

Kognitiv atferdsterapi hos pasienter med mulig psykoserisiko eller en førstegangpsykose. Kan tanken finne veien ut?

En kritisk litteraturstudie

Martin Økelsrud Riiser



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

06.01.2011

Veileder: Jan Ivar Røssberg

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Innledning.....	4
Metode.....	6
Resultater UHR	7
Resultater FEP.....	10
Diskusjon.....	14
Konklusjon	17
Litteraturliste	18
Vedlegg/tabeller	22

Abstract

Objective: The main aim of this project was to examine the effect of Cognitive Behavioural Therapy (CBT) in reducing symptoms for patients with an Ultra High Risk (UHR) for developing psychosis and for patients with a First Episode Psychosis (FEP).

Methods: Systematic search for relevant randomized controlled trials in the major databases Medline, Pubmed and PsychInfo. Experts in this field of science have been contacted and reference lists of relevant papers have been scanned.

Results: Some studies show a significant short-term effect of CBT for this group of patients. However, the studies are methodologically weak and the studies are not directly comparable. No significant long-term effects are found.

Conclusions: At this time we can not conclude whether CBT is effective for these two groups of patients or not. More comparable and methodologically stronger studies are needed..

Innledning

Schizofreni og andre psykotiske lidelser har alvorlige følger både for personen som rammes, familien og samfunnet (1). I behandlingen av personer med psykotiske lidelser har medikamenter vist god effekt (2). Effekten av medikamenter har vist seg å ha en god effekt på de positive psykotiske symptomene som f.eks hallusinasjoner og vrangforestillinger men mindre effekt på negative symptomer som f.eks apati og sosial tilbaketrekning. På tross av bruk av medikamenter får også mange av pasientene tilbakefall i forløpet av sykdommen med oppblussing av positive psykotiske symptomer. Medikamenter alene er således i de aller fleste tilfeller ikke en tilstrekkelig behandling for denne pasientgruppen. I tillegg sliter ofte pasientene med komorbide tilstander som depresjon, angst og rusmisbruk. Omfattende psykososiale tiltak og behandlingsformer er derfor som oftest nødvendig (3- 5).

En av disse psykososiale behandlingsmetodene som i løpet av de siste 20 årene har fått økende oppmerksomhet er kognitiv atferdsterapi.

Læreboken i kognitiv terapi, *den indre samtalen* fra 2004 (6) oppsummerer kognitiv terapi (CBT) som

...relativt kortvarig og strukturert. Det legges vekt på et aktivt samarbeid mellom klient og terapeut. Målet er problemløsning og mestring av livsbelastninger, kombinert med endring av tenkemåter som bidrar til problemene. Innledningsvis presenterer terapeuten begrunnelsen for og hovedprinsipper for behandlingen, og søker å knytte den opp mot spesielle problemer klienten opplever i sin hverdag. Oppmerksomheten rettes mot en systematisk kartlegging av situasjoner, følelser og tanker, gjerne ved at en tar i bruk ulike former for hjemmeoppgaver. I samtalene drøftes alternative handle- og tenkemåter, og konsekvenser av disse. Det er utviklet spesielle metoder for behandling for angst, depresjon, psykose og en rekke andre psykiske lidelser.

Flere oversiktsstudier viser nå at kognitiv terapi kan være en effektiv behandlingsform ved psykoser (7-16). Cochrane (17) konkluderer med at CBT er en lovende behandlingsmetode for pasienter med schizofreni, men at flere studier er nødvendig for å undersøke hvilken effekt terapien har blant annet på livskvalitet, depresjon og angst. Studier har også vist at virkningen av CBT fortsetter etter avsluttet behandling, og at kostnadene ved å bruke CBT som

tilleggsbehandling til standard behandling ikke er høyere enn kostnadene av standard behandling alene (18). Som en følge av forskningen har kliniske retningslinjer fra en rekke land påpekt at CBT bør tilbys rutinemessig til pasienter som har utviklet en psykotisk lidelse (19, 20). Likevel er det slik at de aller fleste studiene som er gjennomført har inkludert pasienter som har hatt en kronisk psykose.

I de siste årene har det i psykosebehandlingen blitt et tiltagende fokus på å komme tidlig til i behandlingen (21). I første rekke har ulike studier forsøkt å komme tidlig til for de som allerede har utviklet en psykose, pasienter med en førstegangpsykose. I tillegg har det blitt et økende fokus på pasienter som er i en risikofase for å utvikle en psykose.

I en oversiktsartikkel fra 2008 (21) hevdes det at majoriteten av pasientene som utvikler en psykose lider av non-psykotiske prodromalsymptomer (angst, depresjon, kognitive forstyrrelser og negative symptomer) flere år før de psykotiske symptomene oppstår, og at den psykologiske utviklingen også hemmes betydelig i samme periode. Dette er tilstander (for eksempel depresjon og angst) hvor CBT har vist god effekt hos pasienter som ikke har en psykotisk lidelse (22,23) Hvis man kunne komme til med behandling i denne tidlige fasen tror man at lidelsens forløp vil forbedres (21,24). Klarer man å komme til med effektiv behandling i denne risikofasen kan det være at det er mulig å hindre en psykoseutvikling. Det vil da være nyttig å undersøke om CBT også vil være nyttig for denne gruppen pasienter.

Videre er det som nevnt ovenfor en rekke studier som har vist at CBT har en gunstig effekt hos pasienter med mer kroniske psykoser. Det er naturlig å tenke seg at hvis man kunne komme tidlig til med CBT behandling hos pasienter som nettopp har utviklet en psykose (pasienter med en førstegangpsykose) at resultatet vil være enda bedre. Da har ikke symptomene "satt" seg i samme grad som hos pasienter som har vært psykotiske over en lengre periode, relasjoner er ikke brutt og den sosiale funksjonen er ikke nedsatt i like stor grad som man kan tenke seg hos pasienter som i mange år har slitt med psykotiske symptomer.

Hensikten med denne oversiktsstudien er å samle, og se nærmere på studier som har undersøkt effekten av CBT for pasienter som er i en risikosone for å utvikle en psykose (Ultra High Risk – UHR) og for de pasienter som nylig har utviklet en psykose (First Episode of Psychosis - FEP). UHR og FEP defineres ut ifra ulike kriterier som er beskrevet under hver enkelt studie. Oversiktsstudien tar for seg relevante randomiserte kontrollerte studier som undersøker terapiformens evne til å forhindre utviklingen av psykose hos pasienter i

høyrisikozonen, og evne til å fremme remisjon og til å forhindre tilbakefall hos pasienter med en førstegangs psykose.

Metode

Det er foretatt et systematisk litteratursøk i Cochrane library, Medline og PsycInfo. Ulike kombinasjoner av søkerordene: cognitive therapy, CBT, psychosis, risk, prevention, "first episode", FEP og recovery er brukt. Fagpersoner med god kjennskap til litteraturen er kontaktet, og referanselister til relevant litteratur er scannet. Litteraturen avgrenses til relevante RCTer.

Detaljer for søkene er angitt nedenfor:

Pubmed:

1. cognitive therapy OR CBT AND psychosis - 1776 treff
2. cognitive therapy OR CBT AND psychosis, avansert søk for RCT - 182 treff
3. cognitive therapy OR CBT AND psychosis AND ("ultra high risk" OR UHR)= risk(MeSH term) - 21 treff
4. cognitive therapy AND psychosis AND prevention - 26 treff
5. cognitive therapy AND psychosis AND "first episode" OR FEP - 46 treff
6. cognitive therapy AND psychosis AND recovery - 16 treff

PsycINFO

1. cognitive therapy OR CBT AND psychosis - 400 treff
2. cognitive therapy OR CBT AND psychosis, avansert søk for RCT - 33 treff
3. cognitive therapy OR CBT AND psychosis AND ("ultra high risk" OR UHR)= risk(MeSH term) - 5 treff
(cognitive therapy OR CBT) = cognitive therapy (MeSH term).
4. cognitive therapy AND psychosis AND prevention - 5 treff
5. cognitive therapy AND psychosis AND "first episode" OR FEP - 10 treff
6. cognitive therapy AND psychosis AND recovery -6 treff

Cochrane library

1. cognitive therapy OR CBT AND psychosis - 148 treff

2. cognitive therapy OR CBT AND psychosis AND ("ultra high risk" OR UHR)= risk(MeSH term) -148 treff
 3. cognitive therapy AND psychosis AND prevention - 16 treff
 4. cognitive therapy AND psychosis AND "first episode" OR FEP - 1 treff
 5. cognitive therapy AND psychosis AND recovery - 1 treff
- Etter at søket ble gjennomført har vi holdt oss oppdatert og lett etter nye studier i de mest anerkjente databasene.

Resultater

Studier av pasienter som er i en høy risiko for å utvikle en psykose:

Per i dag er det gjort fire randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekten av CBT for pasienter i høyrisikozonen (UHR) for å utvikle en psykose. Oversikt over disse studiene er gitt i tabell 1.

En australsk studie fra 2002, PACE-studien (25), inkluderte pasienter som ble vurdert å ligge like under terskelnivå for å utvikle psykose. Alvorlighetsgrad av symptomer ble målt og cut-off ble satt med blant annet Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) og Global Assessment of Functioning scale (GAF). 59 pasienter ble inkludert i studien og randomisert til å motta behovsbasert intervensjon og preventiv intervensjonsterapi i 6 måneder. Den behovsbaserte intervensjonen besto i behovsbasert psykoterapi og sosioøkonomisk støtte. Gruppen fikk ikke antipsykotiske medikamenter, men hadde mulighet for å motta antidepressiva og benzodiazepiner. Intervensjonsgruppen mottok, i tillegg til samme behandling som kontrollgruppen, risperidonbehandling (1-2mg daglig) og manualstyrt CBT som fokuserte på forståelse og kontroll av psykotiske symptomer og ledsagende stress. Ved behandlingsslutt (6mnd) var det signifikant flere pasienter i kontrollgruppen som hadde utviklet psykose enn i intervensjonsgruppen. NNT er beregnet til 4 (95%KI 3-19, p=0,03). Etter 12 måneder var ikke forskjellen mellom de to gruppene lenger signifikant. Studien konkluderer derfor med at CBT kan synes å utsette utviklingen av psykose hos pasienter med høy risiko. Studien har flere metodologiske svakheter: De to gruppene ble behandlet av to ulike team og studien var dermed ikke blindet, randomiseringsprosedyren er ikke beskrevet i publikasjonen, kontrollgruppen mottok mer antidepressiva, det var ingen formelle krav til mengde mottatt behandling og studiepopulasjonen var liten. Med tanke på vår problemstilling er det vanskelig

å se om CBT har noen effekt alene, da det er gitt i kombinasjon med antipsykotiske medikamenter.

En britisk studie fra 2004, EDIE-studien (26), baserte sine inklusjonskriterier på PACE-studien. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ble brukt som symptomsmål. I tillegg ble General Health Questionnaire (GHQ) og General Assessment of Functioning (GAF) brukt. 60 pasienter ble inkludert i studien og randomisert med stratifisering for kjønn og familiehistorie. 35 pasienter fikk CBT i 6 mnd og 23 fikk oppfølging og tilsyn (monitorering), men ikke samtaleterapeutisk behandling i 6mnd. CBT var basert på en behandlingsmanual og fokuserte på å redusere både psykotiske og ikke-psykiske symptomer. Utfallsmål for å måle psykoseutvikling var PANSS, bruk av antipsykotisk medisin og en relevant DSM-IV diagnose. Etter 12 måneder var det i følge alle tre utfallsmål signifikant flere pasienter som hadde utviklet psykose i monitoreringsgruppen. (OR for PANSS psykose: 0,04 (KI 0,01-0,71) i favør av CBT, justert for kjønn, alder, familiehistorie og PANSS score ved baseline, $p=0,028$. Signifikant forskjell. NNT=6. /OR for utskrivning av antipsykotisk medisin: 0,06 (KI 0,01-0,57) i favør av CBT, justert for kjønn, alder, familiehistorie og PANSSscore ved baseline. $P=0,014$. Sign. forskjell. NNT5. / OR for DSM-IV: 0,04 (KI 0,01-0,57) justert for kjønn, alder, familiehistorie og PANSS score ved baseline. $P=0,019$. Signifikant. NNT=5.) Oppfølgingsstudien som ble publisert i 2007 (27) viste at bare 47 prosent av studiepopulasjonen fulgte studien etter 3 år. Målt med PANSS og DSM-IV var det ikke lenger noen signifikante forskjeller mellom gruppene, men OR for å få utskrevet antipsykotisk medisin var signifikant høyere i monitoreringsgruppen (OR= 0,13 (KI 0,02-0,76) ($p=0,024$) i favør av CBT, justert for kjønn, alder, familiehistorie og PANSS score ved baseline.)

Denne studien har også sine svakheter: studiepopulasjonen er liten, de to gruppene er svært forskjellige i størrelse, det er ugunstig at gruppene blir stratifisert ved randomisering, det rapporteres om problemer med blinding og pasienter som har falt fra studien blir tatt med i kalkylene som ikke-psykotiske. Det teller ikke positivt at man må kontrollere for 4 forskjellige faktorer for å få frem de signifikante forskjellene. Ved å ikke gi monitoreringsgruppen noen form for terapeutisk intervensjon, har ikke studien tatt hensyn til non-spesifikke terapeutiske faktorer.

En canadisk studie publisert i 2010, Addington og kollegaer (28) inkluderte pasienter som oppfylte COPS (Criteria of Prodromal States) basert på intervjuverktøyet SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms). 51 pasienter ble randomisert til å motta intervensjonen

CBT (kognitiv terapi) og ST (supportive therapy) i 6 måneder. I denne studien var CBT-intervensjonen basert på den tidligere nevnte EDIE studiens intervensjon. Kontrollgruppen fikk ST, som var aktiv psykologisk behandling med fokus på problemløsning. Hensikten var å gjøre den non-spesifikke terapeutiske faktoren lik i begge grupper. Utfallsmålet var overgang til psykose, og dette ble definert som oppfyllelse av POPS (The Presence of Psychotic Symptoms) basert på SIPS. Etter 6 måneder kunne man følge opp 19 pasienter i hver gruppe. Ingen pasienter i intervensjonsgruppen oppfylte POPS-kriteriene, mens 3 pasienter oppfylte kriteriene i kontrollgruppen. Allikevel er det ikke påvist noen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene. Studien kan i CBT-gruppen påvise en signifikant bedring av positive symptomer i forhold til baseline. Etter 12 og 18 måneder var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Dette er den eneste UHR- studien som har forsøkt å gjøre den non-spesifikke terapeutiske faktoren lik i begge grupper, men studiepopulasjonen er liten og det er derfor vanskelig å finne signifikante forskjeller mellom gruppene. Det er positivt at intervensjonen er bygget opp etter EDIE studien, da sammenligningsgrunnlaget blir sterkere. I dette henseende er det negativt at studien har brukt andre inklusjonskriterier.

Den siste UHR-studien er tysk. Foreløpig er bare et abstract, som presenterer CBTs effekt på psykotiske symptomer fra 2006 (29) og en artikkel med fokus på CBTs effekt på sosial tilpasning fra 2007 (30) publisert. Pasienter som befant seg i en mildere initial prodromalfase (EIPS) ble inkludert i studien. Pasientene ble inkludert på basis av resultater fra verktøyet Early Recognition Inventory (ERIRAOS) og GAF. Denne studiepopulasjonen har et lavere symptomnivå enn studiepopulasjonene i EDIE og PACE. 128 pasienter ble inkludert i studien, og randomisert til å motta støttebehandling (Supportive Counselling=SC) og CBT.

Intervensjonene foregikk over 12 måneder. Oppfølging var planlagt for 24 og 36 måneder. CBT gruppen fulgte etablerte strategier for pasienter med psykoser. 55 timer bestående av forskjellige varianter av CBT (individuell-, gruppe- og familierapi, samt hjemmeoppgaver) var planlagt for hver pasient. Hver terapitime fulgte en detaljert protokoll, men noen formell kontroll over terapitimene ble ikke gjort. SC skulle være ustrukturerte samtaler, psykoedukasjon og veiledning. Ved behandlingsslutt etter 12 måneder ble pasientene intervjuet, og graden av psykotiske symptomer ble målt med PANSS og ERIRAOS. Etter 12 måneder kunne man følge 110 pasienter (31). CBT gruppen viste signifikant mindre psykotiske symptomer og overgang til psykose og schizofreni. (Kaplan-Meier estimator: CBT vs SC: sub-treshold psykotiske symptomer: 5,3% vs 18,5% ($p=0,032$), psykose: 1,6% vs 13,8% ($p=0,020$). schizofreni: 0% vs 13,8% ($p=0,005$).) Studien har følgende svakheter: Det er

ikke lett å skille ut effekten av CBT alene når den er gitt i tillegg til familierterapi. Studiepopulasjonen er liten. Hvorvidt studien er blindet er ikke oppgitt. De 18 pasientene som falt fra er ikke inkludert i Kaplan-Meier kalkylen. Årsak til frafall er heller ikke beskrevet. Det er ikke oppgitt noen kontroll med medikamentell behandling.

Studier av pasienter med en førstegangpsykose (FEP):

6 studier som undersøker CBTs effekt på FEP (First Episode Psychosis) passer kriteriene for å bli tatt med i denne oversiktsstudien. Oversikt over studiene er gitt i tabell 2.

En australsk studie fra 2009 (32) hadde som mål å sammenligne en kognitivt orientert terapiform kalt Relapse Prevention Therapy (RPT) med standardisert tidlig psykose behandling (Treatment As Usual, TAU). 81 pasienter som hadde hatt en DSM-IV psykose ble inkludert i studien og randomisert til å motta RPT og TAU. RPT var et CBT-opplegg som direkte fokuserte på å forhindre tilbakefall hos pasientene. Både pasienter og deres familier mottok CBT. RPT var manualbasert og kvaliteten ble systematisk vurdert. TAU gikk ut på jevnlig, men ustrukturerte terapeutiske oppfølginger av pasientene. Familien var også involvert og en behandlingsmanual ble fulgt. Behandlingene skulle vare i 7 måneder. Inntak av antipsykotisk og antidepressiv medisin ble registrert gjennom studiet. Det ble ikke vist signifikante forskjeller på medisininntak mellom gruppene. Utfallsmål var tilbakefall av psykose (DSM-IV), tidsintervall mellom første psykose og et eventuelt tilbakefall og BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). 7 måneders resultatene viser at RPT gir signifikant beskyttelse mot tilbakefall av psykose og signifikant forlengelse av tidsintervall fram til eventuelle tilbakefall. (Tilbakefallsraten var signifikant lavere i RPT-gruppa 5,3% vs 21,8% ($p=0,042$, $NNT=6$) og tidsintervallet for tilbakefall var signifikant lengre 273,25 dager vs. 241,00 dager ($p=0,03$)) Hvorvidt disse forskjellene holder seg må vi vente med å se til 2,5 års studien publiseres. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i BPRS-score. Resultatene virker lovende, men må selvsagt betviles med tanke på den lille studiepopulasjonen. Et tankekors er at de signifikante forskjellene som er vist ikke gjenspeiles i signifikante forskjeller i BPRS mellom gruppene. Til slutt må det også problematiseres at både familie og pasient var involvert i behandling. Dette fører til bias med tanke på å studere CBTs direkte effekt på pasientens sykdom.

En kontrollert studie publisert i 2005 (COPE-studien) (33) hadde som mål å studere effekten av CBT på komorbide tilstander for pasienter med FEP. Viktigst for vår problemstilling er studien av CBTs effekt på psykotiske symptomer (målt med BPRS) og reinnleggelser. 91 pasienter som hadde en førstegangpsykose (DSM-III) ble fordelt i 2 grupper, COPE og No-COPE. COPE og No-COPE skulle motta samme behandling bortsett fra intervensjonen i COPE gruppen. Det var lagt opp til at COPE-gruppen skulle følge en spesielt utformet CBT-agenda som fokuserte på å motvirke sosialt og virksomhetsmessig funksjonsfall. Antall timer terapi og terapiens lengde og frekvens ble ikke standardisert, men det rapporteres at pasientene fikk gjennomsnittlig 7 timer terapi hver. Det ble ikke påvist noen signifikante forskjeller mellom gruppene i BPRS score eller i antall reinnleggelser etter 6 måneder, 12 måneder eller etter 4 år. Forfatterne nevner flere problemer ved studien. Det var en liten studiepopulasjon, lite standardisert mengde og i innhold av kognitiv terapi og et stort frafall i studiepopulasjonen. Det var også problemer med at pasienter ikke fulgte opp CBT, og at det kanskje ble gitt for lite CBT i forhold til hva som er nødvendig for å få effekt. For oss er det største problemet at studien ikke er randomisert.

I en større studie fra 2002 (SoCrates-studien)(34) hadde man inkludert 309 pasienter, hvor 83% hadde en førstegangpsykose. Inklusjonskriterier var hovedsakelig en DSM-IV diagnose i schizofreni-spekteret. Målet ved studien var å se om CBT som tilleggsbehandling ville akselerere remisjonen av psykotiske symptomer ved tidlig schizofreni. Pasientene ble randomisert i en CBT- gruppe, en SC-gruppe (Supportive Counselling) og en TAU-gruppe (Treatment As Usual). Målet for CBT-gruppa var 15-20 timer CBT fordelt over 5 uker, med boostere etter 2 uker og 1,2 og 3 måneder. Terapien var manualbasert. Støtteterapi ble gitt til SC-gruppa i 5 uker med 3 boostere. Innholdet er ikke beskrevet, men skulle fungere som en kontroll for non-spesifikke terapeutiske elementer. De samme terapeutene utførte begge former for terapi. TAU-gruppa fikk bare den standardiserte rutinebehandlingen ved institusjonen involvert i studien, og gruppa fikk dermed mye mindre kontakt med terapeut. Det ble ikke gjort forsøk på å standardisere behandlingen utover intervensjonene. Ved baseline og behandlingsstopp ble pasientenes symptomer målt med utfallsmålene PANSS og PSYRATS. Resultatene viser at CBT er signifikant bedre enn TAU med tanke på reduksjon av psykotiske symptomer. (Gitt ved differansen i reduksjon av gjennomsnittlig PANSS total score (61,65 vs. 72,11) og PANSS sub-scale score (13,19 vs. 16,19) og PSYRATS-DS (delusional score) (6,91 vs. 10,55). Konfidensintervall er ikke oppgitt, men p-verdiene er henholdsvis 0,02/0,03/0,02.) SC var ikke signifikant bedre enn TAU. Det ble ikke målt noen

signifikante forskjeller mellom CBT og SC etter 5 uker. CBT var ikke signifikant bedre enn hverken SC eller TAU ved de neste målingene, som ble gjort ved booster-sessions. I 2004 ble resultatene for studiens 18 måneders kontroll publisert (35). Det var fortsatt ingen signifikante forskjeller mellom noen grupper når man så på antall reinnleggelser og journalførte symptomforverring. Ser man på reduksjon i PANSS score var det en signifikant større reduksjon for CBT og SC i forhold til TAU. Mellom CBT og SC var det ingen signifikante forskjeller. Ut ifra dette kan man bare konkludere med at CBT er signifikant bedre enn TAU til å redusere psykotiske symptomer over en 5-ukers periode. Videre kan man si at systematisk involvering av terapeut (CBT og SC) er bedre enn ikke involvering av terapeut over en 18-måneders periode.

Studien er metodologisk mye bedre enn mange av de andre studiene som er gjennomgått her. Blinding er godt utført, studiepopulasjonen er større (men ikke stor nok), det er tatt høyde for non-spesifikke faktorer ved involvering av terapeut, kvalitetskontroll av terapien er gjort og medisineringsen er kartlagt godt uten at det er oppdaget signifikante forskjeller. Negative faktorer er at de randomiserte gruppene ble stratifisert for 4 faktorer, det var et stort frafall i studien, og årsaker til dette er ikke godt beskrevet. Forfatterne selv mener at terapien er for kort, at pasientene mottok mindre terapi enn det som var ønskelig, og at det er vanskelig å påvise tilleggseffekt av CBT når vanlig remisjonstid for psykose i utgangspunktet er såpass kort. Med tanke på vår problemstilling er det også et problem at 17% av studiepopulasjonen ikke hadde FEP.

Den viktigste studien gjort på CBT og FEP er ACE-studien fra 2008 (36). Målet for studien var å sammenligne ACE (Active Cognitive Treatment for Early Psychosis) og kontrollbehandling på remisjon av psykotiske symptomer. Kontroll var manualisert støtteterapi kalt Befriending. Denne studien tar sikte på å være mer metodologisk korrekt og studien er derfor gjennomført innenfor én setting. Den anvender en angivelig adekvat manualisert kontrollbehandling og går aktivt inn for at det kun er intervensjonen som skal være forskjellen mellom de to gruppene. Pasienter som ble innlagt EPPIC-senteret (et australsk FEP-tilbud for pasienter 15-25 år) var aktuelle for inklusjon i studien. Totalt ble 62 pasienter inkludert, og randomisert til å motta ACE-behandling og Befriending. Alle pasienter, uansett gruppe, mottok i tillegg hjelp fra sosionom, medisinsk undersøkelse og behandling samt andre tilbud ved EPPIC-senteret. Pasientene skulle maksimalt få 20 behandlingstimer hos terapeut over 14 uker. Det ble gjort intervjuer ved baseline, 6 uker, 12 uker og 15 mnd etter baseline. Symptomer ble målt med Brief Psychiatric Rating Scale -

Psychotic Subscale (BPRS) og Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS). Studien angav ikke å ha funnet noen signifikante forskjeller ved behandlingsslutt, men forfatterne påpekte en trend som viste at ACE gav mer forbedring av negative symptomer og av funksjonsevne. Denne trenden var ikke lenger tilstede ved follow-up. Det var heller ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i antall reinnleggelser. Som sagt er studien metodologisk bedre enn de andre studiene, og dermed bedre i stand til å påvise en faktisk effekt av CBT for pasienter med FEP. Til tross for ambisjonene om en stor studie, var populasjonen liten, og dette påvirker troverdigheten i negativ retning. I randomiseringen ble det brukt stratifisering, hvilket også har samme effekt.

To pilotstudier, Jolley et al. 2003 (37) og Haddock et al. 1999 (38) skal for ordens skyld også nevnes. Disse hadde begge meget små studiepopulasjoner. 21 pasienter var inkludert i hver studie. Jolley et al. hadde pasienter med en tidlig schizofrenispekter diagnose, mens Haddock et al. inkluderte pasienter i en akutfase av en tidlig schizofrenispekter lidelse. Det ble gitt CBT til intervensjonsgruppene og treatment as usual (TAU) til kontrollgruppene.

Utfallsmålene var henholdsvis antall reinnleggelser, symptomer målt med BPRS. Ingen av studiene kunne påvise noen signifikante forskjeller mellom CBT og TAU.

Diskusjon

Studiepopulasjoner:

Det finnes grunnlag for å tro at både UHR-studiene inkluderingskriterier er egnet til å fange opp pasienter med stor risiko for å utvikle psykose og pasienter med en tidlig psykose (21,24). EDIE og PACE hadde omtrent de samme inklusjon- og eksklusjonskriteriene. FETZ hadde satt sin øvre grense for psykotiske symptomer mye lavere enn EDIE og PACE. Dette gjelder for eksempel Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) kriteriene (basert på PANSS) som fungerer som inklusjon hos EDIE og PACE og eksklusjon hos FETZ.

Addington baserer seg også på andre inklusjonskriterier enn de øvrige. Studiene tar derfor for seg overlappende studiepopulasjoner med ulike grader av symptomer. Resultatene i én studie vil med dette ikke være direkte overførbare til en annen studie.

Studiepopulasjonene er forholdsvis like i alle FEP-studiene, men noen variasjoner kan vi se. Gleeson og medarbeidere skiller seg ut her ved at den har inkludert pasienter som ikke befant seg i en like akutt fase av en førstegangs psykose som pasientene i de øvrige studiene.

SoCrates inkluderte pasienter i en akutt fase av en psykose, men bare 83% av studiepopulasjonen her hadde en første episode psykose. I FEP- studiene er det totalt inkludert 585 pasienter. Med en såpass liten total studiepopulasjon burde de ulike studiepopulasjonene være mer like hverandre for at vi skal kunne gi noe samlet vurdering av resultatene.

Intervensjoner:

Man ser at intervensjonens art er forskjellig i de tre UHR-studiene. PACE har CBT med risperidon i 6 mnd, EDIE og Addington har kun CBT i 6 mnd og FETZ har et mye mer omfattende CBT opplegg som inkluderer familierapi og som varer i 12 mnd. Når intervensjonene er såpass forskjellige kan man heller ikke sammenligne resultatene direkte. Man kan også argumentere med at de ulike kontroll behandlingene heller ikke var så like. EDIE gav et behovsbasert tilbud til kontrollgruppen, PACE gav monitorering, FETZ gav mer omfattende støttebehandling og Addington gav et terapeutisk kontrollopplegg som var problemløsende.

Man ser også store variasjoner mellom FEP-studiene når man ser på intervensjonene som er gjort. Intervensjonene er ikke direkte sammenlignbare verken når det gjelder mengde, frekvens eller innhold. Gleeson og kollegaer har et behandlingsopplegg som varer 7 måneder. COPE gav pasientene i gjennomsnitt 7 timer CBT over et på forhånd udefinert tidsintervall. SoCrates hadde en intensjon om CBT-behandling i 15-20 timer over 5 uker med boosters.

ACE planla 20 timer med terapeut over et 14-ukers intervall. Det er ingen av studiene som baserer innholdet av terapien på noen av de andre studienes terapi-innhold, men alle studiene oppgir at de har undersøkt kvaliteten av intervensjonene, og at de kan konkludere med at det faktisk er kognitiv terapi som har blitt gitt til pasientene.

Metodologi:

Metodologisk har alle UHR-studiene sine svakheter. Det går blant annet på mangel av blinding, lite kontroll av medisiner som kan påvirke resultatet, mangel på standardisering av terapien, ulike terapeut team i kontroll og intervensjonsgrupper og små studiepopulasjoner. Dette innebærer stor risiko for bias og resultatenes troverdighet svekkes.

FETZ studien har så vidt jeg har sett ikke engang blitt publisert i annen form enn et abstract, og det gjør det vanskelig å studere resultatene som presenteres nærmere i sømmene. Den kommenterer heller ikke frafallet i studien, og bruk av Kaplan Meier estimater tyder på at det ikke er tatt hensyn til frafallet i analysene.

Når det gjelder FEP-studienes metodologi er det også her mange svakheter. For det første er det gjennomgående at studiepopulasjonene er svært små. SoCrates-studien er et unntak her, men selv ikke den er veldig stor. Det er også et problem med frafall fra studiene. Alle studiene påpeker dette problemet. Hvor godt årsakene til frafallet er beskrevet varierer, men det er stort sett ikke gjort rede for. Det anses som problematisk at ACE og SoCrates har brukt stratifisering under randomiseringen. COPE-studien er ikke randomisert i det hele tatt, men er bare en kontrollert studie. Dette gjør at studien befinner seg i grenseland for hva som skal inkluderes i denne oversikten. COPEs troverdighet svekkes også ved at det ble ført lite kontroll med medisininntak hos pasientene og at intervensjonen i liten grad var standardisert. Gleeson studien har involvert familien i behandlingen hvilket gjør det vanskelig å påvise direkte effekt av CBT på pasientenes sykdom. Det er bare ACE-studien som har gått inn for å standardisere terapiens setting. De to nevnte pilotstudiene (36,37) er så små at de ikke gjennomgås i denne diskusjonen.

Bortsett fra dette har det blitt gjort godt metodisk arbeid. Det er beskrevet ryddige inklusjonsprosesser. Det er stort sett gjort god randomisering. Det er gått langt for å få til blinding. Det er tatt hensyn til non-spesifikke faktorer ved involvering av terapeut. Og kvalitetskontroll av intervensjonene er gjennomført. Resultatene av dette tyder på at selve terapien faktisk er CBT.

Resultatene:

Hver for seg viser UHR-studiene svakt oppløftende resultater. Ved intervensjonenes slutt kunne alle studiene vise til positive signifikante forskjeller for intervensjonsgruppene, men ved oppfølgingsintervju i EDIE og PACE var disse forskjellene nærmest forsvunnet. FETZ har ikke oppgitt noen oppfølgingsresultater. Addington er den eneste studien som ikke har signifikante forskjeller å vise til mellom gruppene.

FEP-studiene har ikke klart å påvise så mange signifikante resultater av CBT-intervensjonene. Gleeson et al. påviser at CBT gir signifikant beskyttelse mot psykose over en 7 måneders periode og at den signifikant øker gjennomsnittlig tidsintervall fram til en eventuell ny reinnleggelse. Paradoksalt nok speiles ikke dette i studiens BPRS-målinger. SoCrates-studien viser at CBT behandling i en 5 ukers akuttperiode gir signifikant mer symptombedring enn rutinebehandling (TAU), men studien påviser ikke at CBT er signifikant bedre enn støttebehandling (SC) over den samme perioden. Ved 18 måneders kontroll har både SC og CBT gruppene signifikant mindre symptomer enn TAU, men det er ingen signifikante forskjeller mellom gruppene når man ser på antall reinnleggelser. SoCrates påviser altså med dette at økt terapeutinvolvering er gunstig for pasienter i en akutt fase av en tidlig psykotisk lidelse, men den klarer ikke å påvise noen egen signifikant effekt av CBT. De øvrige studiene har ikke klart å påvise noen signifikante forskjeller mellom gruppene som mottok CBT og kontrollgruppene.

Utfallsmålene brukt i de omtalte studiene varierte noe mellom FEP-studiene, men stort sett er det brukt utfallsmål som kan gjøre dem sammenlignbare med hverandre. Både objektive dikotome og subjektive kontinuerlige utfallsmål er brukt. Alle studiene har hatt BPRS som et utfallsmål, bortsett fra SoCrates som har brukt PANSS og PsyRats. PANSS og BPRS skal være rimelig analoge (26). Det er også lagt vekt på reinnleggelser, og tid til reinnleggelse som utfallsmål.

Problemer med forskning på CBT

En av forfatterne i EDIE studien, AP. Morrison gir flere innvendinger mot denne typen intervensjon (39). Det nevnes blant annet at pasientgruppen uansett har rask remisjon av symptomer, og at det derfor er vanskelig å påvise en tilleggseffekt av CBT. Dessuten stilles det spørsmålsteget ved pasientgruppens evne til å delta i en samtalebasert terapi. For mange pasienter vil deres symptomer gjøre dette umulig.

Morrison stiller også spørsmål ved utfallsmålenes evne til å fange opp bedringen av CBT. Han mener at CBT er best egnet til å bedre emosjonelle symptomer og at BPRS og PANSS dermed ikke er egnet til å fange opp effekten av behandlingen. Videre mener han at fremtidige studier nettopp bør fokusere mer på de emosjonelle problemene hos pasientgruppen for å oppnå bedre resultater

Konklusjon:

Med så resultatmessige og metodologiske svake og lite sammenlignbare resultater er det på nåværende tidspunkt vanskelig å konkludere med at CBT for pasienter i UHR gruppen eller FEP-gruppen er effektivt. Mer standardisert og dermed mer sammenlignbar forskning med bedre metodologi er nødvendig for å avklare dette spørsmålet.

Litteraturliste

1. Vestergaard P. Psykiatri: en lærebog om voksnes psykiske sygdomme. FDLs forlag København.2009; 89.
2. Turkington, D., Sensky, T., Scott, J., Barnes, T., Ula, N., Siddle, R., Hammond, K., Samarasekara, N. & Kingdon, D. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: A five-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 98, 1-3, 2008.
3. Penn, D. L., Waldheter, E. J., Perkins, D. O., Mueser, K. T. og Lieberman, J. A. Psychological Treatment for First-Episode Psychosis: A Research Update. *Am J Psychiatry*, 162, 12, 2220-32, 2005.
4. Foulds, M. Contemporary psychosocial treatment of psychosis. *Australian Family Physician*, 35, 3, 100-104, 2006.
5. Huxley, N. A., Rendall, M. M. & Sederer, L. Psychosocial treatment of schizophrenia. A review of the past 20 years. *J. Nerv Ment Dis* 188, 4, 187-201, 2000.
6. Berge, T., Repål, A., *Den indre samtalen*. Gyldendal akademisk 2004.
7. Haddock, G., Tarrier, N., Spaulding, W., Yusupoff, L., Kinney, C., & McCarthy, E. Individual Cognitive-Behavior Therapy in the Treatment of Hallucinations and Delusions: A Review, *Clinical Psychology Review*, 18, 7, 821-38, 1998.
8. Rector, N. A. & Beck, A. Cognitive Behavioral Therapy for Schizophrenia: A Review. *J. Nerv Ment Dis* 189, 5, 278-87, 2001.
9. Gould, R. A., Mueser, K. T., Bolton, E., Mays, V. & Goff, D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophrenia Research*, 48, 335-42, 2001.
10. Bustillo, J. R., Lauriello, J., Horan, W. P. & Keith, S. J. The Psychosocial Treatment of Schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 158, 163-75, 2001.
11. Tarrier, N. & Wykes, T. Is there evidence that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for schizophrenia? A cautious or cautionary tale? *Behaviour Research and therapy*, 42, 1377-401, 2004.
12. Turkington, D., Dudley, R., warman, D. M. and Beck, A. Cognitive-Behavioral therapy for Schizophrenia: A review. *J of Psychiatric Practice*, 10, 5-16, 2004.
13. Tarrier, N. Cognitiv behaviour Therapy for Schizophrenia – A Review of development, Evidence and Implementation. *Psychotherapy and Psychosomatic*, 74, 3, 136-44, 2005.

14. Turkington, D., Kingdon, D. & Weiden, P. J. Cognitive behavior Therapy for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163, 3, 365-73, 2006.
15. Brandon, A. G. Is Symptomatic Improvement in clinical Trials of Cognitive-Behavioral Therapy for psychosis Clinically Significant? *J of Psychiatric Practice*, 12, 11-23, 2006.
16. Rathod, S., Kingdon, D., Weiden, P. & Turkington, D. Cognitive-Behavioral Therapy for Medication-Resistant Schizophrenia: A Review. *J of Psychiatric Practice*, 14, 1, 22-33, 2008.
17. Jones, C., Cormac, I., Silveira da Mota, J.I. & Campbell, C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia, The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library, 1-56, 2006.
18. Startup, M., Jackson, M. C., Evans, K. E. & Bendix, S. North Wales randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: two-year follow-up and economic evaluation., *Psychological Medicine*, 35, 9, 1307-16, 2005.
19. (<http://www.nice.org.uk>)
20. Lehman, A., Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W., Dickerson, F. B., Dixon, L. B., Goldberg, R., Green-Paden, L. D., Tenhula, W. N., Boerescu. D., Tek, C., Sandson, N & Steinwachs, D. M. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003. *Schizophrenia Bulletin*, 30, 2, 193-217, 2004.
21. Salokangas, RKR., McGlashan, TH. Early Detection and Intervention of Psychosis. A review. *Nord J Psychiatry* 2008; 62: 92-105.
22. Valérie Gloaguen, Jean Cottraux, Michel Cucheratand, Ivy-Marie Blackburn. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *Journal of Affective Disorders* (49) 1, 59-72, 1998.
23. . Laithwaite, H. M., Gumley, A., Benn, A., Scott, E. Downey, K., Black, K. & McEven, S. Self-Esteem and Psychosis: A Pilot Study investigating the Effectiveness of a Self-Esteem Programme on the Self-Esteem and Positive Symptomatology of Mentally Disordered Offenders. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 35, 569-77, 2007.
24. McGlashan TH., Johannesen JO., Early detection and intervention in schizophrenia. *Rationale Schizophrenia Bull* 1996; 22: 201-222.
25. McGorry, PD., Yung, AR., Philips LJ. et al. Randomized Controlled Trial of Interventions Designed to Reduce the Risk of Progression to First-Episode Psychosis in a Clinical Sample With Subthreshold Symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59 :921-928

26. Morrison, AP., French, P., Walford, L. et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *British Journal of Psychiatry*. 2004; 185: 291-297
27. Morrison, AP., French, P., Parker, S., et al. Three-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of Cognitive Therapy for the Prevention of Psychosis in People at Ultrahigh Risk. *Schizophrenia Bulletin*. 2007; 33: 682-687.
28. Addington, A., et al., A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at high risk of psychosis, *Schizophr. Res.* (2010), doi:10.1016/j.schres.2010.10.015
29. Bechdolf, A., Wagner, M., Veith, V. et al. A Randomized Controlled Multicenter Trial of Cognitive Therapy In The Early Initial Prodromal State of Psychosis. *Schizophrenia Research* 2006; 86: 8.
30. Bechdolf, A., Wagner, M., Veith, V. et al. Randomized Controlled Multicenter Trial of Cognitive Therapy In The Early Initial Prodromal State: effects on social adjustment post treatment. *Early intervention in Psychiatry*. 2007; 1: 71-78.
31. Klosterkötter, J. Hellmich, M., Steinmeyer, EM. et al. Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158-164.
32. Gleeson JFM., Cotton, SM., Alvarez-Jimenez, M., et al. A randomized Controlled Trial of Relapse Prevention Therapy for First-Episode Psychosis Patients. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 477-486.
33. Jackson, H., McGorry, P., Edwards, J., et al. A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four year follow-up readmission data. *Psychological Medicine*. 2005; 35: 1-12.
34. Lewis, S., Tarrier, N., Haddock, G., et al. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *British journal of psychiatry*. 2002; 181: 91 -97-
35. Tarrier, N., Lewis, S., Haddock, G., et al. Cognitive behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia: 18 month follow-up of a randomised controlled trial. *British journal of psychiatry*. 2004; 184, 231-239.
36. Jackson, HJ., McGorry, E., Killackey, S., et al. Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus Befriending for first-episode psychosis: the ACE project. *Psychological Medicine*. 2008; 38: 725-735.

37. Jolley, S., Garety, P., Craig, T., et al. Cognitive therapy in early psychosis: A pilot randomized controlled trial. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2003; 31: 473-478.
38. Haddock, G., Tarrier, N., Morrison, AP., et al. A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive behavioural therapy in psychosis. *Soc Psychiatry Epidemiology*. 1999; 34: 254-258.
39. Morrison, AP. Cognitive behaviour therapy for first episode psychosis: Good for nothing or fit for purpose? *Psychosis* 2009; Vol 1. No.2: 103-112.

Vedlegg

Tabell 1 – UHR studier

Studie	Antall (n)	Intervensjon (I)	Kontroll (K)	Overgang til psykose	P-verdi
PACE 2002	59	CBT +risp 31	28	6mnd: Forhindre PANSS psykose NNT = 4	0,03
EDIE 2006	58	35	23	6mnd: Forhindre PANSS psykose NNT = 6	0,028
FETZ 2006	123/128	-	-	12mnd: sub-treshold I=17,3%/K=38%, schizofreni I=1,9%/K=12,1%	0,024/0,041
Addington 2010	51	27	24	6mnd: Ingen signifikante forskjeller	

Tabell 2 – FEP studier

Studie	Antall (n)	Intervensjon	Kontroll 1	Kontroll 2	Resultater	P-verdi
SoCRATES 2004	309	CBT 101	TAU 102	SC 106	5 uker: CBT signifikant større fall i PANSS score enn TAU	0,02
Gleeson 2009	81	RPT 41	40		7mnd: Forhindre tilbakefall NNT = 6	0,042
COPE 2005	91	33	46	12 (COPErefusers)	6 og 12 mnd, 4år: Ingen signifikante forskjeller	
ACE 2008	62	31	31		6 og 12 uker, 15 mnd: Ingen signifikante forskjeller	
Haddock 1999	20	9		11	Ingen signifikante forskjeller	
Jolley 2003	21	12	9		Ingen signifikante forskjeller	