

CapOpus

Cannabis og psykose:

Randomiseret klinisk forsøg med sammenligning af specialiseret misbrugsbehandling versus standardbehandling af unge med cannabismisbrug og psykose

INDHOLD

INDHOLD	2
RESUME	3
PROJEKTORGANISATION	4
FORMÅL MED FORSØGET	5
INTRODUKTION	5
Evidens for effekten af behandling af cannabismisbrug	5
Evidens for effekten af behandling af patienter med dobbeltdiagnose	5
Evidens for effekten af gruppebehandling ved cannabismisbrug	6
Konklusion	6
INTERVENTIONERNE	6
1) Den eksperimentelle intervention: Cannabis og Psykose (CapOpus) – det specialiserede behandlingstilbud	6
2) Kontrolinterventionen: Det ikke specialiserede behandlingstilbud.....	9
FORSKNINGSPLAN	10
Inklusionskriterier	10
Eksklusionskriterier	10
Randomisering	10
Effekt mål.....	11
Materialestørrelse og styrkeberegning	12
Statistik.....	12
Publikation	12
Ethiske overvejelser	12
STED og ORGANISATION	13
Der er etableret samarbejde med Peter Ege, socialoverlæge i Københavns Kommune, som formidler kontakten til kommunens misbrugsbehandling. Desuden tilsagn om deltagelse i givet tilsagn om deltagelse i fagligt netværk fra kommunens rådgivningscentre og behandlingstilbuddet U-turn, Frederiksberg Kommunes Rådgivningscenter (FKRC), Rusnavigatørerne i København, Misbrugscenter - Område Vest, Silkeborg, Platangårdens Ungdomscenter, Rusmiddelcenter Odense (unge), samt Nordsjællands Misbrugscenter. Der vil tillige blive formidlet information om projektet gennem deltagelse i netværk under Videnscenter for Socialpsykiatri ”Ungdom eller sindslidelse – oplysning og samarbejde”.....	13
FORMIDLING AF RESULTATER	13
TIDSPLAN	14
ØKONOMI	14

RESUME

Baggrund:

Cannabismisbrug optræder blandt ca 25 procent af unge med psykose. Cannabisforbruget er forbundet med dårlig prognose med hensyn til symptomudvikling, samarbejde omkring behandlingen og senedagsforbrug. Der er mangel på forsøg der belyser effekten af interventioner beregnet på at nedbringe cannabisforbruget hos unge med psykose

Metode:

Unge med psykose i skizofrenispektret (ICD 10, kapitel F2) og samtidigt cannabismisbrug (ICD 10, kapitel F12) inkluderes i et enkeltblindet randomiseret forsøg, hvor specialiseret misbrugsbehandling sammenlignes med standardbehandling. Den specialiserede behandling omfatter en måneds individuel behandling med 'motivational interviewing', herefter tre måneders gruppebehandling og til sidst 2 måneders individuel behandling. I hele forløbet samarbejdes med patientens familie og patientens faste behandler med henblik på at disse vigtige støtteinstanser i patientens liv skal tilegne sig så meget viden som muligt om hvilke faktorer der kan medvirke til at nedbringe misbruget. Standardbehandlingen er ikke homogen, men omfatter tilknytning til OPUS, distriktspsykiatri eller opsøgende psykoseteam.

Behandlingen gennemføres af to misbrugskonsulenter, som sammen leder gruppeforløbet og som varetager kontakten med patientens sædvanlige behandler og forestår en række ekstra kontakter med patienten og dennes familie.

En forskningsassistent, der er blindet for hvilken behandling patienten er blevet randomiseret til, gennemfører undersøgelse af patienten ved indgang i forsøget, efter 6 måneder og efter 10 måneder. Der planlægges inkluderet i alt 120 patienter.

Statistik:

Der vil blive gennemført bortfaldsanalyse og repeated measurement analyser med interaktionsanalyser af tid og behandlingstype for at evaluere effekten og søge at modvirke eventuelle skævvridende effekter af et skævt bortfald.

Organisation:

Forsøget gennemføres af personale ansat på Psykiatrisk Center Bispebjerg, men patienter i behandling i OPUS, i opsøgende psykoseteam, eller i distriktspsykiatrien i København og Frederiksberg kan henvises til projektet.

PROJEKTORGANISATION

Projektansvarlig: Merete Nordentoft, lektor, overlæge ph.d. MPH

Projektleder Allan Fohlmann, psykolog, ansvarlig for den kliniske eksperimentelle intervention

Projektleder Anne Mette Larsen, ergoterapeut, ansvarlig for den kliniske eksperimentelle intervention

Forskningsassistent Carsten Hjorthøj, kandidat i folkesundhedsvidenskab, ansvarlig for forskningsprojektet

Overlæge Christian Gluud, Copenhagen Trial Unit, Rigshospitalet

Merete Nordentoft, Allan Fohlmann, Anne Mette Larsen og Carsten Hjorthøj er alle ansat på Region Hovedstadens Psykiatri

Psykiatrisk Center Bispebjerg

Bispebjerg Bakke 23,

2400 København NV

Kan kontaktes på 35316242, yderligere information kan findes på www.capopus.dk

FORMÅL MED FORSØGET

Formålet med det randomiserede kliniske forsøg er ved blindet effektmåling at undersøge effekten af specialiseret behandling af cannabismisbrug blandt unge med psykose. Specialiseret misbrugsbehandling sammenlignes med standardbehandling. Den specialiserede misbrugsbehandling består hhv. af manualiseret individuel behandling og gruppebehandling. Standardbehandlingen består af ikke-specialiseret og ikke manualiseret behandling. Patienterne randomiseres til hhv. specialiseret misbrugsbehandling eller standardbehandling mhp. undersøgelse af effekten af de to behandlingsformer.

INTRODUKTION

En nyere meta-analyse af longitudinale studier konkluderede, at cannabis-brug er associeret med risiko for længerevarende psykotiske lidelser senere i livet [Moore et al., 2007; Nordentoft and Hjorthøj, 2007]. Misbrug blandt patienter med psykose kan fastholde og forværre symptomerne [Linszen et al., 1994; van Os et al., 2002; Grech et al., 2005; Hides et al., 2006]. Der er i flere undersøgelser rapporteret at brug af cannabis forøger risikoen for senere at udvikle symptomer inden for det skizofreniforme spektrum, især hos unge mænd med en disposition for psykose [Arseneault et al., 2004; Zammit et al., 2002; Arseneault et al., 2002; Henquet et al., 2005; Stefanis et al., 2004; Smit et al., 2004; Hall, 2006].

Samtidig forekomst af skizofreni og misbrug (dobbeltdiagnose) er i en række undersøgelser klart forbundet med manglende kompliance med behandlingen. En systematisk gennemgang af genindlagte patienter med skizofreni, viste, at manglende kompliance med behandlingen var forbundet med stofmisbrug og med manglende sygdomsindsigt [Kamali et al., 2001]. En opfølgingsundersøgelse af patienter med skizofreni og misbrug af cannabis viste at disse, sammenlignet med patienter med skizofreni uden misbrug, havde signifikant flere genindlæggelser på hospital, dårligere psykosocial funktion, sværere tankeforstyrrelser og mere udtalt paranoia [Caspari, 1999].

I Sundhedsstyrelsens referenceprogram for skizofreni [Sekretariatet for referenceprogrammer, 2004] er derfor anført følgende anbefaling: Patienter med skizofreni og et samtidigt cannabismisbrug har dårligere prognose, hvorfor behandlings-systemet må udvikle behandlingsmetoder, der er virksomme i afhjælpning af cannabismisbrug.

Evidens for effekten af behandling af cannabismisbrug

Et Cochrane review fra 2006 konkluderede at både kognitiv adfærdsterapi (CBT) og *Motivational Enhancement Therapy / Motivational Interviewing* er effektive til at reducere cannabis-brug, hvad end behandlingen gives individuelt eller i grupper. To studier om *contingency management* i behandling konkluderede at dette kan styrke effekt ved kombination med CBT eller *motivational enhancement* [Denis et al., 2006].

Litteraturen indikerer, at cannabismisbrug kan behandles effektivt ved behandlingsformer, der er virksomme overfor andre former for misbrug. Flere randomiserede forsøg har vist effekt af kognitiv adfærdsterapi hos dobbeltdiagnose-patienter [Waldron and Kaminer, 2004]. Oftest fremhæves behandlingsprogrammer, der inddrager kombinerede behandlingstiltag, motivational interviewing, inddragelse af familien og kognitiv adfærdsterapi [Carroll, 2005; McRae et al., 2003].

Evidens for effekten af behandling af patienter med dobbeltdiagnose

I et Cochrane review fra 2000 konkluderer Ley et al. at der endnu ikke er klar evidens for at bestemte behandlingsformer har bedre resultater end andre, eller evidens for at mere intensive behandlingsformer har en effekt [Jeffery et al., 2000]. Forfatterne argumenterer for at nye

specialiserede misbrugsbehandlinger for patienter med alvorlig psykisk lidelse og misbrug skal afprøves i simple, veldefinerede kontrollerede kliniske forsøg.

Der er anbefalinger af og erfaringer med, at det er bedre at tilbyde behandlingen igennem psykiatrisk velfunderede interventionsprogrammer end at behandlingen af misbruget sker separat. [Drake et al., 2004;Linszen et al., 1994]. Et randomiseret forsøg viste, at kombination af kognitiv adfærdsterapi, motivational interviewing og familieinterventioner havde signifikant positiv effekt på funktionsniveau, positive symptomer, symptomernes varighed og længde af perioder uden misbrug [Barrowclough et al., 2001]. Der er flere reviews der fremhæver evidens for integreret behandling med motivational interviewing, kognitiv terapi (individuel eller i grupper), 12-trinsbehandling som ved AA, samt træning af strategier til "harm reduction" [Ziedonis, 2004;RachBeisel et al., 1999]

Evidens for effekten af gruppebehandling ved cannabismisbrug

Der foreligger ikke entydig evidens, der kan belyse om gruppebehandling er mere effektiv end individuel behandling [McRoberts et al., 1998;Greene, 2002]. Behandling i grupper har færre omkostninger. I en litteraturgennemgang konkluderer Weiss et al. at specialiseret gruppeterapi kan forstærke effekten af eksisterende behandlingstilbud [1992]. Et randomiseret klinisk forsøg med gruppeterapi til dobbeltdiagnose-patienter konkluderer, at det er muligt at reducere misbrug blandt individer med psykotiske lidelser ved at bruge en gruppe-baseret tilgang [James et al., 2004]. Lignende resultater blev fundet i et studie fra 1999 som programfast implementerede kognitive, adfærdsterapeutiske grupper og viste en signifikant positiv effekt på symptomer, funktionsniveau og udgifter til andre behandlingsinstanser [Jerrell and Ridgely, 1999]. I en nylig, lille australsk undersøgelse kunne der ikke påvises forskelle på specialiseret behandling for cannabis misbrug og psykoedukation [Edwards et al., 2006].

Der er evidens for effektivitet af trinvis eller fasespecifik behandling, som successivt tager udgangspunkt i engagement, motivation, symptomstrukturer, mål og tilbagefaldsforebyggelse [Drake et al., 2004].

Konklusion

En gennemgang af litteraturen viser, at der er mangel på randomiserede forsøg, der kan bidrage til at gøre behandlingen af patienter med psykose og misbrug evidensbaseret. Det planlagte forsøg vil bidrage til at forbedre dette forhold. Forsøgets eksperimentelle behandlingsprogram tager udgangspunkt i best practice ved at implementere en integreret behandling, der indeholder kombinerede behandlingstilbud, som motivational interviewing, psykoedukation, kognitiv adfærdsterapi og social færdighedstræning.

INTERVENTIONERNE

1) Den eksperimentelle intervention: Cannabis og Psykose (CapOpus) – det specialiserede behandlingstilbud

Patienternes faste behandlere undervises og superviseres af en af de to specialiserede misbrugskonsulenter, som ansættes i projektet.

Konsulenterne inddrages både direkte og indirekte i behandlingsforløbet. I måneden inden gruppebehandlingen starter, er en af misbrugskonsulenterne i kontakt med patienten en til to gange ugentligt, der er et møde med patientens familie og kontakt med patientens behandler hver fjortende dag. Under det tre måneder varende gruppeforløb har en af misbrugskonsulenterne kontakt med

patienten ugentligt og med patientens familie to gange i løbet af gruppeforløbet. Patienten kommer herudover i gruppertilbudet 1½ time ugentligt (12 møder), og der er konsultativ kontakt med patientens behandler hver fjortende dag. I de to måneder der følger efter gruppebehandlingen har misbrugskonsulenterne ugentlig kontakt med patienten, samt kontakt med patientens behandler hver tredje uge og patientens familie indkaldes til et møde.

Behandlingsforløbet indledes med individuel motivational interviewing [Miller, 1983; Miller and Rollnick, 1991], for at opbygge alliance samt motivation. Der er høj evidens for effekten af motivational interviewing, også ved korterevarende forløb [Hettema et al., 2005; Burke et al., 2003]. Her lægges individuelle mål for forløbet. Patienterne tilbydes gruppebehandlingen. Gruppen består af 6-8 patienter og de to misbrugskonsulenter er gruppens faste trænere.

Forløbet strækker sig over 3 måneder, med ugentlige sessioner af 1½ times varighed.

Det tilstræbes, at gruppesessionerne foregår på samme ugedag og tidspunkt, ligesom strukturen på dagsordnen er den samme hver gang. Efter afsluttet gruppebehandling følger en to måneders periode, hvor de to specialiserede misbrugskonsulenter holder kontakten til patienten og dennes familie og derudover tilbyder konsultativ hjælp til patientens behandler, som også har mulighed for at inddrage de to konsulenter direkte i behandlingsforløbet.

Det samlede behandlingsforløb, hvor misbrugskonsulenterne er involveret bliver dermed seks måneder.

Det manualiserede behandlingsprogram tilrettelægges ud fra den australske EPPIC manual [Hinton et al., 2002], som er udviklet til førstegangs psykotiske cannabismisbrugere. Denne metode er velbeskrevet og inkorporerer behandlingstiltag som der er høj grad af evidens for. Den kan både benyttes til grupper og individuelle behandlinger.

I denne manual benyttes motivational interviewing som en del af referencerammen. Dette involverer en analyse af beslutningsprocesser, hvorunder fordele og ulemper ved fortsat misbrug analyseres. Der instrueres i copingmekanismer for misbruget, bl.a. for trang og triggere for misbrug, samt udvikling af personlige strategier for undgåelse eller håndtering af disse. Desuden faciliteres håndtering af abstinenssymptomer og strategier for tilbagefaldsforebyggelse. Endelig introduceres generelle coping-færdigheder, såsom håndtering af negative følelser, stresshåndtering, social færdighedstræning og afslapningsteknikker.

For at øge motivationen for deltagelse i gruppeforløbet, planlægges at indføre et element af contingency management. Et Cochrane review fra 2006 konkluderer at *voucher*-baserede incitamenter kan have effekt, når det kombineres med CBT eller motivationsfremmende metoder [Denis et al., 2006].

Contingency management i CapOpus er alene knyttet til positivt at forstærke fremmøde i gruppeforløb og er ikke koblet til hvorvidt cannabisforbrug reduceres.

Patienterne vil blive tilbudt deltagelse i betalte udflugter, biografture mv. ifølge med gruppeleder. Ligeledes vil der blive serveret sandwich i forlængelse af gruppeforløb.

Tilgangen til gruppertilbudet ”CapOpus: Cannabis og Psykose” er at forstå, og bibringe patienterne klarhed over, de faktorer der fastholder i et hashmisbrug. Det overordnede mål er harm reduction, en metode som i flere undersøgelser har vist god effekt [RachBeisel et al., 1999] og behandlingen tager udgangspunkt i patienternes egne mål for forløbet.

Der tages udgangspunkt i ”ændringscirklen” [Prochaska and DiClemente, 1992; Prochaska, 1991], der beskriver adfærdsændringer som en proces der forløber i stadierne for-overvejelse, overvejelse, forberedelse, påbegyndelse og vedligeholdelse. Tilbagefald ses som en integreret del af processen, hvorpå stadierne må gentages.

Pædagogikken i gruppebehandlingstilbudet tager hensyn til de kognitive vanskeligheder psykotiske patienter ofte har, således at strukturen i hver session er forudsigelig og der lægges vægt på overindlæring. Dette sikres ved faste punkter på dagsordnen som skrives på tavlen hver gang:

- Runde – hvad er sket forgangne uge.

- Repetition fra sidst.
- Hjemmeopgave fra sidst.
- Oplæg/undervisning (nyt hver session).
- Deltagererfaring med temaet inddrages.
- Rollespil eller problemløsning.
- Ny hjemmeøvelse.
- Afsluttende runde.

Patienternes aktive deltagelse faciliteres gennem diskussion og rollespil samt hjemmeopgaver mellem hver session. For at øge motivationen gøres undervisningen relevant i forhold til den enkeltes liv og individuelle formål med kurset. De overordnede behandlingsprincipper og emner udstikkes af manualen, men der vil ved hver session være mulighed for at tilpasse indhold til patienternes ønsker og stadie i ændringscirklen.

Terapeuternes rolle er direktiv og direkte, men ikke-konfronterende og ikke-kritisk. Der lægges vægt på empati og positiv forstærkning, samt konkret problemløsning og overføring til patientens hverdag.

Der tilstræbes en afslappet atmosfære med plads til humor.

I slutningen af forløbet inddrages tidligere hashmisbrugende patient som rollemodel.

Behandlingsmetoderne er alle indenfor den kognitive terapeutiske referenceramme og tager således udgangspunkt i psykoedukation, kognitiv adfærdsterapi og social færdighedstræning. Formålet er at patienterne opnår indsigt i uhensigtsmæssige tanke- og handlemønstre og udvikler copingstrategier. Dette sker gennem eksploration i grunde til cannabismisbrug og relation til symptombillede, kortlægning af fordele/ulemper ved cannabisrygning og ophør med dette, advarselstegn for craving/tilbagefald, problemløsning og symptomstrøring, arbejde med kædeanalyse [Mørch and Rosenberg, 2005], arbejde med negative automatiske tanker og alternative tanker, social færdighedstræning (f.eks. at takke nej til stoffer, indlede nye kontakter og konfliktløse), aktiviteter i hverdagen og fritiden, tilbagefaldsforebyggelse og kriseplan.

Tilrettelæggelse af de enkelte moduler:

Gruppeforløbet tager udgangspunkt i stadierne i Prochaska & DiClementes model for forandringsprocesser (ændringscirklen) [Prochaska and DiClemente, 1992; Prochaska, 1991].

Modellen tager udgangspunkt i, at patienten ofte veksler frem og tilbage mellem forskellige stadier og gennemgår tilbagefald, inden han eventuelt når det sidste stadium, som markerer den vedvarende forandring.

For at kunne støtte gruppen og patienten i at ændre livsstil må gruppelederne kunne identificere det stadium, patienten/gruppen befinder sig på det pågældende tidspunkt. Dermed kan interventionen målrettes, ved enten at anvende motivationsskabende eller rådgivende teknikker, eller ved for eksempel at skifte fokus fra at undersøge begrundelser for forandring til planer for forandring.

Formålet er at motivere patienten til at komme videre fra de enkelte stadier, derfor betegnes modellen også "Motivationscirklen" eller "Forandringsprocessen".

Således kan den enkelte session tilpasses til gruppens og den enkeltes motivationsniveau og stadie i ændringscirklen.

Indhold af sessioner ved For-overvejelses-stadiet:

Psykoedukation omkring:

Viden om psykotiske symptomer.

Viden om den psykosefremmende effekt af cannabis (knyttes til den enkelte deltagers symptombillede).

Viden omkring risici og skader ved cannabismisbrug.

Viden om abstinenssymptomer ved ophør [Budney et al., 1999].

Viden om effekten af nedsættelse af forbruget (harm reduction).

Kortlægning af patientens individuelle forbrugsmønstre med fokus på ulemper ved cannabisforbrug samt triggere for trang og -forbrug. Dette gøres ved hjælp af registreringsskemaer.

Overvejelses-stadiet:

Undersøgelse af fordele og ulemper ved hhv. cannabisrygning og ophør. Dette bruges som udgangspunkt til at erstatte nogle af fordelene ved cannabisrygning med andre tiltag.

Desuden eksplorerer der i sammenhængen mellem misbrug og symptombillede. Ambivalens og modstand adresseres ud fra accepterende holdning.

Forberedelses-stadiet:

Individuel målsætning med fokus på ulemperne ved cannabismisbrug. Der eksplorerer i sammenhængen mellem misbrug og symptombillede og udvikling af symptomstrategier og alternative coping strategier. Dette sker ved eksploration af fordele/ulemper og kædeanalyse. [Mørch and Rosenberg, 2005] Desuden kortlægning af negative automatiske tanker og handlinger i relation til misbruget.

Social færdighedstræning i forhold til at takke nej til cannabis, konfliktløsning, samt evt. indledning af sociale kontakter til ikke-misbrugere. Introduktion til problemløsningsmodellen [Mørch and Rosenberg, 2005]

Stadiet for påbegyndelse af ændring:

Problemløsning hvor coping strategier afprøves. Advarselstegn for tilbagefald og triggere for hashmisbrug kortlægges, og der udarbejdes kriseplaner for tilbagefald og symptomforværring.

Stadiet for vedligeholdelse af ændring:

Udvikling af nye færdigheder og vaner i hverdagslivet. Patienterne støttes til (i samarbejde med primærbehandler) at opretholde en aktiv hverdag med fokus på ADL, motion og arbejde/uddannelses/fritids aktiviteter. Desuden faciliteres udvidelse af netværk med ikke-misbrugende. Generelle coping-færdigheder trænes, såsom social færdighedstræning, håndtering af negative følelser, stresshåndtering, og afslapningsteknikker. Strategier for tilbagefaldsforebyggelse, samt copingstrategier for stoftrang afprøves i hverdagen. Der inddrages tidl. Cannabismisbrugende patient som konsulent og rollemodel.

Ved tilbagefald:

Afdramatisering og fokus på læring af tilbagefald. Støtte til på ny at indgå i ændringscirklen med fokus på patientens egne coping-strategier.

2) Kontrolinterventionen: Det ikke specialiserede behandlingstilbud

Det ikke-specialiserede behandlingstilbud gennemføres af behandlere i OPUS, i distriktspsykiatrien eller opsøgende psykoseteam. Kontrolinterventionen er således identisk med den almindeligvis tilbudte behandling. Kontakten med patienten er af varierende hyppighed, alt efter behandlingstilbuddets kapacitet. Der forefindes ingen ensrettet manual for denne behandling. Tilgangen til patienten er støttende og ikke fordømmende, og der lægges vægt på at rådgive patienten om alternative copingstrategier ved misbrug og opmuntre til enhver reduktion af misbruget.

FORSKNINGSPLAN

En forskningsassistent får ansvaret for at gennemføre interviews ved inklusion af patienterne i projektet, seks måneder senere og ti måneder senere. Første opfølgingsinterview vil dermed foregå, når den specialiserede behandling er afsluttet og andet opfølgingsinterview gennemføres fire måneder efter at den specialiserede indsats er slut.

De instrumenter, der anvendes som effektmål, er alle validerede psykometriske skalaer, og forskningsassistenten skal gennemføre certificeret træning i brug af instrumenterne.

Programtrofasthed

For at sikre programtrofasthed registreres antal kontakter med hhv. patient, familie og patientens behandler i den seks måneders interventionsperiode. Desuden implementeres registreringsskemaer for programtrofasthed i de individuelle samtaler, såvel som for gruppeinterventionen.

Registreringsskemaer benyttes for at sikre at planlagt materiale i gruppe-interventionen bliver sufficient implementeret. Disse anonymiseres og gennemgås af forskningsassistenten.

For at sikre metodetrofasthed tilknyttes misbrugskonsulenterne en ekstern supervisor med ekspertise indenfor cannabismisbrug, motivational interviewing og kognitiv adfærdsterapi.

Inklusionskriterier

- Patienten skal opfylde forskningskriterierne i ICD –10 for både diagnosen F2 (skizofreni og skizofrenilignende tilstande) og diagnosen F12 (psykiske lidelser eller forstyrrelser forårsaget af cannabis). Cannabismisbrug skal være den dominerende form for misbrug. Andre former for misbrug kan være mere sporadisk tilstede.
- Patienten skal forstå og tale dansk i tilstrækkelig grad til at undersøgelse og behandling kan gennemføres uden tolk.
- Patienten skal give skriftligt informeret samtykke til at deltage i projektet. Desuden skal patienten indvillige i samtidig med deltagelse i cannabis og psykose projektet (CapOpus), at fortsætte eller opstarte behandling for sin psykiske lidelse.
- Patienter i OPUS, i opsøgende psykoseteam, i distriktpsychiatrien og fra de psykiatriske centres afdelinger og andre som opfylder inklusionskriterierne kan henvises til projektet. OPUS er et behandlingstilbud i Region Hovedstaden, for unge med debuterende psykose.
- Patienten skal være mellem 18-35 år og have folkeregisteradresse i Frederiksberg eller Københavns Kommune.

Eksklusionskriterier

- Patienter som opfylder kriterier for alkoholafhængighed (F10.2), opioidafhængighed (F11.2) eller kokainafhængighed (F14.2).
- Patienter som ikke giver informeret samtykke.

Henviste patienter vil blive undersøgt af en forskningsassistent med henblik på afklaring af inklusionskriterier.

Randomisering

Inkluderede patienter randomiseres enten til specialiseret misbrugsbehandling eller standardbehandling. Randomiseringen foretages af Copenhagen Trial Unit, og en forskningssekretær foretager opkald til Copenhagen Trial Unit og meddeler patienten hvilken form for behandling de er blevet randomiseret til. Kun Copenhagen Trial Unit må kende blokstørrelsen i randomiseringen. Randomiseringen stratificeres for sværhedsgrad af misbrug, bedømt ved Time Line Follow-Back (op til 14 dage i sidste måned versus 15 dage eller mere i sidste måned) og dernæst som kriterium nummer to for type af behandlingssted (1) OPUS, 2) opsøgende

psykoseteam og 3) distriktpspsykiatri) for at sikre at patienterne fra hver type af behandlingssted fordeles ligeligt på interventions- og kontrolgruppe. Forskningssekretæren tildeles en pinkode til Copenhagen Trial Unit og foretager opkald, hvor patientens CPR-nummer og løbenummer oplyses. Copenhagen Trial Unit sender en e-mail med oplysninger om hvilken behandling patienten er tildelt, patientens identifikation er i denne sammenhæng sikret af løbenummeret.

Projektets design indebærer, at samme behandler kan være behandler for patienter i både interventions og kontrolgruppen. Dette er en ulempe ved forsøget og kan medføre at behandlingsmetoder brugt i interventionsgruppen vil blive brugt i kontrolgruppen også. Blandt patienter i kontrolgruppen planlægges det derfor analyseret, om der ved opfølgning er forskel på de patienter, som har haft en behandler, som har haft en patient, der har modtaget specialiseret misbrugsbehandling og de patienter hvis behandler ikke har haft patienter i specialiseret misbrugsbehandling.

Opfølgningsinterviewene gennemføres således, at forskningsassistenten er blindet for hvilken form for behandling patienten har modtaget. For at undersøge om blindingen er effektiv, registreres det hvilken form for behandling, forskningsassistenten tror patienten har modtaget.

Effektmål

Det planlægges at undersøge følgende effektmål ved indgang i forsøget, efter 6 måneder og efter 10 måneder.

1. Grad af misbrug. Antal dage med misbrug sidste måned undersøges ved brug af instrumentet Time Line Follow-Back [Sobell and Sobell, 1992;Donohue et al., 2007]. Dette effektmål måler bedst den effekt som projektet ønsker at påvirke: nemlig om antal dage med misbrug kan reduceres. Deltagernes oplysninger vedrørende misbrug, målt ved Time Line Follow-Back, vil blive valideret med resultaterne af analyser af blodprøver, som vil blive indhentet i forbindelse med 6 måneders og 10 måneders opfølgningsundersøgelsen. Hvis der er overensstemmelse mellem blodprøver og selvrapporteret forbrug, vil Time Line Follow-Back bruges som effektmål.
2. Vurdering af indflydelse og sværhedsgrad af misbrug af alcohol og andre stoffer, herunder udskrevet medicin, samt vurdering af sværhedsgraden af konsekvenser af cannabismisbrug, vurderes med sektion 11 (brug af alcohol) og sektion 12 (Brug af psykoaktive substanser andre end alcohol) af SCAN-interviewet (*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*).[Wing et al., 1990]
3. Psykose-symptomer undersøges ved brug af *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. [Kay et al., 1987] Reliabiliteten af ratingen af disse interviews vil blive undersøgt gennem at en psykiater, blindet for patientens behandling, rater stikprøver med videooptagede interviews.
4. Kognitiv funktion. Danish Adult Reading Test (DART) bruges som et estimat for præpsykotisk intelligens [Nelson and O'Connell, 1978]. Informationsbearbejdningshastighed undersøges m. BACS symbolkodning og trailmaking A [Bowie and Harvey, 2006;Keefe et al., 2004;Spreen and Strauss, 1998]. Vedvarende opmærksomhed undersøges med Continuous Performance Test, Identical Pairs version [CPT-IP; Cornblatt et al., 1989]. Arbejdshukommelse undersøges med trailmaking B. Hukommelse og sproglig indlæring måles med Hopkin's Verbal Learning Test [Brandt, 1991]. Eksekutivfunktion måles med NAB labyrintopgaver [Stern and White, 2003].
5. Social funktion (hverdagsliv, arbejde og uddannelse) vil blive undersøgt med WHODASII [WHO, 2000].
6. Livskvalitet vil blive undersøgt med Manchester Short Assessment of Quality of Life [MANSA; Priebe et al., 1999] og EQ-5D [Brooks, 1996].
7. Brugertilfredshed vil blive undersøgt med Client Satisfaction Questionnaire [Larsen et al., 1979]

8. Udgifter til den eksperimentelle behandling (specialiseret misbrugsbehandling) og kontrolbehandling opgøres, idet det undersøges hvor mange ambulante ydelser og sengedage, der har været i begge behandlingsgrupper

Det er planlagt at gennemføre 6 måneders opfølgning, fordi patienterne i interventionsgruppen på det tidspunkt netop har afsluttet den specialiserede CapOpus behandling. 10 måneders opfølgning er valgt, fordi der på det tidspunkt har været en fire måneders opfølgingsperiode efter afslutningen af den specialiserede behandling.

Materialestørrelse og styrkeberegning

For at kunne påvise en forskel i behandlingseffekt mellem de to behandlingsformer med hensyn til reduktion af misbrug er det nødvendigt at undersøge ca. 40 patienter i hver behandlingstype for statistisk sikkert at opdage en forskel på reduktion fra 20 dage månedligt med hashrygning til 15 dage månedligt (standarddeviation anslået til 5). I gruppe behandlingen kan maksimalt inkluderes 24 patienter årligt (4x6), og det er derfor nødvendigt at projektet forløber over flere år for at rekruttere et tilstrækkeligt antal patienter. Der må forudses et bortfald fra både forskningsinterview og behandling, og det planlægges derfor at inkludere 70 patienter i hver behandlingstype. Det nødvendige antal patienter i projektet kan sikres gennem at projektet etableres som et samarbejdsprojekt mellem de tre OPUS team i København, opsøgende psykoseteam, distriktspsykiatrien ved Psykiatrisk Center Bispebjerg og Københavns og Frederiksbergs Kommunes rådgivningscentre, Job-team og U-turn i Københavns Kommune.

Statistik

Kontinuerte effektmål anvendes og vil blive analyseret ved hjælp af varians analyse. De grupper af patienter, der fuldfører hele interventionen vil i bortfaldsanalyser blive sammenlignet med den population der indgik i forsøget. Hvor det er muligt vil startværdier af variablene blive inkluderet som covariater i analyserne. For at modvirke effekten af ujævnt fordelt bortfald vil repeated measurement (mixed model, ustruktureret varians) blive brugt til at analysere behandlingseffekten over tid. Der vil blive gennemført sensitivitetanalyser, hvor tre antagelser vil blive afprøvet: at alle bortfaldne har samme værdier som ved sidste måling (last observation carried forward), at alle bortfaldne er ophørt totalt med misbrug, og at alle bortfaldne er blevet daglige cannabisbrugere.

Publikation

Undersøgelsens resultater publiceres i nationale og internationale tidsskrifter. Forfatterskaber vil blive fastlagt i en samarbejdsaftale for hele projektet. Publikationerne vil blive publiceret efter Consort og Vancouver guidelines med hensyn til publikation af randomiserede kliniske forsøg.

Etiske overvejelser

Projektdelegerne indkaldes per brev til undersøgelse hos forskningsassistenten, som fremlægger projektet både skriftligt og mundtligt for patienten. Forskningsinterviewene kan finde sted på Psykiatrisk Center Bispebjerg, i OPUS, i patientens hjem eller hvor det ellers måtte være muligt. I den mundtlige fremstilling tydeliggøres det, at deltagelse er frivillig, at deltagelse er ufarlig og at deltageren på ethvert tidspunkt kan afbryde deltagelse i undersøgelsen og trække sit tilsagn om deltagelse tilbage, uden at det får nogen konsekvenser for den behandling han eller hun måtte modtage. Der vil blive indhentet mundtligt og skriftligt informeret samtykke. Forsøget anmeldes til Datatilsynet, De Videnskabetiske Komitéer og 'clinicaltrials.gov'.

STED og ORGANISATION

Gruppebehandlingen kan foregå i OPUS lokaler, (Psykiatrisk Center Bispebjerg, Nannasgade). Projektmedarbejderne kan huses sammesteds. Inklusion af patienter foregår kontinuerligt. Der planlægges holdstørrelser på ca. 6-8 patienter, og hver gruppe har ti møder fordelt over tre måneder. Der vil kunne afvikles 9 grupper i projektperioden. De tre måneders individuel behandling kan foregå i patientens hjem, eller på misbrugskonsulenternes kontor.

Projektet gennemføres i et samarbejde mellem de tre OPUS team, der er etableret på psykiatriske afdelinger i København på hhv. Psykiatrisk Center Bispebjerg, Psykiatrisk Center Hvidovre og Psykiatrisk Center Rigshospitalet. Projektmedarbejderne skal være ansvarlige for gruppeforløbene, forestå træning og supervision af de primærbehandlere, der er tilknyttet patienter i den specialiserede behandling og stå til rådighed med konsultation eller deltage direkte i behandlingen i samarbejde med primærbehandleren.

Der er etableret samarbejde med Peter Ege, socialoverlæge i Københavns Kommune, som formidler kontakten til kommunens misbrugsbehandling. Desuden tilsagn om deltagelse i givet tilsagn om deltagelse i fagligt netværk fra kommunens rådgivningscentre og behandlingstilbuddet U-turn, Frederiksberg Kommunes Rådgivningscenter (FKRC), Rusnavigatørerne i København, Misbrugscenter - Område Vest, Silkeborg, Platangårdens Ungdomscenter, Rusmiddelcenter Odense (unge), samt Nordsjællands Misbrugscenter. Der vil tillige blive formidlet information om projektet gennem deltagelse i netværk under Videnscenter for Socialpsykiatri "Ungdom eller sindslidelse – oplysning og samarbejde"

FORMIDLING AF RESULTATER

Projektet forventes at bibringe øget viden om dobbeltdiagnosebehandling, samt erfaringer med behandling efter den australske manual, som ikke tidligere er afprøvet i Danmark.

Der afholdes efter 10 måneder seminar for fagligt netværk og samarbejdspartnere om foreløbige erfaringer og viden om dobbeltdiagnosebehandling. Brugerorganisationer (LAP, SIND, De9, Bedre Psykiatri) vil blive indbudt til at deltage i seminaret. Der gennemføres en evaluering af foreløbige erfaringer og resultater, og manualen tilpasses herefter. Der publiceres artikler i fagblade om projektet og foreløbige resultater og erfaringer.

Der afholdes et to-dages træningsseminar for patienternes faste behandlere med henblik på videreformidling af projektets arbejdsmetoder gennem undervisning, træning og supervision. Der planlægges i slutningen af forsøget at afholde undervisning om dobbeltdiagnosebehandling og CapOpus-erfaring for relevant personale i kommuner og regioner. Der udarbejdes forslag til videreførelse af projektet, samt udarbejdes artikler til pressen og fagblade.

Desuden afholdes et afsluttende seminar med workshops for samarbejdspartnere og fagligt netværk..

Endelig udarbejdes en afsluttende evaluering og rapport om forsøget.

Projektet gennemføres som et randomiseret forsøg, hvor den manualiserede, specialiserede behandling sammenlignes med standardbehandlingen, som ikke er specialiseret eller manualiseret. Hvis projektet viser, at specialiseret behandling med fordel kan implementeres vil tilbuddet blive inkluderet som en permanent del af OPUS' behandlingstilbud. Herudover vil der fremover løbende blive tilbudt træningsworkshops i behandlingsmetoden og projektet vil blive beskrevet i manualiseret form i en "best practise guideline"

TIDSPLAN

- Marts 2007: Ansættelse af forsker og projektansvarlige misbrugskonsulenter, udarbejdelse af manualiseret beskrivelse af den specialiserede individuelle behandling og den gruppebaserede behandling.
- Juni 2007: Inklusion af første patienter.
- August 2007: Første gruppeforløb starter.
- Maj 2008: Seminar for fagligt netværk og samarbejdspartnere.
- September 2009: Træningsseminar for behandlere
- November 2009: Undervisning om dobbeltdiagnosebehandling.
- December 2009: Afsluttende seminar. Afsluttende evaluering og rapport om projektet.
- Marts-2010: Effekten afrapporteres i videnskabelige artikler.

ØKONOMI

Der er opnået bevilling fra Helsefonden som dækker aflønning af en projektmedarbejder (Allan Fohlmann). Fra bevillinger fra Københavns Kommune og Lundbeckfonden er opnået bevilling til frikøb af en projektmedarbejder (Anne Mette Larsen) i et år og ansættelse af forskningsmedarbejder (Carsten Hjorthøj) i et år. Der vil blive søgt midler til finansiering af de følgende to år af projektets forløb fra Egmont Fonden, Velux Fonden, Sygekassernes Helsefond og Forskningsråd for Sundhed og Sygdom (FSS).

Reference List

- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* **325**: 1212-1213
- Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* **184**: 110-117
- Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, Schofield N, McGovern J (2001) Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* **158**: 1706-1713
- Bowie CR, Harvey PD (2006) Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protocols* **1**: 2277-2281
- Brandt J (1991) The Hopkins verbal learning test : development of a new memory test with six equivalent forms. *Clin neuropsychol* **5**: 125-142
- Brooks R (1996) EuroQol: the current state of play. *Health Policy* **37**: 53-72
- Budney AJ, Novy PL, Hughes JR (1999) Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* **94**: 1311-1322
- Burke BL, Arkowitz H, Menchola M (2003) The efficacy of motivational interviewing: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Consult Clin Psychol* **71**: 843-861
- Carroll KM (2005) Recent advances in the psychotherapy of addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep* **7**: 329-336
- Caspari D (1999) Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **249**: 45-49
- Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L (1989) The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research* **29**: 65-85
- Denis C, Lavie E, Fatseas M, Auriacombe M (2006) Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* **3**: CD005336
- Donohue B, Hill HH, Azrin NH, Cross C, Strada MJ (2007) Psychometric support for contemporaneous and retrospective youth and parent reports of adolescent marijuana use frequency in an adolescent outpatient treatment population. *Addictive Behaviors* **32**: 1787-1797
- Drake RE, Mueser KT, Brunette MF, McHugo GJ (2004) A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Rehabil J* **27**: 360-374
- Edwards J, Elkins K, Hinton M, Harrigan SM, Donovan K, Athanasopoulos O, McGorry PD (2006) Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* **114**: 109-117
- Grech A, van OJ, Jones PB, Lewis SW, Murray RM (2005) Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* **20**: 349-353

- Greene LR (2002) Research in Group Psychotherapy for Substance Abuse. In *The Group Therapy for Substance Abuse*, Brook DW, Spitz HI (eds)
- Hall W (2006) Is cannabis use psychotogenic? *Lancet* **367**: 193-195
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, Van OJ (2005) Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* **330**: 11
- Hettema J, Steele J, Miller WR (2005) Motivational Interviewing. *Annu Rev Clin Psychol* **1**: 91-111
- Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, Young RM (2006) Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br J Psychiatry* **189**: 137-143
- Hinton M, Elkins K, Edwards J, Donovan K (2002) *Cannabis and Psychosis: An Early Psychosis Treatment manual*. EPPIC: Melbourne
- James W, Preston NJ, Koh G, Spencer C, Kisely SR, Castle DJ (2004) A group intervention which assists patients with dual diagnosis reduce their drug use: a randomized controlled trial. *Psychol Med* **34**: 983-990
- Jeffery DP, Ley A, McLaren S, Siegfried N (2000) Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* CD001088
- Jerrell JM, Ridgely MS (1999) Impact of robustness of program implementation on outcomes of clients in dual diagnosis programs. *Psychiatr Serv* **50**: 109-112
- Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E (2001) Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* **52**: 161-3, 166
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* **13**: 261-276
- Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L (2004) The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research* **68**: 283-297
- Larsen DH, Attkison CC, Hargreaves WA, Nguyen TD (1979) Assessment of client/patient satisfaction: development of a general scale. *Eval Progress Planning* **2**: 197-207
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994) Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* **51**: 273-279
- McRae AL, Budney AJ, Brady KT (2003) Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *J Subst Abuse Treat* **24**: 369-376
- McRoberts C, Burlingame G, Hoag M (1998) Comparative efficacy of individual and group psychotherapy: A meta-analytic perspective. *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice* **2**: 101-117
- Miller WR (1983) Motivational interviewing with problem drinkers. *Behav Psychother* **11**: 147-177

- Miller WR, Rollnick S (1991) *Motivational interviewing: Preparing people for change*. Guilford: New York
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* **370**: 319-328
- Mørch MM, Rosenberg NK (2005) *Kognitiv terapi - modeller og metoder*. Hans Reitzels Forlag: København
- Nelson HE, O'Connell A (1978) Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex* **14**: 234-244
- Nordentoft M, Hjorthøj C (2007) Cannabis use and risk of psychosis in later life. *Lancet* **370**: 293-294
- Priebe S, Huxley P, Knight S, Evans S (1999) Application and Results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (Mansa). *International Journal of Social Psychiatry* **45**: 7-12
- Prochaska JO (1991) Assessing how people change. *Cancer* **67**: 805-807
- Prochaska JO, DiClemente CC (1992) Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif* **28**: 183-218
- RachBeisel J, Scott J, Dixon L (1999) Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research. *Psychiatr Serv* **50**: 1427-1434
- Sekretariatet for referenceprogrammer (2004) *Referenceprogram for udredning og behandling af skizofreni*. Sundhedsstyrelsen: København
- Smit F, Bolier L, Cuijpers P (2004) Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* **99**: 425-430
- Sobell LC, Sobell MB (1992) Timeline Follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption. In *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biological Methods*, Litten RZ, Allen J (eds) pp 41-72. Humana Press: New Jersey
- Spreen O, Strauss A (1998) *A Compendium of Neuropsychological Test. Administration, Norms, and Commentary*. Oxford University Press: New York
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, van OJ (2004) Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* **99**: 1333-1341
- Stern R, White T (2003) *Neuropsychological Assessment Battery*. Psychological Assessment Resources, Inc.: Lutz, Florida
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de GR, Verdoux H (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* **156**: 319-327
- Waldron HB, Kaminer Y (2004) On the learning curve: the emerging evidence supporting cognitive-behavioral therapies for adolescent substance abuse. *Addiction* **99 Suppl 2**: 93-105
- Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML (1992) Methodological considerations in the diagnosis of coexisting psychiatric disorders in substance abusers. *Br J Addict* **87**: 179-187

WHO (2000) *World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS II)*. WHO: Geneva

Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R, Jablenski A, Regier D, Sartorius N (1990) SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* **47**: 589-593

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002) Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* **325**: 1199

Ziedonis DM (2004) Integrated treatment of co-occurring mental illness and addiction: clinical intervention, program, and system perspectives. *CNS Spectr* **9**: 892-904, 925