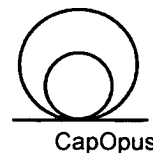


**Psykiatri**

MODTAGE

12 OCT. 2007

MR. Misbrug

Bispebjerg Bakke 23
2400 København NV
Telefon 3531 3531

København 11. oktober 2007

Socialoverlæge Peter Ege
MR-Misbrug, Socialforvaltningen
Bernstorffsgade 15
1592 København V

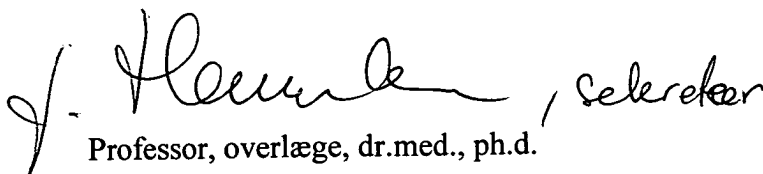
Til kontorchef Birgitte Nystrup Lundgren

Hermed fremsendes ansøgning til Københavns Kommunes forskningspulje på stofafhængighedsområdet. Ansøgningen vedrører CapOpus projektet til behandling af unge med cannabismisbrug og psykose, som foregår ved Psykiatrisk Center Bispebjerg.

Vedlagt er ansøgning med projektbeskrivelse, referenceliste og budget med overblik over de poster, der søges bevilling til. Endvidere vedlægges detaljeret budget.

Der søges om et samlet beløb på kr. 650.000.

Med venlig hilsen

 , *seleder*

Professor, overlæge, dr.med., ph.d.

Merete Nordentoft

Psykiatrisk Center Bispebjerg

Bispebjerg Bakke 23

2400 København NV

CapOpus

Cannabis og psykose:

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

Merete Nordentoft, professor, overlæge, dr. med., ph.d., MPH,
Allan Fohlmann, psykolog
Anne Mette Larsen, ergoterapeut
Carsten Hjorthøj, forskningsassistent, cand.scient.san.publ.

CapOpus,
Psykiatrisk Center Bispebjerg,
Bispebjerg Bakke 23, bygning 13A
2400 København NV

INTRODUKTION	3
FORMÅL MED FORSØGET	3
NYHEDSVÆRDIEN I PROJEKTET	3
EVIDENS FOR EFFEKTEN AF BEHANDLING AF CANNABISMISBRUG	3
EVIDENS FOR EFFEKTEN AF BEHANDLING AF PATIENTER MED DOBBELTDIAGNOSE	3
EVIDENS FOR EFFEKTEN AF GRUPPEBEHANDLING VED CANNABISMISBRUG	4
INTERVENTIONERNE	5
DEN EKSPERIMENTELLE INTERVENTION: CANNABIS OG PSYKOSE (CAPOPUS) – DET SPECIALISEREDE BEHANDLINGSTILBUD	5
TILRETTELÆGGELSE AF DE ENKELTE MODULER	6
KONTROLINTERVENTIONEN: DET IKKE SPECIALISEREDE BEHANDLINGSTILBUD	8
FORSKNINGSPLAN	8
PROGRAMTROFASTHED	8
INKLUSIONSKRITERIER	8
RANDOMISERING	8
EFFEKT MÅL	9
MATERIALESTØRRELSE OG STYRKEBEREGNING	10
STATISTIK	10
PUBLIKATION	10
ETISKE OVERVEJELSER	10
STED OG ORGANISATION	11
FORMIDLING AF RESULTATER	11
TIDSPLAN	12
ØKONOMI	12
BUDGET	12
REFERENCER	13

Introduktion

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.

Nyhedsværdien i projektet

En nyere meta-analyse af longitudinale studier konkluderede, at cannabis-brug er associeret med risiko for længerevarende psykotiske lidelser senere i livet^{1,2}. Misbrug blandt patienter med psykose kan fastholde og forværre symptomerne³⁻⁶. 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 psykose⁷⁻¹³.

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 compliance med behandlingen var forbundet med stofmisbrug og med manglende sygdomsindsigt¹⁴. 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 paranoia¹⁵.

I Sundhedsstyrelsens referenceprogram for skizofreni¹⁶ 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

Der er begrænset, hvad der er af evidens inden for behandlingen af cannabismisbrug. Dog fremhæves i litteraturen, at cannabismisbrug kan behandles effektivt ved behandlingsformer, der er virksomme overfor andre former for misbrug. Det fremhæves også, at der er flere randomiserede undersøgelser, der kan vise effekt af kognitiv adfærdsterapi¹⁷. Ofte fremhæves behandlingsprogrammer, der inddrager kombinerede behandlingstiltag, motivationelle interviews, inddragelse af familien og kognitiv adfærdsterapi^{18,19}.

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 effekt²⁰. Forfatterne argumenterer for at nye specialiserede misbrugsbehandlinger for patienter med alvorlig psykisk lidelse og misbrug skal afprøves i simple, veludvalgte 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^{3,21}. 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 misbrug²². 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" ^{23,24}

Evidens for effekten af gruppebehandling ved cannabismisbrug

Der foreligger ikke entydig evidens, der kan belyse om gruppebehandling er mere effektiv end individuel behandling ^{25,26}. Behandling i grupper har færre omkostninger. I en litteraturgennemgang konkluderer Weiss et al. at specialiseret gruppeterapi kan forstærke effekten af eksisterende behandlingstilbud ²⁷. 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 ²⁸. 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 ²⁹. I en nylig, lille australsk undersøgelse kunne der ikke påvises forskelle på specialiseret behandling for cannabis misbrug og psykoedukation ³⁰.

Der er evidens for effektivitet af trinvis eller fasespecifik behandling, som successivt tager udgangspunkt i engagement, motivation, symptomstrukturer, mål og tilbagefaldsforebyggelse ²¹.

Interventionerne

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^{31;32}, for at opbygge alliance samt motivation. Der er høj evidens for effekten af motivational interviewing, også ved korterevarende forløb^{33;34}.

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 dagsordenen 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 manual³⁵, 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 metoder³⁶.

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, biografbesøg 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 effekt²⁴ og behandlingen tager udgangspunkt i patienternes egne mål for forløbet.

Der tages udgangspunkt i "ændringscirklen"^{37;38}, 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 symptommestring, arbejde med kædeanalyse³⁹, 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)^{37;38}. 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 ophør⁴⁰.

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.³⁹

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 problemløsningsmodellen³⁹

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.

Patienter randomiseret til CapOpus behandlingen vil sideløbende endvidere modtage standardbehandlingen som beskrevet nedenfor.

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 har gennemført certificeret træning i brug af instrumenterne, og deltager endvidere løbende i kurser omkring brug af disse.

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 være i alderen 18-35 år og bosat i eller omkring Frederiksberg eller Københavns Kommune.
- 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)
- 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 (COP), at fortsætte eller opstarte behandling for sin psykiske lidelse.
- Patienter i OPUS, i opsøgende psykoseteam, i distriktspsykiatrien og fra de psykiatriske hospitalsafdelinger og andre som opfylder inklusionskriterierne kan henvises til projektet. OPUS er et behandlingstilbud under H:S, for unge med debuterende psykose i København.

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) distriktspsykiatri) 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^{41;42}. 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 opfølgingsundersøgelsen. Hvis der er overensstemmelse mellem blodprøver og selvrapporateret 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*).⁴³
3. Psykose-symptomer undersøges ved brug af *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*.⁴⁴ Reliabiliteten af ratingen af disse interviews vil blive undersøgt gennem at en psykiater, blindet for patientens behandling, rater stikprøver med videoptagede interviews.
4. Kognitiv funktion. Danish Adult Reading Test (DART) bruges som et estimat for præpsykotisk intelligens⁴⁵. Informationsbearbejdningshastighed undersøges m. BACS symbolkodning og trailmaking A⁴⁶⁻⁴⁸. Vedvarende opmærksomhed undersøges med Continuous Performance Test, Identical Pairs version (CPT-IP)⁴⁹. Arbejdshukommelse undersøges med trailmaking B. Hukommelse og sproglig indlæring måles med Hopkin's Verbal Learning Test⁵⁰. Eksekutivfunktion måles med NAB labyrintopgaver⁵¹.
5. Social funktion (hverdagsliv, arbejde og uddannelse) vil blive undersøgt med WHODASII⁵².
6. Livskvalitet vil blive undersøgt med Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA)⁵³ og EQ-5D⁵⁴.
7. Brugertilfredshed vil blive undersøgt med Client Satisfaction Questionnaire⁵⁵

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

Projektdeltagerne 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 Videnskabsetiske 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 deltagelse 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

Maj 2007:	Ansættelse af forsker og projektansvarlige misbrugskonsulenter, udarbejdelse af manualiseret beskrivelse af den specialiserede individuelle behandling og den gruppebaserede behandling.
September 2007:	Inklusion af første patienter.
November 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 to bevillinger fra Helsefonden som delvis dækker aflønning ved frikøb af projektmedarbejdere Allan Fohlmann og Anne-Mette Larsen i 2007 og 2008. Der vil søges en tredje, tilsvarende bevilling for 2009. Fra Lundbeckfonden er opnået bevilling til delvis aflønning af de samme medarbejdere 2007 til 2009, samt til dækning af visse driftsomkostninger. Fra Københavns Kommune er tidligere opnået bevilling til aflønning af projektmedarbejdere. Endvidere er opnået en mindre bevilling fra Danielsen fonden. Der er søgt bevilling fra Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom, hvorfra primært forventes aflønning af forskningsmedarbejder Carsten Hjorthøj i hele perioden. Endvidere vil Egmont Fonden blive søgt.

Vi søger i denne ansøgning om midler til aflønning af Allan Fohlmann og Anne-Mette Larsen i 2008 og 2009, samt driftsmidler i samme periode. Det ansøgte beløb forventes forvaltet på følgende måde. Detaljeret budget vedlægges ansøgningen.

Budget

Løn til frikøb af behandler Allan Fohlmann, 2008	138.960 kr.
Løn til frikøb af behandler Anne-Mette Larsen, 2008	114.960 kr.
Løn til frikøb af behandler Allan Fohlmann, 2009	125.000 kr.
Løn til frikøb af behandler Anne-Mette Larsen, 2009	125.000 kr.
Driftsudgifter 2008 (revisor, contingency management, blodprøver, konferencer)	86.234 kr.
Driftsudgifter 2009	40.302 kr.
Obligatorisk administrationsudgift til Bispebjerg Hospital (3,1 % af ovenstående)	19.544 kr.
I alt	650.000 kr.

Referencer

- (1) Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 2007; 370(9584):319-328.
- (2) Nordentoft M, Hjorthøj C. Cannabis use and risk of psychosis in later life. *Lancet* 2007; 370(9584):293-294.
- (3) Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(4):273-279.
- (4) van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de GR, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(4):319-327.
- (5) Grech A, van OJ, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005; 20(4):349-353.
- (6) Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, Young RM. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br J Psychiatry* 2006; 189:137-143.
- (7) Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184:110-117.
- (8) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325(7374):1199.
- (9) Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325(7374):1212-1213.
- (10) Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330(7481):11.
- (11) Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, van OJ. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004; 99(10):1333-1341.
- (12) Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004; 99(4):425-430.
- (13) Hall W. Is cannabis use psychotogenic? *Lancet* 2006; 367(9506):193-195.
- (14) Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52(2):161-3, 166.
- (15) Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(1):45-49.

- (16) Sekretariatet for referenceprogrammer. Referenceprogram for udredning og behandling af skizofreni. København: Sundhedsstyrelsen; 2004.
- (17) Waldron HB, Kaminer Y. On the learning curve: the emerging evidence supporting cognitive-behavioral therapies for adolescent substance abuse
2. *Addiction* 2004; 99 Suppl 2:93-105.
- (18) McRae AL, Budney AJ, Brady KT. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature
1. *J Subst Abuse Treat* 2003; 24(4):369-376.
- (19) Carroll KM. Recent advances in the psychotherapy of addictive disorders
1. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7(5):329-336.
- (20) Jeffery DP, Ley A, McLaren S, Siegfried N. Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001088.
- (21) Drake RE, Mueser KT, Brunette MF, McHugo GJ. A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Rehabil J* 2004; 27(4):360-374.
- (22) Barrowclough C, Haddock G, TARRIER N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10):1706-1713.
- (23) Ziedonis DM. Integrated treatment of co-occurring mental illness and addiction: clinical intervention, program, and system perspectives. *CNS Spectr* 2004; 9(12):892-904, 925.
- (24) RachBeisel J, Scott J, Dixon L. Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research. *Psychiatr Serv* 1999; 50(11):1427-1434.
- (25) McRoberts C, Burlingame G, Hoag M. Comparative efficacy of individual and group psychotherapy: A meta-analytic perspective. *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice* 1998; 2(2):101-117.
- (26) Greene LR. Research in Group Psychotherapy for Substance Abuse. In: Brook DW, Spitz HI, editors. *The Group Therapy for Substance Abuse*. 2002.
- (27) Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML. Methodological considerations in the diagnosis of coexisting psychiatric disorders in substance abusers. *Br J Addict* 1992; 87:179-187.
- (28) James W, Preston NJ, Koh G, Spencer C, Kisely SR, Castle DJ. A group intervention which assists patients with dual diagnosis reduce their drug use: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2004; 34(6):983-990.
- (29) Jerrell JM, Ridgely MS. Impact of robustness of program implementation on outcomes of clients in dual diagnosis programs. *Psychiatr Serv* 1999; 50(1):109-112.
- (30) Edwards J, Elkins K, Hinton M, Harrigan SM, Donovan K, Athanasopoulos O et al. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(2):109-117.

- (31) Miller WR. Motivational interviewing with problem drinkers. *Behav Psychother* 1983; 11:147-177.
- (32) Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: Preparing people for change*. New York: Guilford; 1991.
- (33) Hettema J, Steele J, Miller WR. Motivational Interviewing. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1:91-111.
- (34) Burke BL, Arkowitz H, Menchola M. The efficacy of motivational interviewing: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71(5):843-861.
- (35) Hinton M, Elkins K, Edwards J, Donovan K. *Cannabis and Psychosis: An Early Psychosis Treatment manual*. Melbourne: EPPIC; 2002.
- (36) Denis C, Lavie E, Fatseas M, Auriacombe M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005336.
- (37) Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif* 1992; 28:183-218.
- (38) Prochaska JO. Assessing how people change. *Cancer* 1991; 67(3 Suppl):805-807.
- (39) Mørch MM, Rosenberg NK. *Kognitiv terapi - modeller og metoder*. København: Hans Reitzels Forlag; 2005.
- (40) Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* 1999; 94(9):1311-1322.
- (41) Sobell LC, Sobell MB. Timeline Follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Litten RZ, Allen J, editors. *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biological Methods*. New Jersey: Humana Press; 1992. 41-72.
- (42) Donohue B, Hill HH, Azrin NH, Cross C, Strada MJ. Psychometric support for contemporaneous and retrospective youth and parent reports of adolescent marijuana use frequency in an adolescent outpatient treatment population. *Addictive Behaviors* 2007; 32(9):1787-1797.
- (43) Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(6):589-593.
- (44) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2):261-276.
- (45) Nelson HE, O'Connell A. Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex* 1978; 14(2):234-244.
- (46) Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protocols* 2006; 1(5):2277-2281.
- (47) Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research* 2004; 68(2-3):283-297.

- (48) Spreen O, Strauss A. A Compendium of Neuropsychological Test. Administration, Norms, and Commentary. New York: Oxford University Press; 1998.
- (49) Comblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L. The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research* 1989; 29(1):65-85.
- (50) Brandt J. The Hopkins verbal learning test : development of a new memory test with six equivalent forms. *Clin Neuropsychol* 1991; 5(2):125-142.
- (51) Stern R, White T. Neuropsychological Assessment Battery. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.; 2003.
- (52) WHO. World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS II). Geneva: WHO; 2000.
- (53) Priebe S, Huxley P, Knight S, Evans S. Application and Results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (Mansa). *International Journal of Social Psychiatry* 1999; 45(1):7-12.
- (54) Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37(1):53-72.
- (55) Larsen DH, Attkison CC, Hargreaves WA, Nguyen TD. Assessment of client/patient satisfaction: development of a general scale. *Eval Progress Planning* 1979; 2:197-207.

CapOpus

Budget 2008 - 2010, Danske kroner	Budget 2008 12 mdr.	Indtægter fra fonde	Udækkede budget- poster	Budget 2009 12 mdr.	Indtægter fra fonde	Udækkede budget- poster	Udækkede 2010 3 mdr.	Udækkede udgifter Alle år 2008 - 2010	Danske Kroner
Lønudgifter, VIP Projektledere & misbrugskonsulenter: Cand. Psyk. Aut. Allan Fohlmann, 37 t. ugl. Løntrin 8 samt tillæg på 8.431,48 kr. mdl.	552.000	413.040	138.960	552.000	197.250	354.750	92.000	585.710	585.710
Ergoterapeut Anne-Mette Larsen, 37t. ugl. Løntrin 6 samt tillæg på 6.556,83 kr. mdl.	528.000	413.040	114.960	528.000	197.250	330.750	88.000	533.710	533.710
Forskningsassistent Cand. Scient. San. Publ. Carsten Hjørthøj, 37 t. ugl. Løntrin 4 samt tillæg på 2.253,33 kr. mdl. Forskerløn i alt	456.000 1.536.000	36.993 863.073	419.007 672.927	456.000 1.536.000	0 394.500	456.000 1.141.500	152.000 332.000	1.027.007 2.146.427	1.027.007 2.146.427
Lønudgifter, TAP Studerter medhjælp. Teknikerløn i alt	40.000 40.000	10.000 10.000	30.000 30.000	40.000 40.000	10.000 10.000	30.000 30.000	20.000 20.000	80.000 80.000	80.000 80.000
Apparatur	0			0			0	0	0
Driftsudgifter	30.000	30.000	0	30.000	10.466	19.534	10.000	29.534	29.534
Kurser, møder	10.000	10.000	0	10.000	10.000	10.000	10.000	20.000	20.000
Undervisningsmateriale, kontorhold	16.700	16.700	0	16.700	16.700	16.700	0	16.700	16.700
Supervision	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	30.000	30.000
Revisorudgifter	40.000	30.000	10.000	40.000	30.000	10.000	10.000	30.000	30.000
Contingency management, pt. aktiviteter	80.000	20.000	60.000	80.000	20.000	60.000	40.000	160.000	160.000
Blodprøver, laboratorieudgifter	60.000	60.000	0	60.000	60.000	60.000	0	60.000	60.000
Ph. D studieafgift	30.000	23.766	6.234	30.000	20.000	10.000	10.000	26.234	26.234
Konferencer	160.000	190.466	160.000	112.000	80.466	308.234	106.000	288.000	288.000
Neuropsykologiske tests - 1000 kr pr test	436.700	1.063.539	246.234	388.700	484.966	1.479.734	458.000	660.468	660.468
Driftsudgifter i alt	2.012.700	1.063.539	949.161	1.964.700	484.966	1.479.734	458.000	2.886.895	2.886.895
Udgifter før adm.bidrag i alt	64.390	32.970	31.420	62.854	15.034	47.820	14.652	93.893	93.893
Adm. bidrag* BBH 3,1% af budget									
Samlet beløb	2.077.090	1.096.509	980.581	2.027.554	500.000	1.527.554	472.652	2.980.788	2.980.788