

OPUS: Randomiseret multicenterundersøgelse af integreret behandling sammenlignet med standardbehandling før første psykoseepisode – sekundærpublikation

Overlæge Merete Nordentoft, cand.psych. Lone Petersen,
1. reservelæge Pia Jeppesen,
klinisk assistent Anne A. Elgaard Thorup,
afdelingslæge Maj-Britt Helle Abel,
reservelæge Johan Øhlenschlæger,
cand.psych. Torben Østergaard Christensen,
overlæge Gertrud Krarup & cheflæge Per Jørgensen

H:S Bispebjerg Hospital, Psykiatrisk Afdeling,
Sct. Hans Hospital,
Psykiatrisk Hospital Risskov, og
H:S Rigshospitalet, Copenhagen Trial Unit

Resume

Formål: Formålet var at undersøge effekten af integreret behandling i OPUS-team versus standardbehandling for patienter med debuterende psykose.

Materiale og metoder: I perioden 1998-2000 blev 547 patienter i alderen 18-45 år med debuterende psykose i H:S-området og Århus Amt inkluderet i en randomiseret klinisk undersøgelse af integreret behandling (OPUS-team) over for standardbehandling. Behandlingen i OPUS-team var af to års varighed og indeholdt tilknytning til en fast kontaktperson, inddragelse af familien og tilbud om træning af sociale færdigheder. Standardbehandlingen bestod oftest i tilbud om kontakt til et distriktspsykiatrisk center.

Resultater: Ved et- og toårsopfølgingsinterview var psykotiske og negative symptomer mindre blandt OPUS-team-behandlede patienter end blandt patienter i standardbehandlingen. Patienter i OPUS-behandling havde mindre misbrug af alkohol og stoffer, højere grad af fastholdelse i behandlingen og var mere tilfredse med behandlingen.

Konklusion: Behandling i OPUS-team forbedrede det kliniske forløb og fastholdelsen af behandlingskontakt. Resultaterne var konsistente ved et- og toårsopfølgning.

Psykosociale interventioner som opsøgende psykoseteam og familiebehandling har vist sig at have positiv effekt på det kliniske og sociale forløb for patienter med skizofreni [1, 2]. Der er opstillet den hypotese, at perioden umiddelbart efter debut af psykotisk lidelse er en kritisk periode, der indeholder gode muligheder for at forebygge gentagne psykotiske episoder [3, 4].

OPUS-projektet er den første store, kliniske, randomiserede undersøgelse, hvori integreret behandling (OPUS-team)

sammenlignes med standardbehandling for patienter med debuterende psykose [5].

Materiale og metoder

I perioden fra den 1. januar 1998 til den 31. december 2000 inkluderedes 547 patienter i København, Frederiksberg og Århus i alderen 18-45 år med en diagnose inden for F2-området i International Classification of Diseases (ICD) 10 (skizofreni og skizofrenilignende tilstande). Disse patienter havde ikke fået kontinuert antipsykotisk behandling i mere end 12 uger.

Patienterne fik ved central randomisering tildelt behandling i OPUS-team (integreret behandling) eller standardbehandling.

Integreret behandling i OPUS-team bestod af behandling i et opsøgende psykoseteam, som arbejdede med specificerede protokoller for familieinddragelse og træning af sociale færdigheder. Der var to OPUS-team i København og et i Århus. Personale-patient-ratio var 1:10. Hver patient blev tilbudt et toårigt behandlingsforløb med tilknytning til et fast teammedlem (en kontaktperson), som var ansvarlig for at opretholde kontakten og for at koordinere behandlingen. Der var udstrakt brug af hjemmebesøg. Under indlæggelse overgik behandlingsansvaret til sengeafdelingen, men kontakten med OPUS blev opretholdt ved ugentlige besøg. Åbningstiden var mandag til fredag kl. 8-17, og uden for åbningstiden kunne patienter eller pårørende efterlade en telefonbesked på kontaktpersonens personlige telefonsvarer, og opkaldet blev så besvaret den følgende morgen. Hver patient fik udarbejdet en kriseplan, der indeholdt en plan for, hvad patienten skulle gøre ved forværring af symptomer i aften- eller nattetimer. Hvis patienten var skeptisk over for behandlingen, prøvede teamet at opretholde kontakten og motivere patienten for fortsat behandling.

OPUS tilbød inddragelse af familien gennem samtaler, uddannelses tilbud og deltagelse i flerfamiliegruppe med to behandlere [6] i 18 måneder, halvanden time hver anden uge. Flerfamiliegruppen fokuserede på problemløsning og udvikling af færdigheder til at håndtere de problemer, sygdommen medfører. Patientens sociale færdigheder blev undersøgt [7], og de, der havde nedsatte sociale færdigheder, blev tilbudt et etårigt træningsforløb i en gruppe, hvor der blev arbejdet med symptommestring, samtalefærdighed, konfliktløsning og betydningen af medicinering.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Standardbehandlingen bestod oftest af tilbud om tilknytning til et distriktssykiatrisk center. Hver patient var for det meste i kontakt med en læge og en distriktssygeplejerske og i nogle tilfælde også en socialrådgiver. Hjemmebesøg kunne finde sted, men fremmøde i distriktscenteret var det mest almindelige. Personale-patient-ratio varierede mellem 1:20 og 1:30. Uden for åbningstid kunne patienterne henvende sig på en psykiatrisk skadestue.

Både patienter i OPUS-team og patienter i standardbehandling blev tilbudt behandling med antipsykotisk medicin i henhold til retningslinjer fra Dansk Psykiatrisk Selskab. Behandling med andengenerationsantipsykotika betragtedes som førstevalgsbehandling.

Opfølgingsundersøgelserne blev gennemført af forskere (læger og psykologer), som ikke havde noget med behandlingsindsatsen at gøre. De var ikke blindede for, hvilken behandling patienterne var blevet tildelt ved lodtrækningen. Ved indgang i studiet, etårs- og toårsopfølgning blev følgende oplysninger indsamlet: hoved- og bidiagnose på baggrund af interview med *schedule for clinical assessment in neuropsychiatry* (SCAN), *scale for assessment of positive symptoms* (SAPS) og *scale for assessment of negative symptoms* (SANS), sociodemografiske forhold, *global assessment of functioning*, funktions- og symptomskala (GAF), *social network schedule, client satisfaction questionnaire*, varighed af ubehandlet psykose og undersøgelse med interview for *retrospective assessment of onset of schizophrenia* (IRAOS).

Oplysninger om sagedagsforbrug for alle patienter var baseret på registeroplysninger, mens andre oplysninger om

behandling, herunder medicinering og fastholdelse i behandling, var baseret på journaloplysninger. Undersøgelsen var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner (KF 01-387/97).

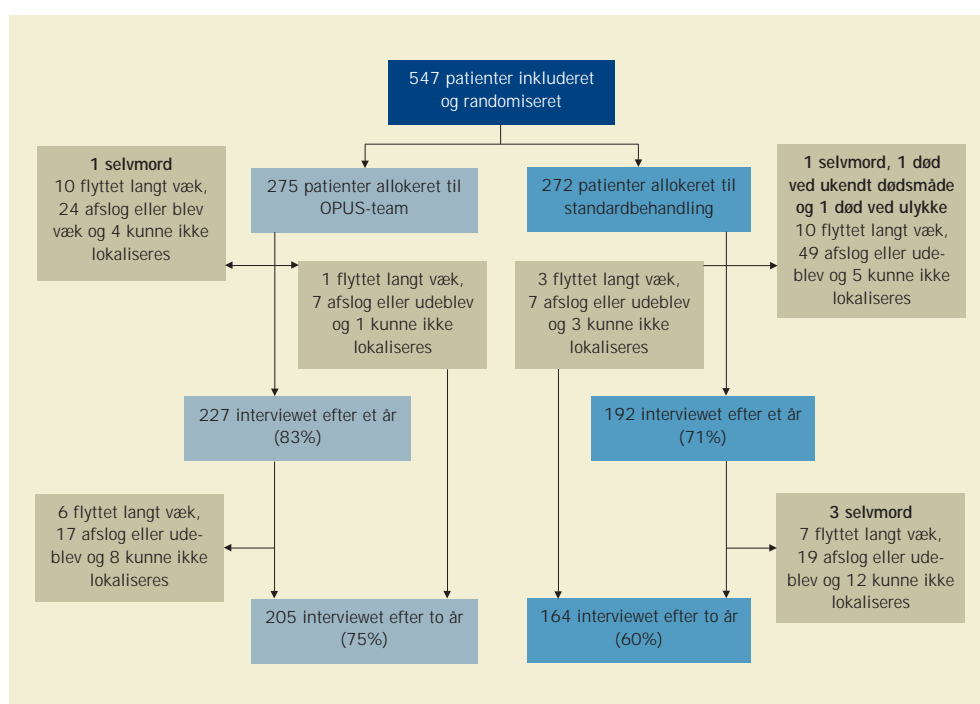
Statistik

Der var et skævt bortfald fra opfølgingsinterviewene, idet 75% af patienterne i OPUS-behandlingen og 60% af patienterne i standardbehandlingen deltog i toårsopfølgningsinterview (Figur 1). Derfor blev der gennemført analyser af kontinuerte variable (SAPS, SANS og GAF) i en *repeated measurement*-model som bygger på en antagelse om, at fordelingen af manglende data kan estimeres ud fra information i tidligere interview.

Resultater

Der var ingen signifikante forskelle på patienterne i de to behandlingsgrupper ved undersøgelsens start. Der var ingen signifikante forskelle i variable ved indgang i studiet for de patienter, der deltog i opfølgingsinterview, og dem, der ikke gjorde, bortset fra at der var en større deltagelse blandt patienter fra Århus og blandt patienter, hvis pårørende havde deltaget i interview ved indgang i studiet. I standardbehandlingen var der større frafald fra opfølgingsinterview blandt patienter med misbrug og blandt patienter, der ikke havde studentereksamen eller hf-eksamen.

Integreret behandling i OPUS-team var signifikant bedre end standardbehandlingen med hensyn til effekten på psykotiske symptomer og negative symptomer (Tabel 1). Effekten



Figur 1. Randomisering og deltagelse i etårs- og toårsopfølgningsinterview af 547 patienter, der havde første psykoseepisode og var inkluderet i OPUS-projektet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Klinisk effekt og brugertilfredshed hos patienter, der havde debuterende psykose og modtog integreret behandling i OPUS-team, sammenlignet med patienter, der modtog standardbehandling. Værdierne er gennemsnit (standarddeviation), hvis ikke andet er angivet.

	Etårsopfølgning (n = 419)			p-værdi	Toårsopfølgning (n = 369)			p-værdi
	integreret behandling (OPUS-team) (n = 227)	standardbehandling (n = 192)	estimeret gennemsnitlig forskel (95% konfidensinterval)		integreret behandling (OPUS-team) (n = 205)	standardbehandling (n = 164)	estimeret gennemsnitlig forskel (95% konfidensinterval)	
<i>Psykopatologi^a</i>								
Psykotisk dim.	1,09 (1,27)	1,35 (1,39)	-0,31 (-0,55 til -0,07)	0,02	1,06 (1,26)	1,27 (1,40)	-0,32 (-0,58 til -0,06)	0,02
Negativ dim.	1,68 (1,10)	2,02 (1,12)	-0,36 (-0,54 til -0,17)	< 0,001	1,41 (1,15)	1,82 (1,23)	-0,45 (-0,67 til -0,22)	< 0,001
Disorganiseret dim.	0,40 (0,59)	0,42 (0,56)	-0,04 (-0,14 til 0,07)	0,5	0,37 (0,56)	0,50 (0,73)	-0,12 (-0,25 til 0,00)	0,06
GAF, symptom	48,2 (14,9)	44,9 (16,0)	3,00 (0,37 til 5,63)	0,03	51,18 (15,01)	48,67 (15,92)	2,45 (-0,32 til 5,22)	0,08
GAF, funktion	51,7 (15,1)	49,4 (14,6)	2,61 (0,11 til 5,15)	0,04	55,16 (15,15)	51,13 (15,92)	3,12 (0,37 til 5,88)	0,03
Brugertilfredshed ^b	24,9 (4,5)	23,0 (7,2)	1,88 (0,73 til 3,02)	0,001	26,1 (3,7)	22,9 (5,2)	3,09 (2,10 til 4,04)	< 0,001

Dim. = Dimension.

GAF = *global assessment of functioning*.

a) Estimeret gennemsnitlig forskel er baseret på beregninger i *repeated measurements*-model med behandlingssted (København vs. Århus), køn, misbrug, diagnose og værdien af skalaen ved indgang i studiet inkluderet som kovariate variable.

b) Baseret på *client satisfaction questionnaire score*. Estimeret gennemsnitlig forskel er udregnet med variansanalyse med behandlingssted (København vs. Århus) som kovariat variabel.

på psykosesymptomer svarede til, at hver tredje patient i integreret behandling opnåede en et point bedre score på SAPS (for eksempel fra »moderat« til »mild«). Effekten på negative symptomer svarede til, at hver anden patient opnåede et point bedre score på SANS end ved standardbehandlingen. Dette skønnes at være af klinisk betydning.

Brugertilfredsheden var markant og signifikant større blandt de patienter, der fik den integrerede behandling i OPUS-team. Integreret behandling i OPUS-team havde reduceret alkohol- og stofmisbruget ved etårs- og toårsopfølgningen. Ved etårsopfølgningen var der færre patienter i integreret behandling i OPUS-team, som ikke boede i selvstændig bolig (10% vs. 17%), men ved toårsopfølgning var den forskel ikke længere til stede (13% vs. 14%). Ved etårsopfølgningen var der en større andel af patienterne i integreret behandling end i standardbehandling, der modtog revalidering (14% vs. 7%), men ved toårsopfølgningen var der ingen signifikant forskel (17% vs. 12%).

Integreret behandling i OPUS-team var standardbehandlingen klart overlegen med hensyn til fastholdelse i behandling målt som den andel af patienter, hvis behandling blev afsluttet trods behandlingsbehov (3% vs. 15%), eller som andelen af patienter, som slet ikke havde ambulant kontakt i løbet af et år (3% vs. 15% i det første år og 7% vs. 31% i det andet år).

Patienter i OPUS-team-behandling havde i løbet af det første år et signifikant mindre sengedagsforbrug end patienter i standardbehandling (gennemsnit 62 dage vs. 79 dage). For hele den toårige interventionsperiode havde patienter behandlet i OPUS-team 22% færre sengedage end patienter i standardbehandling (gennemsnit 89 dage vs. 114 dage; differens ~ -25, 95% konfidensinterval ~ -51-1,1, p = 0,06).

Andelen af patienter, der modtog første- eller andengene-

rationsantipsykotika var ikke forskellig i de to grupper. Anti-psykotisk behandling var ikke årsag til forskellen i psykotiske og negative symptomer mellem de to behandlingsformer. Patienterne i OPUS-team fik signifikant lavere doser af andengenerationsantipsykotika end patienterne i standardbehandling.

Diskussion

Resultatet af denne eksperimentelle kliniske undersøgelse faldt ud til fordel for integreret behandling i OPUS-team, som fungerede som opsøgende psykoseteam med specifikke protokoller for familieinddragelse og træning af sociale færdigheder, OPUS-team var standardbehandlingen overlegen med hensyn til effekten på psykotiske og negative symptomer, på misbrug, brugertilfredshed, fastholdelse i behandling, sociale forhold (kun første år) og sengedagsforbrug. Effekten på psykotiske eller negative symptomer var ikke forklaret af effekten af antipsykotisk medicin. Effekten på psykotiske og negative symptomer var den samme efter et og to år, og dette indikerer undersøgelsens robusthed. OPUS-team-behandlingen var dyrere end behandlingen i distriktspsykiatriske centre, men udgifterne modsvarede af en besparelse på sengedagsforbrug.

Bortfaldsanalysen tydede på, at flere patienter med dårlig prognose (for eksempel patienter med misbrug) deltog i opfølgningsinterview blandt de OPUS-team-behandlede end blandt patienterne i standardbehandlingen, derfor kan effekten af OPUS-team-behandlingen være større, end resultaterne umiddelbart tyder på. Dette kan muligvis forklare, hvorfor patienterne, der var i OPUS-team-behandling, ikke havde bedre sociale effekter end patienterne, der var i standardbehandling, i toårsopfølgningen. Resultatet af undersøgelsen er i overensstemmelse med resultaterne af metaanalysen om opsøgende psykoseteam [1], med naturalistiske undersøgelser af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

integreret behandling [8-10] og med resultaterne af den eneste anden randomiserede undersøgelse af specialiseret behandling af patienter med debuterende psykose [11].

Korrespondance: *Merete Nordentoft*, Psykiatrisk Afdeling E, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: merete.nordentoft@dadlnet.dk

Antaget: 26. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in BMJ 2005;331:602.

Taksgelser: Projektet modtog støtte fra Sundhedsministeriet (jr.nr. 96-0770-71), Socialministeriet, Københavns Universitet, Hovedstadens Sygehusfællesskab, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (nu Forskningsrådet for sygdom og sundhed) (jr.nr. 9601612 og 9900734) og Slagtermester Wörzners Foundation.

Litteratur

1. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 5, 1998. Oxford: Update Software.
2. Pharoah FM, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia (Cochrane review). Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
3. Nordentoft M, Laursen TM, Agerbo E et al. Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. *BMJ* 2004;329:261.
4. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172:53-9.
5. Jørgensen P, Nordentoft M, Abel MB et al. Early detection and assertive community treatment of young psychotics: the opus study rationale and design of the trial. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000;35:283-7.
6. McFarlane WR, Lukens E, Link B et al. Multiple-family groups and psycho-education in the treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52: 679-87.
7. World Health Organization. WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS). Geneva: WHO, 1998.
8. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
9. Carbone S, Harrigan S, McGorry PD et al. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: the impact of treatment approach. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:96-104.
10. Malla AK, Norman RM, Manchanda R et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatr Serv* 2002;53:458-63.
11. Craig TK, Garety P, Power P et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004;329:1067.

Ascariasis er en zoonose i Danmark – sekundærpublikation

Cand.scient. Peter Nejsum, lektor E. Davis Parker, laboratorieleder Jane Frydenberg, lektor Uffe B. Skov Sørensen, lektor Allan Roepstorff & overlæge Jørgen Prag

Den Kongelige Veterinære og Landbohøjskole, Center for Eksperimentel Parasitologi, Aarhus Universitet, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi og Afdeling for Genetik og Økologi, og Sygehus Viborg, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Resume

Forekomsten af humane spolorminfektioner (askariose) er tidligere forklaret ved, at smitten enten er erhvervet under udlandsrejser eller ved indtagelse af uforarbejdede levnedsmidler importeret fra lande, hvor sygdommen er almindeligt forekommende. Epidemiologiske undersøgelser udført i Viborg Amt peger imidlertid på, at svin er hovedsmittekilden. Resultaterne af populationsgenetiske undersøgelser bekræfter denne teori. Sundhedspersonalet bør være opmærksomt på, at den helt dominerende smittevej for spolorm her i landet er fra svin til mennesker, og at specielt mindre børns kontakt med svinegødning derfor bør forhindres.

Adskillige småophobninger af askariose blandt børn blev observeret af Mikrobiologisk Afdeling på Viborg Sygehus [1]. Ingen af børnene havde været ude at rejse, men i stedet kunne

infektionerne sættes i forbindelse med kontakt med svin eller svinegødning [2].

Det vides ikke, hvorvidt menneskets og svinets spolorm er en eller to arter. Der er ikke beskrevet entydige morfologiske forskelle mellem spolorm fra de to værter. Det har været antaget, at spolorm fundet hos mennesker tilhører arten *A. lumbricoides*, mens orm fra svin er *A. suum*. I genetiske studier er det blevet påvist, at nogle humane spolorminfektioner kan være zoonotiske [3], og det er tillige under eksperimentelle forhold vist, at spolorm fra de to værter kan krydsinficere [4, 5].

For at klarlægge smittevejen for spolorm her i landet blev danske humane *Ascaris* og *Ascaris*, der var indsamlet fra danske slagtesvin, sammenlignet ved brug af polymerasekædereaktions-(PCR)-baserede DNA-analyser. De danske orm blev desuden sammenlignet med orm fra mennesker og svineorm indsamlet i udviklingslande.

Materialer og metoder

Treogtredive danske *Ascaris* fra mennesker blev indsamlet med hjælp af Viborg Amts 150 praktiserende læger, der rapporterede om nye tilfælde af spolorm til Klinisk Mikrobiologisk Afdeling på Viborg Sygehus. Via umiddelbar telefonisk kontakt til patienter/forældre blev orm og epidemiologiske data rekvireret. Mebendazol blev benyttet ved antihelminthisk behandling af patienterne.