

Intensiv versus standardbehandling ved debuterende psykose – sekundærpublikation

Cand.psych. Mette Bertelsen, afdelingslæge Pia Jeppesen, cand.psych. Lone Petersen, læge Anne Thorup, læge Johan Øhlenschlæger, overlæge Phuong Le Quach, cand.psych. Torben Østergaard Christensen, overlæge Gertrud Krarup, cheflæge Per Jørgensen & professor Merete Nordentoft

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Psykiatrisk Center
Bispebjerg, Psykiatrisk
Center Sct. Hans, og
Århus Universitets-
hospital, Risskov

RESUME

I alt 547 patienter med debuterende psykose randomisedes til to års OPUS-behandling versus standardbehandling. OPUS-behandlingen bestod af tilknytning til en fast kontaktperson, inddragelse af familien og tilbud om træning af sociale færdigheder. Standardbehandlingen bestod oftest i kontakt til et distriktspsykiatrisk center. De positive effekter af OPUS-behandlingen, der var opnået efter to år i form af færre symptomer og mindre misbrug, var forsvundet efter fem år, men der var signifikant færre, som boede i boinstitution for psykisk syge, og senge-dagsforbruget var mindre.

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 [1]. Tidligere undersøgelser har vist, at det er muligt at intervenere tidligt i forløbet af en psykotisk lidelse og derigennem sikre et bedre forløb [2, 3]. Den danske OPUS-undersøgelse er det første og hidtil største randomiserede forsøg, i hvilket man har undersøgt effekten af specialiseret og intensiv tidlig intervention versus standardbehandling. Der har ikke tidligere været gennemført undersøgelser af langtidseffekten af den specialiserede og intensive tidlige behandling.

MATERIALE OG METODER

Deltagere

I perioden fra 1. januar 1998 til 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), som ikke havde fået kontinuert antipsykotisk behandling i mere end 12 uger. Patienterne blev interviewet efter et, to og fem år.

Intervention

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

Behandling i OPUS-team bestod af behandling i et specialiseret, tværfagligt psykoseteam, der var op-

søgende, og som arbejdede med specifikke protokoller for familieinddragelse og træning af sociale færdigheder. Der var to OPUS-team i København og et i Århus. Personale:patient-ratioen 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 blandt andet ved hjemmebesøg og for at koordinere behandlingen. Den intensive intervention indeholdt modificeret behandling i et tværfagligt og specialiseret, opsøgende psykoseteam [4], samt familiebehandling og social færdighedstræning i en toårig periode.

Standardbehandlingen bestod oftest i tilbud om tilknytning til et distriktspsykiatrisk center. Hver patient var for det meste i kontakt med en læge og distriktssygeplejerske og i nogle tilfælde også en socialrådgiver. Hjemmebesøg kunne finde sted, men fremmøde i distriktscenteret var det mest almindelige. Personale:patient-ratioen varierede mellem 1:20 og 1:30.

Efter to år blev patienterne fra OPUS overført til standardbehandling, primært i distriktspsykiatrien.

Opfølgingsundersøgelsen

Opfølgingsinterview blev gennemført af uafhængige forskere, som var blindede for, hvilken behandling patienten oprindeligt havde modtaget.

Ved *baseline* og efter et-, to- og femårsinterview blev følgende forhold belyst: 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)* [5], sociodemografiske forhold, *Global Assessment of Functioning, funktion and symptomskala (GAF)*, *Social Network Schedule* [6], *Client Satisfaction Questionnaire* [7], selvmordsadfærd og selvmordstanker.

Ved *baseline* undersøgtes tillige varighed af ubehandlet psykose med *Interview for Retrospective Assessment of Onset of Schizophrenia (IRAOS)* [8], og ved femårsundersøgelsen blev sygdomsforløbet de seneste to år kortlagt med *Life Chart Schedule* [9].

Oplysninger om sengedagsforbrug, sociodemografiske forhold og ophold på psykiatrisk boinstitution for alle patienter var baseret på registeroplysninger, mens andre oplysninger om behandling – herunder medicinering – var baseret på journaloplysninger. Undersøgelsen var godkendt af den videnskabetiske komite i København (KF 01-387/97).

Statistik

Kontinuerte variable (SAPS, SANS og GAF) blev analyseret i en repeated measurement-model, som bygger på en antagelse om, at fordelingen af manglende data kan estimeres ud fra information i tidligere interview.

Betingelsen for anvendelsen af denne metode er, at data kan betragtes som *missing at random*, når man inddrager den information, der er indsamlet ved *baseline*, etårs- og toårsopfølgning [10]. Følgende variable blev medtaget som kovariater i *repeated measurements*-modellen: behandling, misbrug ved *baseline*, alder og køn. *Baseline*-værdier af de respektive effektmål (SAPS, SANS og GAF) blev automatisk inkluderet i modellen.

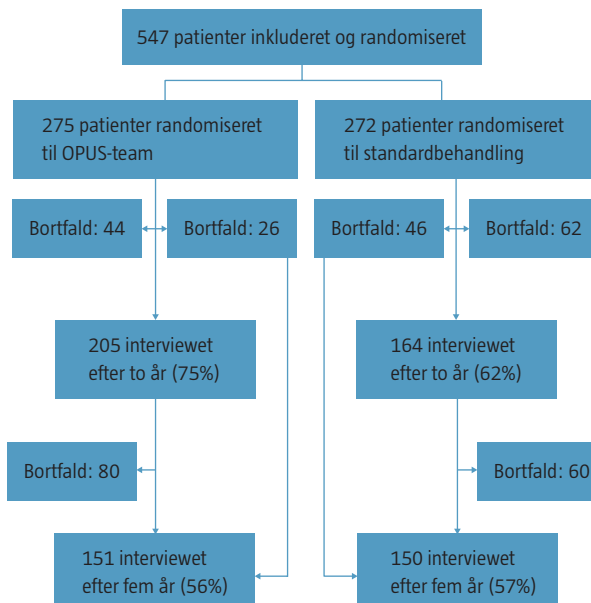
RESULTATER

Frafald fra undersøgelsen fremgår af flowchart (Figur 1). Patienter, som ikke deltog i femårsopfølgningsundersøgelsen, var lidt ældre end de, der deltog, men herudover var der ikke signifikante forskelle på de to grupper hverken med hensyn til køn, optageområde, varighed af ubehandlet psykose, uddannelse, eller *baseline*- og etårs-scoringer af psykotiske og negative symptomer. Selv om der ikke kunne påvises selektionsbias, må resultaterne vurderes med forsigtighed, da opfølgingsprocenten var 57%.

Analyse af de primære effektmål i *repeated mea-*

FIGUR 1

Flowchart, der belyser, hvor mange patienter der har deltaget i opfølgingsinterview.



surement-modellen (Tabel 1) viste ingen signifikante forskelle mellem de to behandlingsgrupper. De signifikante forskelle, der var med hensyn til effekt efter to år, var forsvundet i perioden mellem toårs- og femårsopfølgningen, hvor den eksperimentelle behandling ikke længere var tilgængelig.

Den intensive og specialiserede tidlige behandling havde effekt på misbrug efter to år, men ikke efter fem år. Der var ikke forskelle på de to behandlingsgrupper med hensyn til depression og selvmordsadfærd efter to og fem år.



TABEL 1

Klinisk effekt ved toårs- og femårsopfølgning af patienter, der havde førstegangpsykose og var randomiseret til intensiv tidlig intervention (OPUS-behandling) eller standardbehandling.

	Toårsopfølgning (n = 369)				Femårsopfølgning (n = 301)			
	OPUS (n = 205)	standardbehandling (n = 164)	estimeret gennemsnitlig forskel (95% KI)	p-værdi	OPUS (n = 151)	standardbehandling (n = 150)	estimeret gennemsnitlig forskel (95% KI)	p-værdi
Psykotisk dimension	1,06 (1,26)	1,27 (1,40)	-0,32 (- 0,58 til - 0,06)	0,02	1,41 (1,62)	1,31 (1,60)	0,04 (- 0,3 til 0,39)	0,83
Negativ dimension	1,41 (1,15)	1,82 (1,23)	- 0,45 (- 0,67 til - 0,22)	< 0,001	1,73 (1,29)	1,82 (1,46)	- 0,05 (- 0,34 til 0,24)	0,73
Disorganiseret dimension	0,37 (0,56)	0,50 (0,73)	- 0,12 (- 0,25 til - 0,00)	0,06	0,42 (0,75)	0,47 (0,76)	- 0,14 (- 0,27 til 0,06)	0,22
GAF-symptom	51,18 (15,01)	48,67 (15,92)	2,45 (- 0,32 til 5,22)	0,08	53,46 (16,64)	53,78 (17,79)	- 0,16 (- 3,97 til 3,37)	0,96
GAF-funktion	55,16 (15,15)	51,13 (15,92)	3,12 (0,37 til 5,88)	0,03	55,36 (17,28)	54,16 (18,41)	1,34 (- 2,65 til 5,34)	0,51

GAF = *global assessment of function*, KI = konfidensinterval, SD = standardafvigelse.

Estimeret gennemsnitlig forskel er baseret analyser i *repeated measurement model in unstructured variance matrix*. Behandlingssted (København, Århus), køn, misbrug og alder var inkluderet som kovariate variable. Værdierne er opgjort i gennemsnit (SD).

Der var ikke signifikante forskelle på andelen af patienter, som fik antipsykotisk medicin efter to år eller efter fem år. Patienter i OPUS-behandling fik signifikant lavere doser af andengenerations-antipsykotika efter to år, men ikke efter fem år.

Ved inddragelse af registerbaserede data (Tabel 2) viste det sig, at patienter i OPUS-behandling havde færre indlæggelsesdage på psykiatrisk afdeling end standardpatienter i de første to år (gennemsnit 96 versus 123 dage; gennemsnitlig forskel 27,4 dage, 95% konfidensinterval (KI): 0,57-54,32, $p = 0,05$) (Tabel 1). Mellem toårs- og femårsopfølgning var der ikke signifikant forskel mellem de to grupper (58 dage versus 71 dage, gennemsnitlig forskel 13,1, 95% KI; -12,5-38,7, $p = 0,31$). I hele perioden fra baseline til femårsopfølgning havde patienter i OPUS-behandling gennemsnitligt haft 20% færre sengedage

end patienter i standardbehandling (149 versus 193 dage, gennemsnitlig forskel 44, 95% KI: 0,15-88,12, $p = 0,05$).

Alle data vedrørende effekt på sociale forhold er registerbaserede, hvilket muliggør en komplet opfølgning bortset fra de 16 patienter, der var døde.

Andelen af patienter, der boede på en psykiatrisk boinstitution var ens ved toårsopfølgningen, men ved femårsopfølgningen boede 4% af OPUS-patienterne og 10% af standardpatienterne på boinstitution (oddsratio (OR) 2,3, 95% KI: 1,1-4,8, $p = 0,02$). Det gennemsnitlige antal dage på boinstitution i perioden fra to til fem år var 57 (standardafvigelse (SD) 213) for OPUS-patienterne versus 102 (SD 282) for standardpatienterne (gennemsnitlig forskel 45,1, 95% KI: 0,31-89,9, $p = 0,05$).

Der var ingen signifikante forskelle i andelen, der

TABEL 2

Effekt på sociale forhold, sengedagsforbrug og forbrug af pladser i psykiatrisk boinstitution ved toårs- og femårsopfølgning af patienter, der havde førstegangsspsykose og var randomiseret til intensiv tidlig intervention (OPUS-behandling) eller standardbehandling.

	OPUS	Standard- behandling (n = 193)	Forskelle i % (95% KI)	Oddsratio (95% KI)/para- meterestimat (95% KI)	p-værdi	OPUS (n = 151)	Standard- behand- ling (n = 150)	Forskelle i % (95% KI)	Oddsratio (95% KI)/para- meterestimat (95% KI)	p-værdi
<i>Forbrug af psykiatriske sengepladser – baseret på alle 547 patienter, bortset fra de afdøde</i>										
Gns. antal sengedage (SD) ^a	96 (146,7)	123 (170,6)		27,4 (0,57 til 54,32)	0,05	58 (145,1)	71 (154,9)		13,1 (-12,5 til 38,7)	0,31
Mediant antal sengedage ^b	25	52			0,04	0	0			
Ikke indlagt ^c	89 (32)	73 (27)	-5 (-0,1 til 0,02)	1,3 (0,88 til 1,84)	0,20	157 (57)	148 (54)	-3 (-0,1 til 0,06)	1,0 (0,74 til 1,52)	0,66
Ingen ambulante kontakter seneste år ^c	20 (7)	85 (31)	24 (17 til 31)	0,2 (0,1 til 0,3)	<0,001	127 (46)	133 (48)	4 (-0,04 til 0,13)	0,8 (0,6 til 1,2)	0,41
Gns. antal besøg i psyk. skadestue (SD) ^a	1,43 (2,6)	1,71 (4,0)		0,28 (-0,28 til 0,87)	0,33	1,9 (4,6)	2,2 (5,9)		0,3 (-0,6 til 1,2)	0,51
<i>Sociale forhold – baseret på alle 547 patienter, bortset fra de afdøde</i>										
Ikke selvstændig bolig ^c	19 (7)	18 (7)	0 (-0,04 til 0,04)	1,0 (0,5-1,9)	0,99	11 (4)	26 (10)	6 (-0,09 til -0,006)	2,3 (1,1 til 4,8)	0,02
Gns. antal dage i psyk. boinstitution (SD) ^a	30 (105)	35 (122)		5,2 (-24,6 til 14,3)	0,59	57 (213)	102 (282)		45,1 (0,31 til 89,9)	0,05
Ikke i arbejde eller under uddannelse ^c	142 (52)	151 (56)	4 (-0,02 til 0,14)	0,8 (0,5 til 1,1)	0,20	159 (57)	148 (54)	-3 (-0,1 til 0,06)	1,1 (0,8 til 1,6)	0,57
Gns. antal fraværsdage pga. sygdom (SD) ^a	75 (125)	80 (125)		-5,1 (-19,1 til 28,7)	0,69	45 (115)	40 (95)		-5,9 (-26,1 til 15,29)	0,58
Gns. antal dage på førtidspension (SD) ^a	58 (163)	75 (186)		16,9 (-15,9 til 49,1)	0,31	382 (437)	430 (457)		48,3 (-37,2 til 133,8)	0,26
Bor alene (evt. med børn) ^d	243 (88)	219 (81)	-7 (-0,1 til -0,00)	1,6 (0,9 til 2,7)	0,05	226 (82)	206 (75)	-7 (-0,1 til 0,01)	1,4 (0,8 til 2,2)	0,16

GAF = global assessment of function, KI = konfidensinterval, SD = standardafvigelse.

Værdierne er opgjort i gennemsnit (SD). Procentværdier angiver procenter af alle, der indgik i analysen, med mindre andet er angivet. Data vedrørende sengedagsforbrug og forbrug af pladser på psykiatrisk boinstitution stammer fra register, og alle 547 patienter – bortset fra afdøde – indgår i analyserne. Toårsværdier viser perioden fra start til toårsopfølgning. Femårsværdier viser perioden fra toårsopfølgning til femårsopfølgning.

a) p-værdier er baseret på variansanalyse. b) p-værdier er baseret på Mann-Whitneys nonparametriske test. c) Oddsratio og p-værdier er baseret på logistisk regressionsanalyse. d) Formuleringen »Bor alene (evt. med børn)« betyder, at patienten enten lever alene eller som enlig forælder.

arbejdede, eller var under uddannelse i de to behandlingsgrupper.

DISKUSSION

I dette store randomiserede forsøg kunne der ikke påvises forskelle på klinisk effekt af en toårigt intensivt og specialiseret interventionsprogram (OPUS) sammenlignet med standardbehandling. De positive kliniske effekter, som kunne påvises efter to års behandling blev ikke fastholdt tre år efter, at interventionen var ophørt. Der var derimod en vedvarende effekt på visse sociale forhold, idet en større andel af OPUS-patienterne boede i selvstændig bolig, samtidig med at de i hele den femårige interventionsperiode havde et lavere forbrug af sengedage på psykiatrisk afdeling. Disse resultater kunne tyde på, at OPUS-patienterne var bedre i stand til at honorere de krav, der stilles til et liv uden for institution. De sociale forhold var kun sekundære effektmål, men resultaterne var robuste og valide, og evnen til at bo selvstændigt var måske det bedste proxy-mål for social funktionsevne.

De mange ambulante ydelser i OPUS-behandlingen var tydeligvis dyrere end i standardbehandling, men dette opvejes af de ganske betydelige besparelser i forbrug af sengedage og pladser på psykiatrisk boinstitution.

Vores fund stemmer overens med andre undersøgelser af effekten af to års specialiseret, tidlig og intensiv intervention [3], men de tidligere undersøgelser har ikke undersøgt effekten i en længere opfølgingsperiode.

Resultaterne af vores undersøgelse rejser spørgsmålet om, hvor længe tidlig og specialiseret intervention skal vare for at opretholde de positive kliniske og sociale effekter. Der er brug for i et randomiseret design at undersøge, hvilke specifikke elementer i tidlig og specialiseret intensiv behandling (hvis ikke alle), det er nødvendigt at tilbyde i en længere periode. Endvidere er der behov for yderligere analyser af effekten i forhold til specifikke undergrupper.

KORRESPONDANCE: Merete Nordentoft, Psykiatrisk Center Bispebjerg, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 København NV. E-mail: mn@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. november 2008.

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: 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), samt Slagtermester Wørzners Fond og Stanley Wada Research Foundation.

This article is based on a study first reported in the Arch Gen Psychiatry 2008;65:762-71.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. Br J Psychiatry Suppl 1998;172:53-9.
2. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of inte-

grated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. BMJ 2005;331:602.

3. 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.
4. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001089.
5. Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW et al. Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. Arch Gen Psychiatry 1990;47:615-21.
6. Dunn M, O'Driscoll C, Dayson D et al. The TAPS Project. 4: An observational study of the social life of long-stay patients. Br J Psychiatry 1990;157:842-8, 852.
7. Larsen DH, Attkison CC, Hargreaves WA et al. Assessment of client/patient satisfaction: development of a general scale. Eval Progress Plan 1979;2:197-207.
8. Hafner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. Schizophr Res 1992;6:209-23.
9. World Health Organization. Life Chart Rating Form. Introduction to the Life Chart Schedule, 1992.
10. Gueorguieva R, Krystal JH. Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. Arch Gen Psychiatry 2004;61:310-7.