeker wanneer het op een klinische afdeling plaatsvindt, speelt context een grote rol.

Behandeling met antipsychotica

In fase 1 van de tweede studie vonden we een significante afname in agressie tijdens de eerste vier weken van behandeling met amisulpride van patiënten met een eerste psychose. In fase 2 van deze studie konden we geen verschil aantonen in effectiviteit tegen agressie tussen olanzapine en amisulpride. Dit lag mogelijk aan het lage aantal deelnemers en het plafondeffect, omdat de scores bij de start van fase 2 laag waren. Uit eerder onderzoek bleek olanzapine superieur ten opzichte van amisulpride in het terugdringen van vijandigheid in de eerste maand van behandeling (Volavka e.a. 2011). Olanzapine geeft echter wel een verhoogd risico op gewichtstoename (Huhn e.a. 2019).

In de derde studie vonden we dat atypische antipsychotica effectiever zijn in het behandelen van agressie dan typische antipsychotica. Dit effect was zichtbaar in de groep met hooggedoseerde antipsychotica, maar niet in de groep met laaggedoseerde antipsychotica. Gelijk aan eerdere bevindingen (Frogley e.a. 2012) was cloza-

pine het effectiefst. Clozapine wordt echter pas gegeven nadat eerst twee andere antipsychotica zijn geprobeerd (Clozapine Plus Werkgroep 2013) en is daarmee vooral geschikt voor patiënten met meer persisterende psychotische stoornissen met agressie. Daarnaast kunnen er ernstige bijwerkingen zijn, zoals agranulocytose. Daar staat tegenover dat ernstige agressie negatieve gevolgen voor de patiënt kan hebben. De effectiviteit van clozapine bij agressie zou daarom afgewogen moeten worden tegen de bijwerkingen, in een gezamenlijk beslisproces van de arts en de patiënt.

Tot slot twee opmerkingen over de farmacotherapeutische behandeling. Ten eerste verhoogt medicatietrouw het risico op agressie (Witt e.a. 2013). Mogelijk kunnen specifieke interventies om de therapietrouw te verhogen helpen of is depotmedicatie een goede keuze. Ten tweede is het goed om in acht te nemen dat de effectiviteit van antipsychotica niet even groot zal zijn bij alle vormen van agressie. Agressie kan samenhangen met psychotische belevingen, angst, impulsiviteit, middelengebruik of een persoonlijkheidsstoornis (Volavka & Citrome 2008). Zeker bij patiënten met persisterende agressie is het belangrijk om in gesprek te gaan met de patiënt en diens omgeving over de achterliggende problemen en de bijbehorende behandelopties.

Beperkingen

De grootste beperking van alle drie de studies is dat deze niet specifiek opgezet zijn om agressie te meten. Dit heeft een aantal gevolgen. Ten eerste zijn de uitkomstmaten secundair; we hebben geen objectieve informatie over agressie-incidenten. In alle drie de studies gebruiken we de PANSS-score op vijandigheid als indicatie voor de mate van agressie. Hierbij werd een score hoger dan 2 gezien als aanwijzing voor agressie, terwijl in de PANSS-handleiding een score van 2 wordt geduïd als 'minimaal'. In de eerste studie worden nog twee uitkomstmaten gebruikt om het niveau van agressie te benaderen; echter, beide zijn gebaseerd op zelfrapportage. Patiënten kunnen incidenten tussen de studievizites door vergeten, of de ernst daarvan anders inschatten. Mogelijk is er hierdoor sprake van onder- of overrapportage.

Ten tweede kan er bij alle drie de studies sprake zijn van selectiebias. Het is goed voor te stellen dat patiënten die problemen hebben met agressie, niet willen meedoen aan onderzoek of niet naar een studievizite komen. Specifiek bij studie 2 was gedwongen behandeling een exclusie criterium. Ook bij de geïncludeerde studies in de meta-analyse kan dit het geval zijn geweest. Tot slot noemen we twee beperkingen van studie 2. In fase 1 kregen alle patiënten amisulpride. De geobserveerde afname in agressie kunnen we niet vergelijken met die bij een ander antipsychoticum of een placebo. Ook was de steekproef bij deze studie klein omdat wij alleen gegevens konden gebruiken van patiënten die bij de aanvangsmeting agressie toonden.

CONCLUSIE

Agressie is een complex en heterogeen verschijnsel. We kunnen niet aannemen dat het voorspeld wordt door een enkele risicofactor of verholpen kan worden met één specifieke behandeling. De drie in dit artikel beschreven studies vullen de huidige kennis over agressie aan met klinisch relevante resultaten.

Zo vonden we dat cannabisgebruik in het afgelopen jaar, maar ook symptomen zoals impulsiviteit, opwindende gebrek aan samenwerking en vijandigheid belangrijke risicofactoren voor agressie zijn, omdat deze zelfs jaren later nog agressie kunnen voorspellen. Ook trauma in de kindertijd is een belangrijke voorspeller voor agressie en de behandeling van de psychologische gevolgen van trauma kunnen daarom overwogen worden.

Amisulpride kan gebruikt worden om agressie te verminderen bij patiënten met een eerste psychose gedurende de eerste weken van behandeling, zeker wanneer olanzapine gecontra-indiceerd is door het risico op gewichtstoename. Tot slot bevestigen we eerdere bevindingen dat clozapine het effectiefste antipsychoticum is bij patiënten met een psychose en meer persisterende agressie.

De komende jaren zijn er veel ontwikkelingen te verwachten, zoals het verder terugdringen van eenzame opsluiting en de opkomst van de intensieve zorg binnen de psychiatrie. We denken dat dit zowel het onderzoek als de praktijk de komende jaren verder gaat beïnvloeden. Hoewel agressie binnen de psychiatrie waarschijnlijk nooit helemaal voorkomen kan worden, hopen we dat een continu focus en implementatie van nieuwe ontwikkelingen en onderzoeksresultaten zullen bijdragen aan een verdere reductie van incidenten, of in ieder geval de ernst daarvan.

NOOT

1 Dit artikel is gebaseerd op het proefschrift van de eerste auteur, *Aggression in psychiatry prevention, epidemiology & treatment* (Universiteit Utrecht; 2020), te downloaden via: <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/399465>.

LITERATUUR

- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, e.a. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1132-6.
- Bosqui TJ, Shannon C, Tiernan B, e.a. Childhood trauma and the risk of violence in adulthood in a population with a psychotic illness. *J Psychiatr Res* 2014; 54: 121-5.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982; 8: 470-84.
- Clozapine Plus Werkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine. 2013.

- Faay MDM. Aggression in psychiatry: Prevention, epidemiology & treatment. Utrecht: Utrecht University; 2020.
- Faay MDM, Czobor P, Sommer IEC. Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: A review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 2340-9.
- Faay MDM, van Baal GCM, Arango C, e.a. Hostility and aggressive behaviour in first episode psychosis: Results from the optimise trial. *Schizophr Res* 2020; 223: 271-8.
- Faay MDM, van Os JJ. Aggressive behavior, hostility, and associated care needs in patients with psychotic disorders: A 6-year follow-up study. *Front Psychiatry* 2020; 10: 934.
- Fazel S, Gulati G, Linsell L, e.a. Schizophrenia and violence: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009; 6: e1000120.
- Fresán A, Apiquian R, de la Fuente-Sandoval C, e.a. Premorbid adjustment and violent behavior in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2004; 69: 143-8.
- Frogley C, Taylor D, Dickens G, e.a. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 1351-71.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
- Korver N, Quee PJ, Boos HB, e.a., investigators G. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUPO), a multi-site longitudinal cohort study focused on gene-environment interaction: Objectives, sample characteristics, recruitment and assessment methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012; 21: 205-21.
- Large MM, Nielssen O. Violence in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2011; 125: 209-20.
- Leucht S, Winter-van Rossum I, Heres S, e.a. The Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe (OPTIMISE) trial: Rationale for its methodology and a review of the effectiveness of switching antipsychotics. *Schizophr Bull* 2015; 41: 549-58.
- Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, e.a. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 323-9.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
- Slade M, Beck A, Bindman J, e.a. Routine clinical outcome measures for patients with severe mental illness: CANSAS and HoNOS. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 404-8.
- Volavka J. Neurobiology of violence: American Psychiatric Pub; 2008.
- Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1237-45.
- Volavka J, Czobor P, Derks EM, e.a. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 955-61.
- Winsper C, Ganapathy R, Marwaha S, e.a. A systematic review and meta-regression analysis of aggression during the first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128: 413-21.
- Witt K, Hawton K, Fazel S. The relationship between suicide and violence in schizophrenia: Analysis of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) dataset. *Schizophr Res* 2014; 154: 61-7.
- Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: Systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One* 2013; 8: e55942.

SUMMARY

Epidemiology and treatment of aggression in patients with psychotic disorders

M.D.M. Faay, F.E. Scheepers, J.J. van Os

- Background** Aggression is a major problem within psychiatry. During the recent years, a lot of research has been done, but many clinical decisions are still not evidence-based.
- Aim** This article describes three studies of the thesis 'Aggression in Psychiatry'. The overarching goal was to contribute to the current knowledge on aggression with clinically relevant results. The three studies described in this article are focused on psychotic disorders.
- Method** The first study is a survival analysis with data from a 6-year follow-up study. The second study is focused on associations between aggression and clinical factors and the effect of antipsychotics on aggression in first episode psychosis patients. The third study is a meta-analysis focused on the effectiveness of typical versus atypical antipsychotics on aggression.
- Results** The yearly incidence of aggression in patients with psychotic disorders is around 2%. Patients with symptoms such as impulsivity, but also childhood trauma are at risk for aggression. Amisulpride appears effective against aggression during the first weeks of treatment. In patients with more persistent aggression, clozapine is most effective.
- Conclusion** Aggression is complex and heterogeneous. More research is needed, but with the findings of these three studies, we contribute to the current knowledge of aggression and treatment options.