

Indlysende interventioner og forjættende fremtidsvisioner

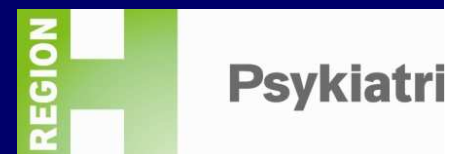
Professortiltrædelsesforelæsning 27. maj 2009

Merete Nordentoft

Psykiatrisk Center Bispebjerg,

Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Københavns Universitet



Forebyggelsesperspektiv

- I. Undgå at sygdom opstår
- II. Identificere sygdom tidligt og intervenere før sygdommen bliver manifest
- III. Sikre bedst mulig behandling og undgå komplikationer

Forebyggelsesperspektiv

- I. Undgå at sygdom opstår
- II. Identificere sygdom tidligt og intervenere før sygdommen bliver manifest
- III. Sikre bedst mulig behandling og undgå komplikationer

Indlysende interventioner



Indlysende interventioner

Forandringer i virkeligheden

Randomiserede klinisk forsøg

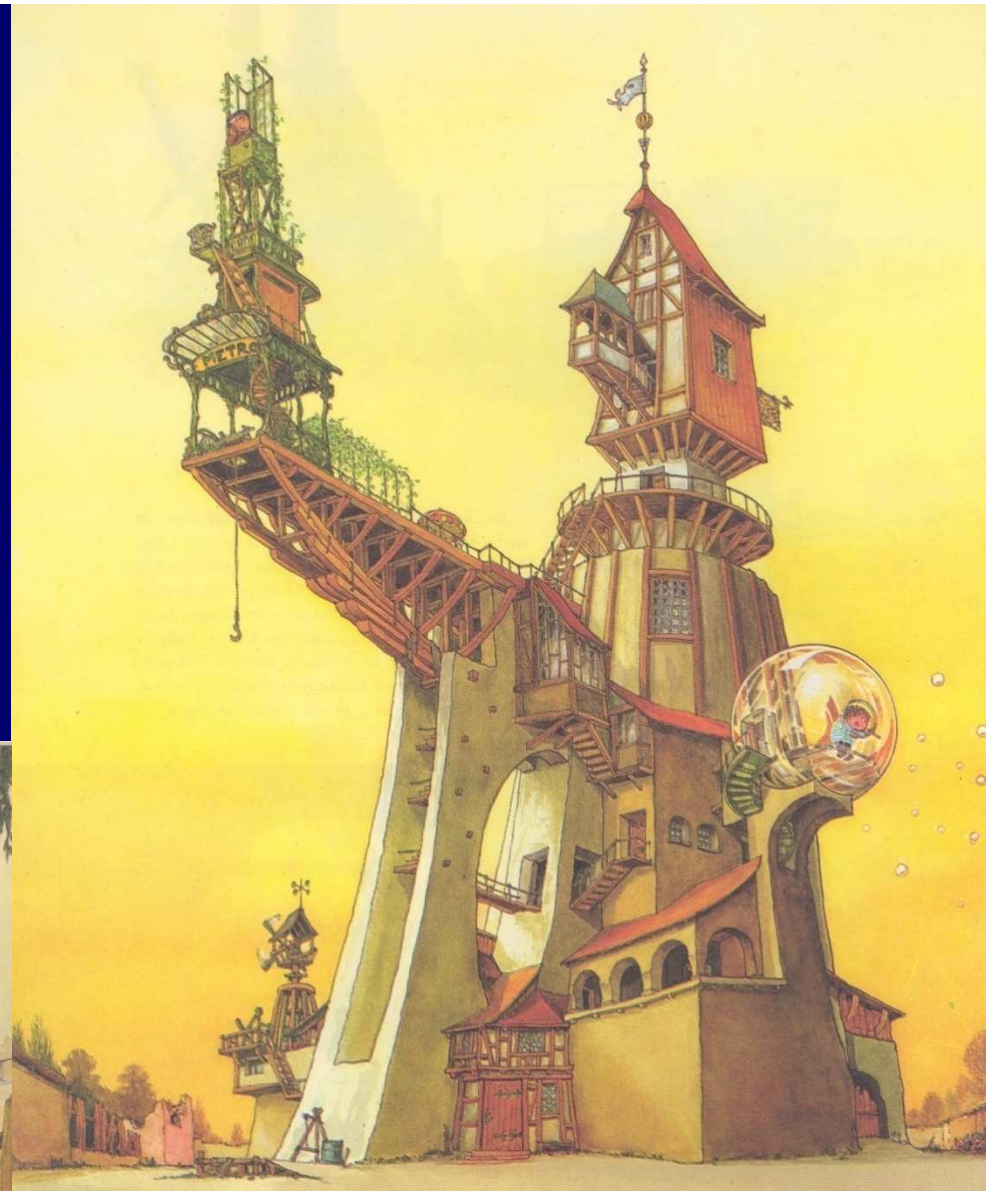
Just do it

Pragmatiske randomiserede trials:

- generelle uspecialiserede tilbud

vs

- moderne specialiserede tilbud



Indlysende interventioner

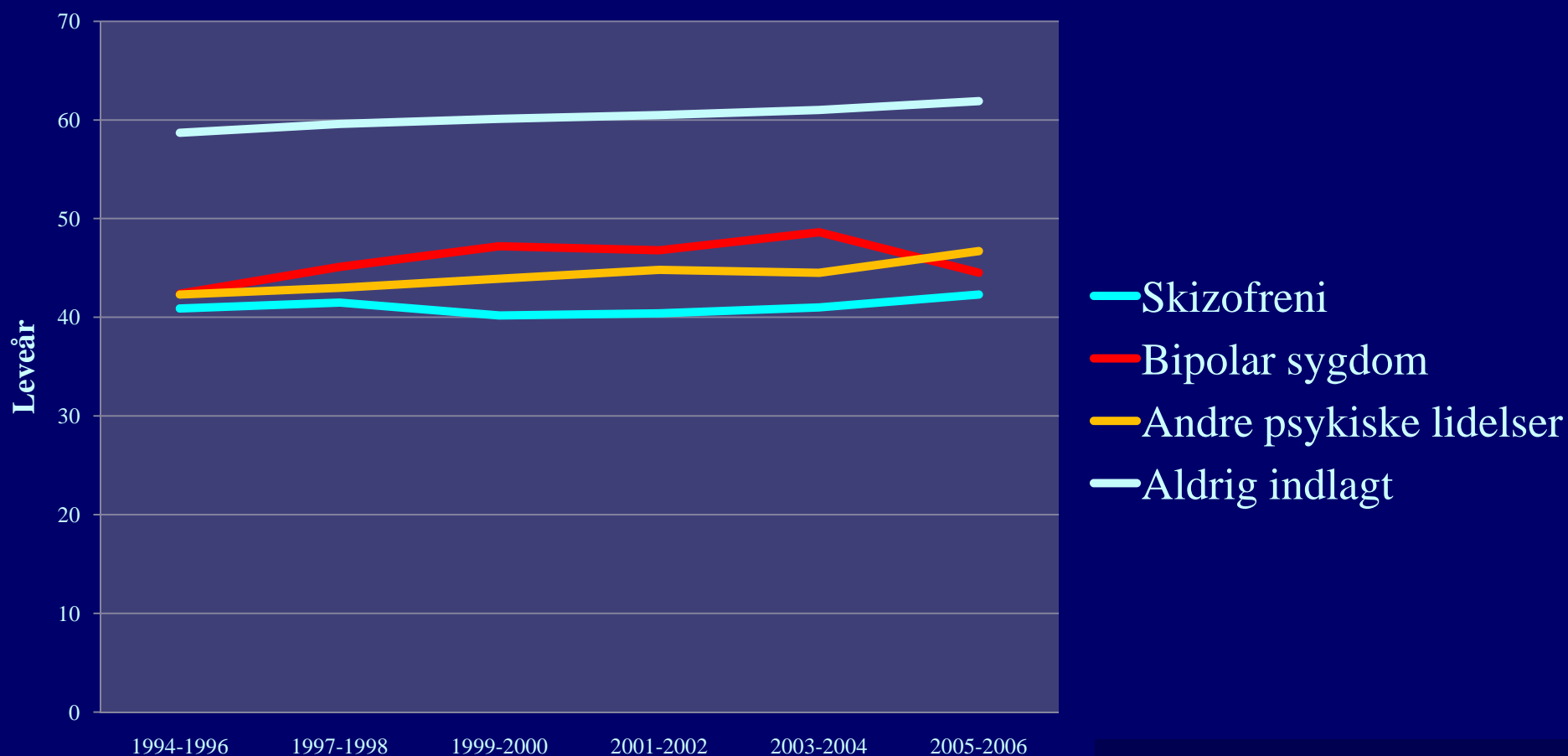
Psykiatrisk Center Bispebjerg:

Randomiserede klinisk forsøg

- Change – det gælder livet
- AID
- Capopus
- Home
- Compliance/ CYP - og - OPTiMiSE
- OPUS I og OPUS II
- Neurocom
- DEMO I og DEMO II

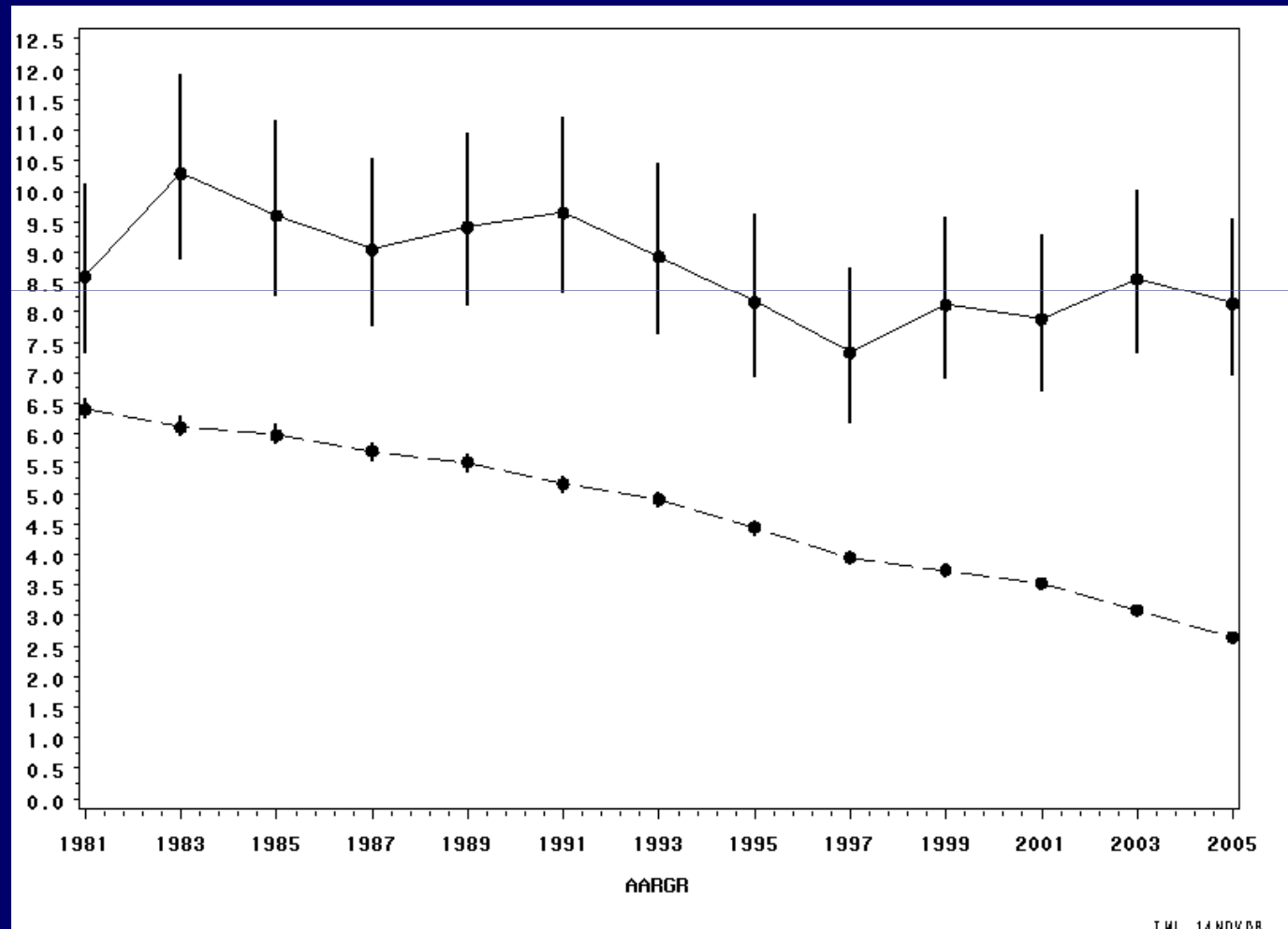
CHANGE – Det gælder livet

Forventede yderligere leveår i 15 års alder, mænd



Laursen et al, in prep

Udvikling i hjertedødelighed, mænd



Skizofreni

Aldrig
indlagt

Laursen og
Nordentoft,
submitted

CHANGE – Det gælder livet

400 patienter med diagnose i skizofrenispektrum

200 fortsætter
sædvanlig behandling

- Monitorering
af helbredstilstand

200 i CHANGE team

- Rygestop
- Kostvejledning
- Fysisk aktivitet
- Assisteret egen-monitorering
af helbredstilstand



AID Assertive Intervention after Deliberate self-harm

Risiko for selvmordshandlinger efter selvmordsforsøg

- Mindst 16 procent gentager selvmordsforsøg i året efter selvmordsforsøg (Ovens, 2002)
- Op til 10 procent dør ved selvmord (Ovens 2002, Nordentoft 2007)
- Risikoen for selvmord er 30 gange større end i baggrundsbefolkningen

AID Assertive Intervention after Deliberate self-harm

240 patienter umiddelbart efter
selvmordsforsøg, mindst 12 år gamle

Standard:

- Somatisk behandling
- Psykiatrisk tilsyn
- Råd om at søge behandling via egen læge, alkoholenhed, praktiserende psykiater, eller psykolog – alt efter behov

AID:

- Somatisk behandling
- Psykiatrisk tilsyn
- 8-20 assertive kontakter med AID-sygeplejerske, i et halvt år
- Hjælp til at få startet behandling

Sms-vignetter

Sidder alene på
tørreloftet og overvejer
metoder, men tør ingen
af dem 15 årig

Jeg er lige dumpet
matematikprøven, er
helt nede, tør ikk' sige
noget til mine forældre
.... Ka' du hjælpe mig !!
17 årig

Kæresten har slået op,
min lejer er skredet og der
er glasskår over hele
køkkengulvetved ikk'
om jeg orker mere
....magter det ikke
.....3.g pige

Hvis ikke jeg snart taler
med nogen, går det galt
igen 16 årig



Cannabis og psykose

- Cannabisforbrug ved psykose er forbundet med øget risiko for nye psykoseepisoder.
- Vores viden om interventioner ved psykose og samtidigt cannabismisbrug er ringe
- Der er få og små randomiserede trials af lav kvalitet.



CapOpus

120 patienter fra OPUS, distriktskykiatri og opsøgende psykoseteam inkluderes i trial

60 patienter får sædvanlig behandling

60 patienter får tillige behandling ved misbrugskonsulenter:

- Hjemmebesøg
- Motivationssamtaler
- Kognitiv terapi



Hjemløshed blandt psykisk syge

- Der er næsten ingen hjemløshedsforskning i Danmark efter 1990, og vi har unikke uudnyttede muligheder for registerbaseret forskning. (Nielsen og Lund)
- Der findes interventioner med god evidens for psykisk syge hjemløse . (Larsen, UFL, 2009)
- Risikofaktorer for hjemløshed kan være forskellige for mænd og kvinder. (Routhier, 2009)



HOME

200 hjemløse psykisk syge fra københavnske herberger inkluderes i trial

**100 hjemløse
får sædvanlig
behandling**

**100 hjemløse tilknyttes
HOME-team,**

- **Bolig**
- **Misbrugsbehandling**
- **Antipsykotika**
- **Daglig støtte**

Sandra Nielsen, Nina Lund, Anna Routhier og Maja Larsen



COMPLIANCE/CYP og OPTiMiSE

- Mange psykisk syge ophører med at tage medicin på grund af bivirkninger, manglende effekt eller fordi de ikke opfatter sig som syge.
- Genetisk polymorfisme i Cytocrome P450 i enzymerne CYP2D6 og CYP2C19 giver forskellig omsætningshastighed af psykofarmaka. Det giver forskellig virkning og bivirkninger.
- Kan viden om genotype eller mere fokus på virkning og bivirkning øge compliance?

Compliance/ CYP

600 patienter med psykose inkluderes
CYP-test foretages (CYP2D6 og CYP2C19 ~ 60 PM og 540 EM)

300 med
almindelig
CYP-test
ekskluderes

300 patienter randomiseres

100 får sædvanlig
behandling.
Resultat af CYP-
test skjult i et år.

100 får resultat af
CYP-test oplyst,
lægen vejledes om
testresultat, i
øvrigt sædvanlig
behandling.

100 får foruden sædvanlig
behandling interview
hver tredje måned vedr.
virkning, bivirkning og
rutiner omkring medicin.
CYP-test skjult i et år

OPTiMiSE

350 patienter med debuterende psykose

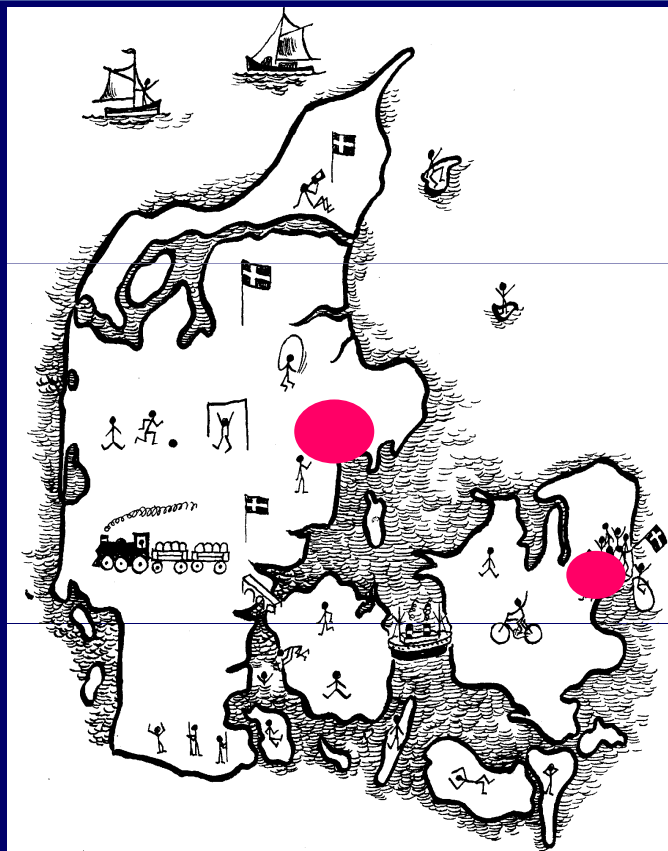
**175 får sædvanlig
behandling
og antipsykotika
efter protokol**

**175 får antipsyotika
efter protokol +
Psykoedukation (+pårørende)
Motivationssamtaler
SMS-besked
Elektronisk monitorering af
symptomer og bivirkninger**



The Danish OPUS I Trial:

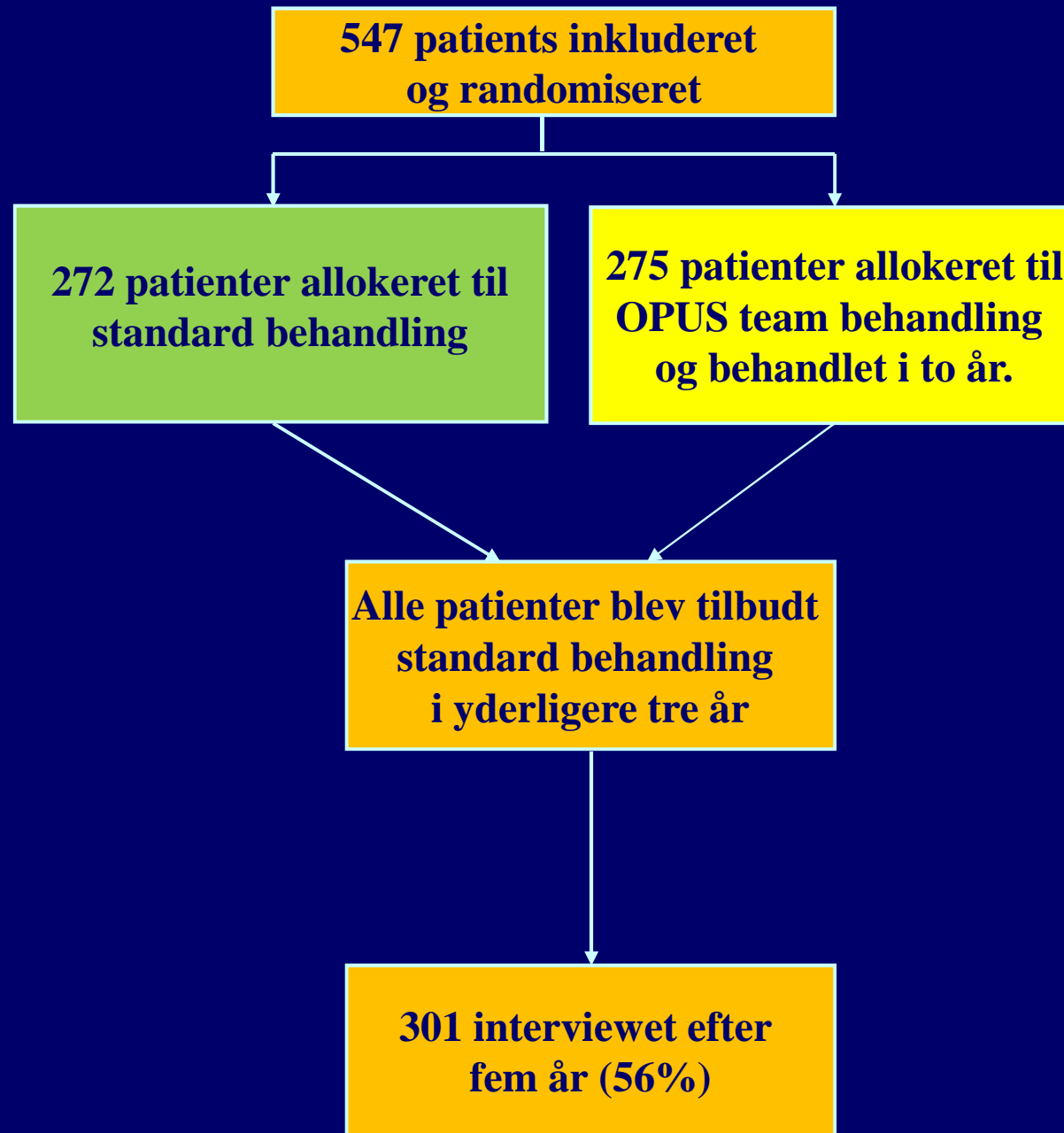
Et multicenter randomiseret klinisk forsøg med intensiv behandling i to år til debuterende psykose



DANMARK

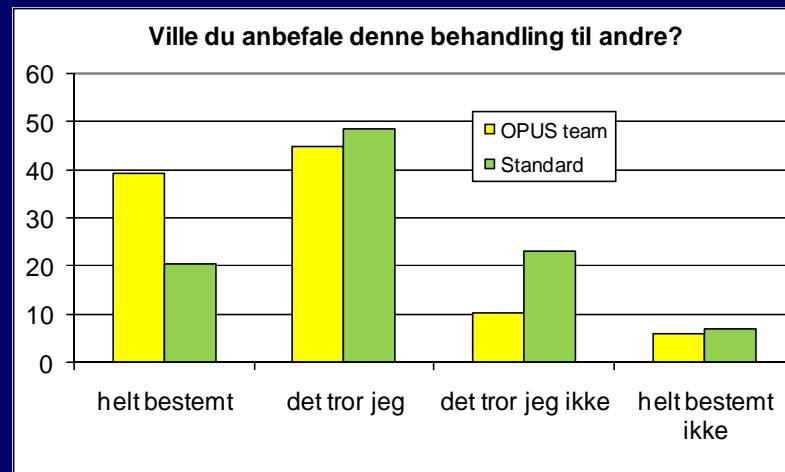
- Assertive community treatment
- Familieinddragelse
- Social færdighedstræning



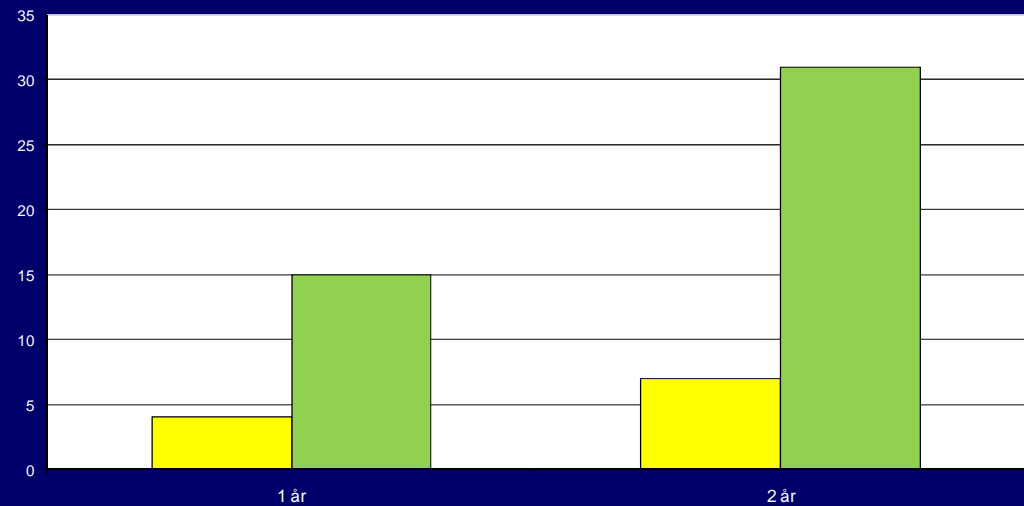


Tilfredshed og drop-out

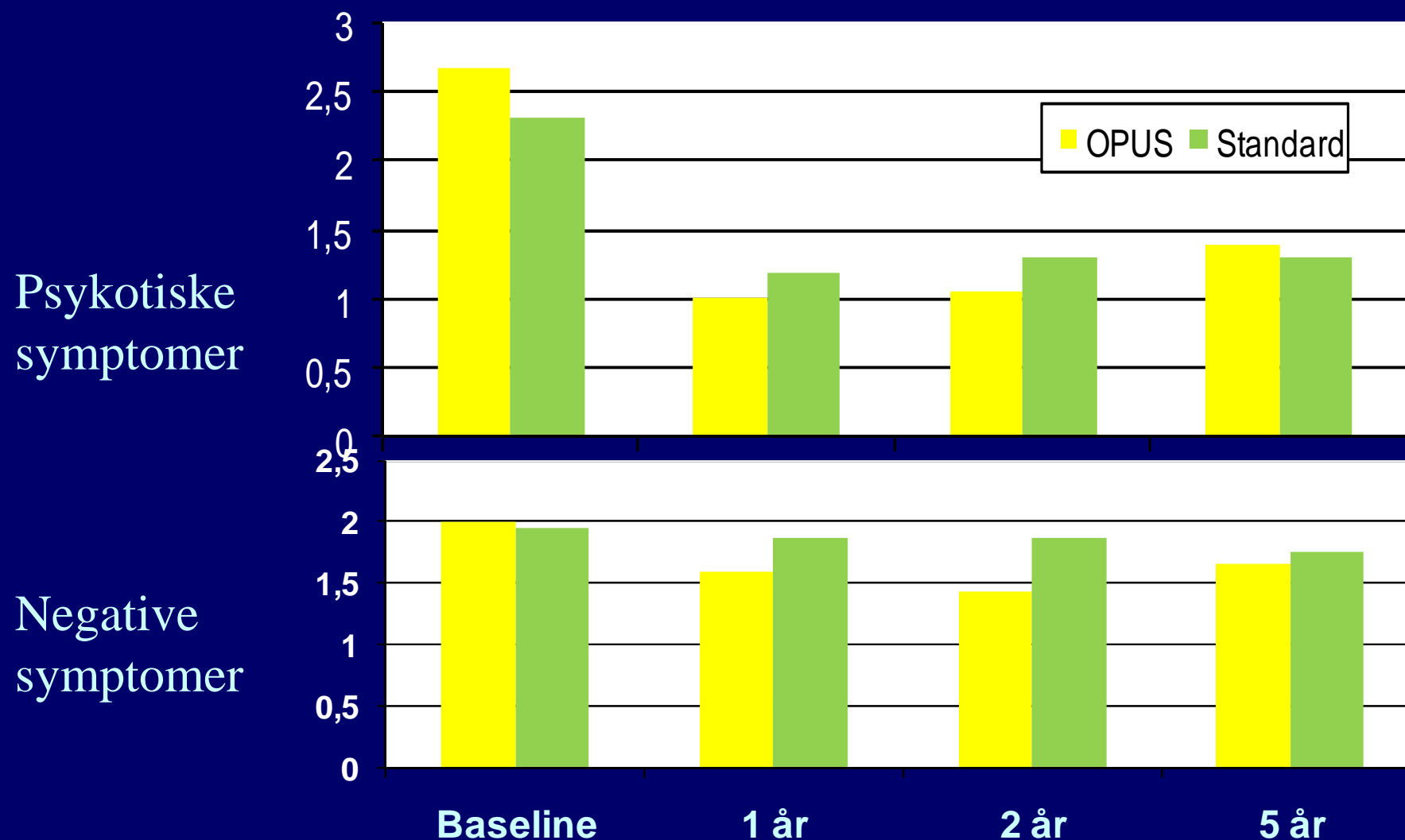
Tilfredshed med behandling



Ingen behandlingskontakt i et år

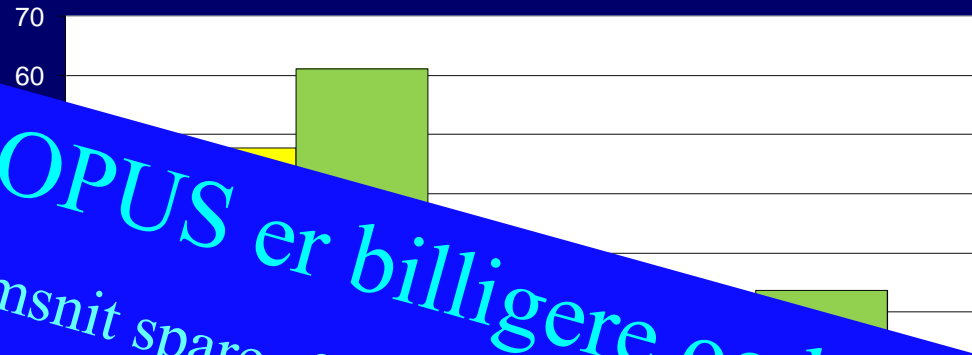


Psykotisk og negativ dimension



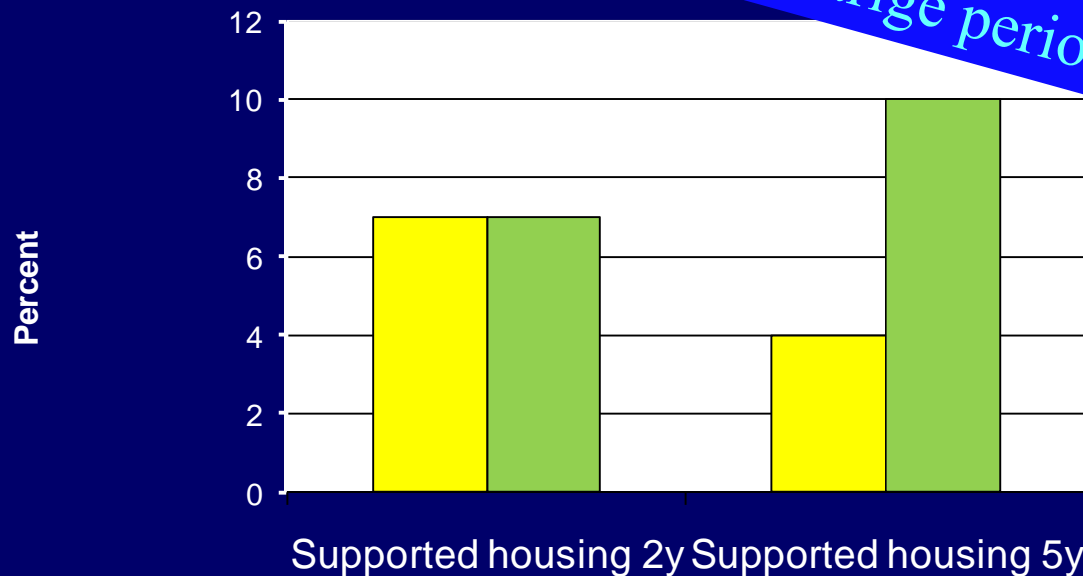
Forbrug af sengedage

0-2 år og 2-5 år



OPUS er billigere og bedre
I gennemsnit spares 39 sengedage (20%) og 50 dage i
bocenter per patient i den fem årige periode

Indskrevet i bocenter



ab

Den nødvendige undersøgelse OPUS II

400 patienter behandlet i OPUS i to år randomiseres

200 patienter overgår
til behandling i
distriktpsychiatri,
opsøgende psykoseteam
eller primærsektor

200 patienter
fortsætter i
OPUS i
yderligere tre år

Bevilliget fra Region Hovedstaden, Region Midt og
Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom. Starter juni 2009



Kognitive funktioner er forringede hos unge med debuterende psykose

- Kognitiv dysfunktion har stor betydning
- Træning af kognitive funktioner viser god effekt på kognitiv funktion og psykosocial funktion (McGurk et al, Am J. Psych, 2007)
- Mest effektiv træning bygger på indlæring af strategier, niveautilpasning, stilladsring, positiv reforcering og verbale forklaringer



NEUROCOM

120 patienter fra OPUS inkluderes i trial

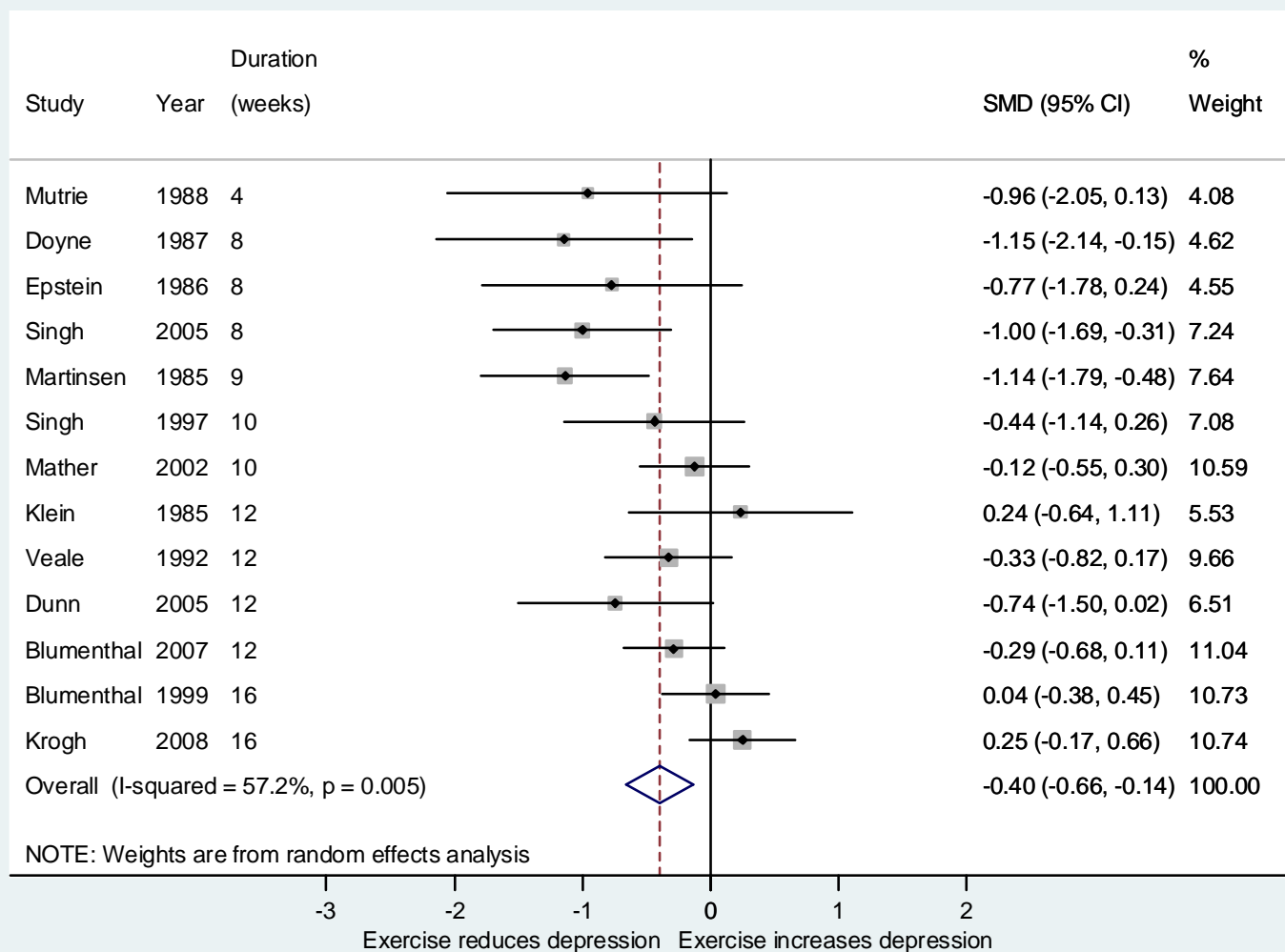
**60 patienter
får sædvanlig
behandlingen i
OPUS**

**60 patienter tilbydes
intensiv træning
af kognitive
funktioner**



DEMO I og DEMO II

Effekt af fysisk aktivitet ved depression: Meta-analyse af randomiserede kliniske forsøg.



Krogh et al. 2009 (in revision)

DEMO I

Effekten af fysisk aktivitet på depression

Patienter med let eller moderat depression
Randomisering og fysisk vurdering N=165

55 ptt:
Styrketræning

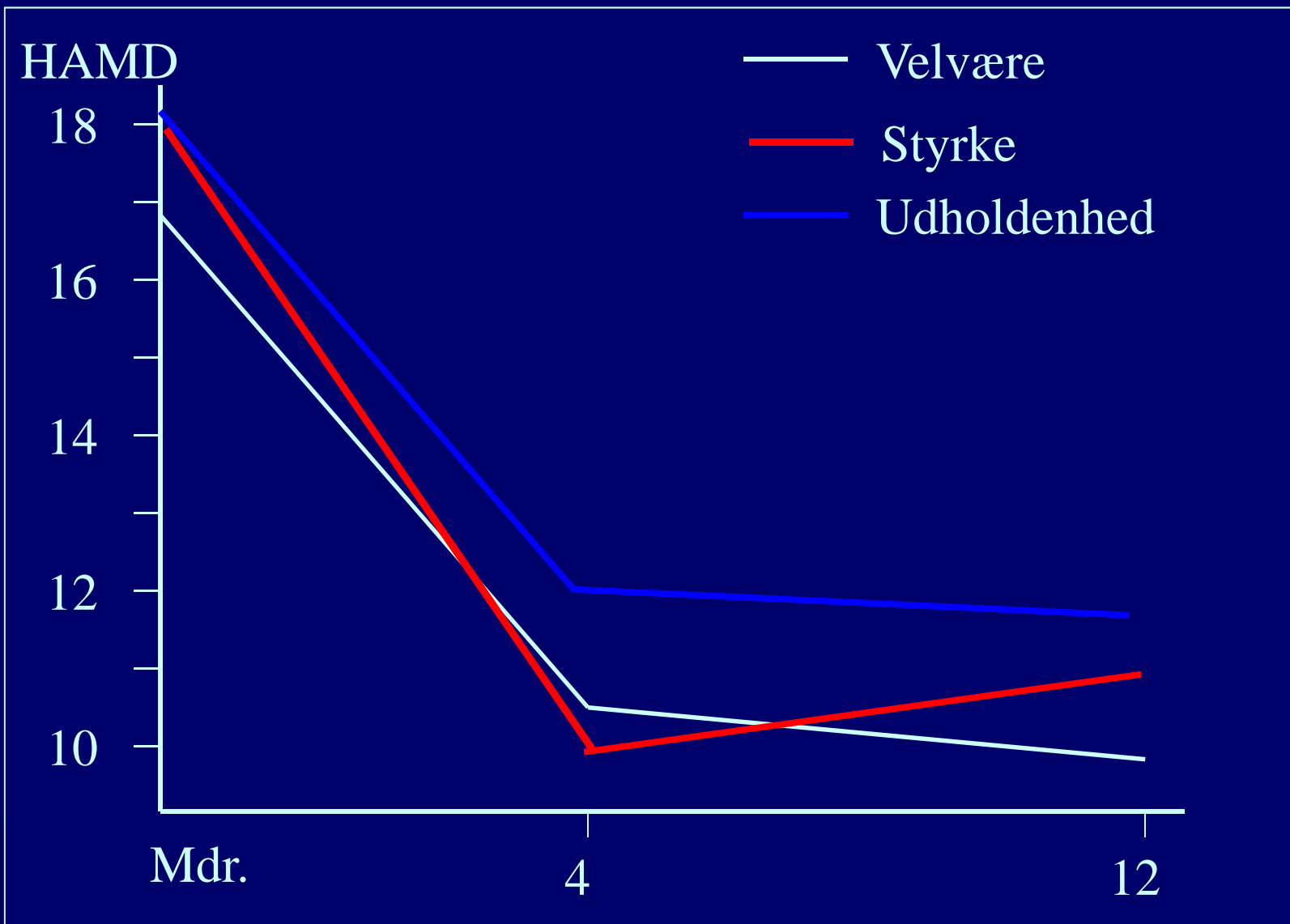
2 x ugentligt, 4 mdr

55 ptt:
Udholdenheds-
træning

2 x ugentligt, 4 mdr

55 ptt:
Velvære træning

2 x ugentligt, 4 mdr



Krogh
et al
J Clin
Psych
2009

Styrke vs velvære 12 mdr.
-0.2 (-2.7 til 2.3, p=0.8)

Udhold. vs velvære 12 mdr.
0.6 (-1.9 til 3.1, p=0.6)

DEMO II

Effekten af fysisk aktivitet på depression

120 Patienter med let eller moderat depression.
Ikke behandlet med antidepressiva

Aerob træning
3 gange ugentligt
N=60

Wellness
3 gange ugentligt
N=60



Forebyggelsesperspektiv

- I. Undgå at sygdom opstår
- II. Identificere sygdom tidligt og intervenere før sygdommen bliver manifest
- III. Sikre bedst mulig behandling og undgå komplikationer

NEURAPRO-E

450 patienter som opfylder kriterier
for ultra high risk for transition til
psykose

Kontaktperson med
kognitiv
referenceramme

Plus EPA – fiskeolie
dagligt

N=225

Kontaktperson med
kognitiv
referenceramme

Plus placebo med
fiskesmag

N=225

Almindelige fremtidsvisioner

**Dansk Psykiatrisk Forskeruddannelsesprogram,
Center for Clinical Intervention and Neuropsychiatric
Schizophrenia Research,
Kompetencecenter for Skizofreni**

Psykopatologi

- SCAN
- SAPS, SANS og PANSS
- CAARMS
- EASE
- HAM-D, YMRS

Bivirkninger

- UKU

Kognition

- MATRICS
- BACS
- CANTAB

Psykofysiologi

Neurological soft signs

Almindelige fremtidsvisioner

**Dansk Psykiatrisk Forskeruddannelsesprogram,
Kompetencecenter for Skizofreni
Kompetencecenter for Selvmordsforebyggelse**

Grundkursus i psykiatrisk genetik

Statistik og epidemiologi

- Muligheder for registerundersøgelser
- RCT
- Meta-analyser

Interventioner

- Flerfamiliegrupper
- Social færdighedstræning
- Kontaktpersonfunktion
- Selvmordsrisiko - CAMS
- Krisepaner
- Motivationsamtaler

Almindelige fremtidsvisioner

Psykiatrisk Center Bispebjerg

- Årlig forskningsdag
- Forelæsning ved internationale gæster
- Ugentlig forskningsfremlæggelse eller prøveforedrag
- Månedlig statistikworkshop
- SAPS-rating hver anden uge
- SCAN-kursus to gange årligt
- Ugentlig fremlæggelse af high lights fra tidsskrifter
- Ugentlig Journal Club
- Fremlæggelse af forskningsresultater
- Orientering om publicerede artikler
- Oplæring i undersøgelsesmetoder
- Rekruttering af patienter til kliniske studier
- Teoretiske diskussioner
- Bachelor, kandidat og forskningsårsstuderende

Forebyggelsesperspektiv

- I. Undgå at sygdom opstår
- II. Identificere sygdom tidligt og intervenere før sygdommen bliver manifest
- III. Sikre bedst mulig behandling og undgå komplikationer

Forjættende fremtidsvisioner



Da penicillinet blev opfundet som en effektiv behandling mod syfilis i 1943, forsvandt en stor del af psykiatriens patienter.

Det gav håb for fremtiden.

Behandlingen af syfilis repræsenterer stadig en attraktiv model for identifikation af årsager og behandlingsmetoder ved de store psykiske sygdomme.

Forjættende fremtidsvisioner

- Adoptions-, familie- og tvillingeundersøgelser tyder på en betydelig arvelig komponent i skizofreni.
- Skizofreni er forbundet med nedsat fertilitet.
- Alligevel bliver sygdommen ved med at eksistere med nogenlunde konstant incidens.

Forjættende fremtidsvisioner

Fortsat skizofreni trods nedsat fertilitet kan skyldes:

- Mutationer: deletioner, duplikationer, translokationer
- Nyopståede polymorfier
- Miljøbetingede forstyrrelser i gen-ekspressionen:
 - RNA er ret ens hos enæggede tvillinger tidligt i livet, men forskelligt sent i livet
- Biologisk eller psykologisk miljøpåvirkning
- Evolutionær fordel ?

Mutationer

- Copy Number Variation CNV:
deletioner og duplikationer
- Stor relativ risiko (RR 11-30)
- Genetisk basis følger ikke gængs sygdomsafgrænsning.
CNV er ikke kun forbundet med skizofreni - men også med andre neuropsykiatriske sygdomme.
- Recessiv sygdom det syge kromosom slår igennem i fravær af det raske.
- Måske ansvarlig for 10-20 procent af skizofreniforekomsten

Evolutionær fordel?

Familiestudier:

- Er de raske familiemedlemmer også lidt syge ?
- Eller har de raske familiemedlemmer arvemateriale med sig der kunne være en fordel ?
 - Fordi det tilfældigvis ligger ved siden af et skizofrenigen? eller
 - Fordi gener, der disponerer for skizofreni, samtidigt være forbundet med bedre overlevelsesmulighed ?
- Større fertilitet ?
- Bedre immunforsvar ?
- Mindre dødelighed ?
- Større mod ?
- Mere ansvarlighed ?

Polymorfier

Nedarvede polymorfier i nucleotidsekvensen øger risikoen for skizofreni med lille relativ risiko.

I et stort internationalt konsortium fandt vi flere markører forbundet med skizofreni:

1) MHC regionen (6p22.1-22.3).

Immunkomponent i risikoen for skizofreni

2) *NRGN* (11q24.2) og *TCF4* (18q21.2)

Mekanismer involveret i hjerneudvikling, og kognition

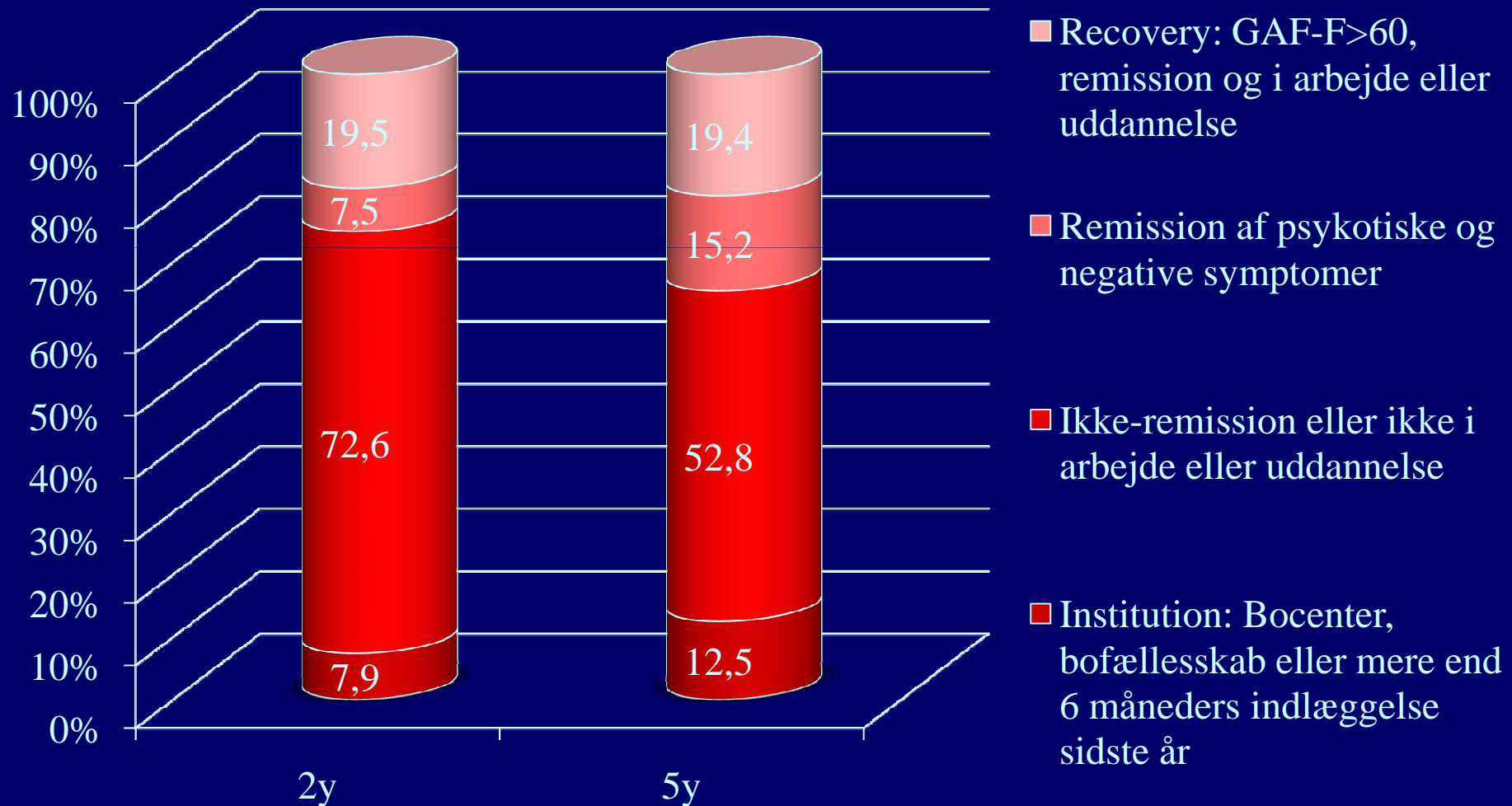
Biologiske og psykologiske påvirkninger

- Infektioner under graviditeten
- Toksisk påvirkning under graviditeten
- Psykologisk påvirkning under opvækst og i voksenliv

Forjættende fremtidsvisioner

- Unikke datakilder, mht undersøgelse af årsager til skizofreni
- Hælbloodprøve på træpapir (60ug). Brugbart og identificerbart på alle siden 1981
 - genetik
 - antistoffer og cytokiner
 - sporstoffer, (soleksponering, ernæring og forurening)
- Landsdækkende registre
 - eksponering i løbet af opvækst (traumer, forurening, infektion)
 - psykiatrisk indlæggelse, ambulante behandling, institution
 - medicinering
 - indtægt, uddannelse og social funktion

Prognosen ved psykose



Forebyggelsesperspektiv

1. Undgå at sygdom opstår
2. Identificere sygdom tidligt og intervenere før sygdommen bliver manifest
3. Sikre bedst mulig behandling og undgå komplikationer







Pia Rubin
Ralf Hemmingsen
Pia Jeppesen
Maj-Britt Abel
Johan Øhlenschläger
Anne Thorup
Lone Petersen
Mette Bertelsen
Marie Høgh Thøgersen
Lone Vesterager
Carsten Hjorthøj
Trine Madsen
Jesper Krogh
Dorte Nordholm
Gry Secher
Lasse Randers
Stephen Austin
Lars Morså
Gesche Jürgens
Michael Benros
Mette Søgaard
Britt Morthorst
Agnete Birktoft
Allan Fohlmann
Anne Mette Larsen
Marianne Melau
Heidi Jensen
Eyvi Olsen
Jens Richard Jepsen
Hanne Larsen
Philip Hougaard
Anne Lindhardt

Birte Glenthøj
Henrik Lublin
Bob Oranje
Rikke Hilker
Lone Baandrup
Josef Parnas
Anders Fink-Jensen
Preben Bo Mortensen
Esben Agerbo
Ping Qin
Thomas Munk Laursen
Carsten Bøcker Pedersen
Marianne Gjørtz Pedersen
Hanne Stevens
Anders Børglum
Ole Mors
Per Jørgensen
Gertrud Krarup
Torben Østergaard Christensen
Phuong Le Quack
Birthe Bruun Olsen
Per Vendsborg
Lene Halling Haastrup
Cæcilie Buhmann
Jens Peter Hansen
Anne-Marie Nybo Andersen
Merete Osler
Erik Lykke Mortensen
Bengt Saltin
Bente Klarlund Pedersen
Knut Borch-Johnsen
Thorkild I.A. Sørensen
Christian Gluud

Patrick McGorry
Alison Yung
Barneby Nelson
Paul Amminger
Rachel Koelmeyer
Ashok Malla
Shôn Lewis
Max Birchwood
Peter Jones
Philip McGuire
Paola Dazzan
Tiago Marques
Valeria DiMaggio
Stephan Ruhrman
Joakim Klosterkötter
Wolfgang Gaebel
Wiepke Cahn
Rene Kahn
Hilleke Hulshoff Pol
Anita Riecher
Gregor Berger
Celso Arango
Øjvind Ekeberg
Lil Träskman Bendz
Lars Mehlum
Jane Pirkis
Diego De Leo
David Jobes
Keith Hawton
Ella Arensman