

Lifespan Integration efter sexuellt trauma

En randomiserad kontrollerad öppen behandlingsstudie med blindad utvärderare på Wonsas klinik för sexuellt traumatiserade patienter - är Lifespan Integration en lämplig behandlingsmetod efter sexuellt trauma?

Doktorand: Gita Rajan, Diakongränd 7, 128 68 Sköndal

Monitorering: Karolinska Trial Alliance

Huvudhandledare: Axel C Carlsson

Rådgivare: Björn Philips, Carl Göran Svedin

Härmed intygas att forskare som genomför projektet med sin signatur lovar på heder och samvete att så långt som studiens karaktär, icke varandes en läkemedelstudie, tillåter, följa ICH och GCP.

Forskare som genomför projektet: Axel C Carlsson

Sammanfattning

Den planerade studien är en randomiserad kontrollerad behandlingsstudie med intention to treat (ITT) analys, där personer 15 år och äldre, som varit med om ett enskilt sexuellt trauma för senast fem år sedan, randomiseras till antingen en ny traumabehandlingsmetod, Lifespan Integration (1), eller till väntelista. Efter 2 veckor erbjuds också deltagare på väntelista Lifespan Integration. Vi avser mäta effekt på symtom på PTSD en vecka samt 6 månader efter avslutad behandling. Vi planerar att genomföra studien i samarbete med Wonsa, world of no sexual abuse.

Lifespan Integration bygger på antagandet att den traumatiska händelsen som behöver behandlas inte har integrerats i livsförloppet och att patienten utan integrering saknar förmåga att fullt ut inse att händelsen är avslutad. Detta antas vara det som ger upphov till de symtom som ses vid posttraumatisk stress och PTSD. Genom att under 90 minuter följa ett repetitivt protokoll och en individuell tidslinje som går från det specifika traumat till nutid behandlas det specifika traumat. Metoden är relativt ny men två studier på metoden är genomförda: en fallstudie 2013-2014 (Trinity Western University Lifespan Integration Efficacy research study, Vancouver, Canada)(2) och en kohortstudie från 2012 (Lifespan Integration effectiveness in traumatized women, Seattle, USA) (3). Resultaten från dessa studier har varit lovande. För mer information om Lifespan Integration, se bilaga 12.

I Sverige rekommenderas vid PTSD de psykologiska behandlingsmetoderna Kognitiv Beteendeterapi (KBT) och Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) av Statens beredning för medicinsk utvärdering. Båda metoderna baseras på exponering och de ges evidensgrad 2. Samtidigt konstaterar man att metoderna har sämre effekt vid interpersonella trauman än vid andra trauman, att patienten sällan blir helt symtomfri och att symtom ofta återkommer efter avslutad behandling (4). Ytterligare en behandlingsmetod med annan teoretisk bakgrund och beskriven verkningsmekanism skulle kunna ge ny kunskap om mekanismerna bakom PTSD och även ge direkt patientnytta.

Bakgrund

Under 2013 anmäldes 6000 våldtäkter i Sverige, och varje år tas ungefär 600 kvinnor emot på Södersjukhusets Akutmottagning för Våldtagna Kvinnor (5, 6). Våldtäkt är det trauma som, tillsammans med krigstrauman orsakar flest PTSD diagnoser i epidemiologiska studier (7). PTSD är ett tillstånd som inträffar när en person som varit med om en skrämmande händelse på olika sätt återupplever och fortsätter att starkt påverkas psykiskt och/eller somatiskt av händelsen också fyra veckor efter att händelsen inträffade. De symtom som ingår i diagnosen specificeras i DSM V och inkluderar fyra huvudkriterier där återupplevelse (mardrömmar, påträngande minnen, fysiologiska reaktioner, flash-backs med mera), undvikande av saker som påminner om händelsen, och nedstämdhet bland annat ingår. En nyligen publicerad studie med 201 deltagare från Södersjukhusets Akutmottagning för Våldtagna Kvinnor visade att 34 % av deltagarna hade kvarstående PTSD och 40 % hade måttlig till allvarlig depression 6 månader efter akutbesöket på Södersjukhusets Akutmottagning för Våldtagna Kvinnor (8).

I dag baseras de evidensbaserade metoderna för behandling av PTSD på exponering. Exponering kan ske av både tankar, känslor, saker och platser som är kopplade till och/eller påminner om händelsen. Teorin bakom exponering baserar sig på antagandet att man genom att exponera sig för det skrämmande minnet avdramatiserar och minskar intensiteten och obehaget av minnet. Exponering är ofta en plågsam process. Den behandling som har uppvisat

Bilaga 2

starkast evidens i en randomiserad kontrollerad behandlingsstudie av Foa är Prolonged Exposure (9). Behandlingsprotokollet bygger på 9-12 behandlingar på vardera 60 minuter, samt dagligt eget arbete med olika typer exponering som ”hemläxa” mellan behandlingarna. En vanlig hemläxa kan till exempel vara att spela in en detaljerad beskrivning av den traumatiska händelsen, och att sedan lyssna på denna inspelning varje dag. En skonsammare behandlingsmetod som kräver färre sessioner skulle vara av värde för patientgruppen.

I den planerade studien undersöks Lifespan Integration effekt vid behandling av stressymptom och PTSD 6 månader efter sexuellt trauma. Vi har valt att studera Lifespan Integration av fyra skäl:

A) Ny verkningsmekanism som använder metoder för integreraring istället för exponering (1).
B) Teorin bakom metoden stämmer väl överens med den neurobiologiska forskning som pågår kring neurala nätverk och deras plasticitet. (10, 11)
C) Lifespan Integration är protokollbaserad och målsättningen med Lifespan Integration vid PTSD är att endast ett besök på ca 90 minuter ska behövas för att behandla ett specifikt trauma. Lifespan Integration har därmed goda förutsättningar för utvärdering och lämpar sig bra för en isolerad händelse, såsom ett sexuellt trauma (bilaga 12).

Lifespan Integration utvecklades av psykoterapeuten Peggy Pace i USA 2002, och i dagsläget finns ungefär 2000 utbildade psykoterapeuter som använder Lifespan Integration i ett flertal länder i världen. Det som rapporteras är att behandlingen upplevs som skonsam och att stor minskning av symtom vid PTSD ses vid behandling av enskilda trauman redan efter en behandling. Lifespan Integration är dock sparsamt studerad i vetenskapliga sammanhang. En amerikansk studie är gjord på 17 kvinnor med PTSD (3). Deltagarna bodde på ett jourhem i Seattle och de fick två behandlingstillfällen. Resultaten visade stor symtomreduktion av ”intrusion” och ”avoidance”, vanliga symtom vid PTSD, redan efter en behandling. Studien saknade kontrollgrupp, vilket motiverar oss att genomföra föreliggande studie, där vi vill visa att Lifespan Integration har signifikant effekt i jämförelse med kontrollgrupp på väntelista.

Övergripande syfte

Det övergripande syftet är att undersöka hypotesen att Lifespan Integration lindrar stressymptom redan efter ett behandlingstillfälle, hos kvinnor med stressymptom och/eller PTSD efter sexuellt trauma.

Hypotes

Vår hypotes är att stressymptom och symtom på PTSD hos kvinnor som utsatts för sexuella trauman sex månader tidigare, minskar signifikant i jämförelse med obehandlad kontrollgrupp redan efter en behandling med Lifespan Integration på 90+/- 30 min.

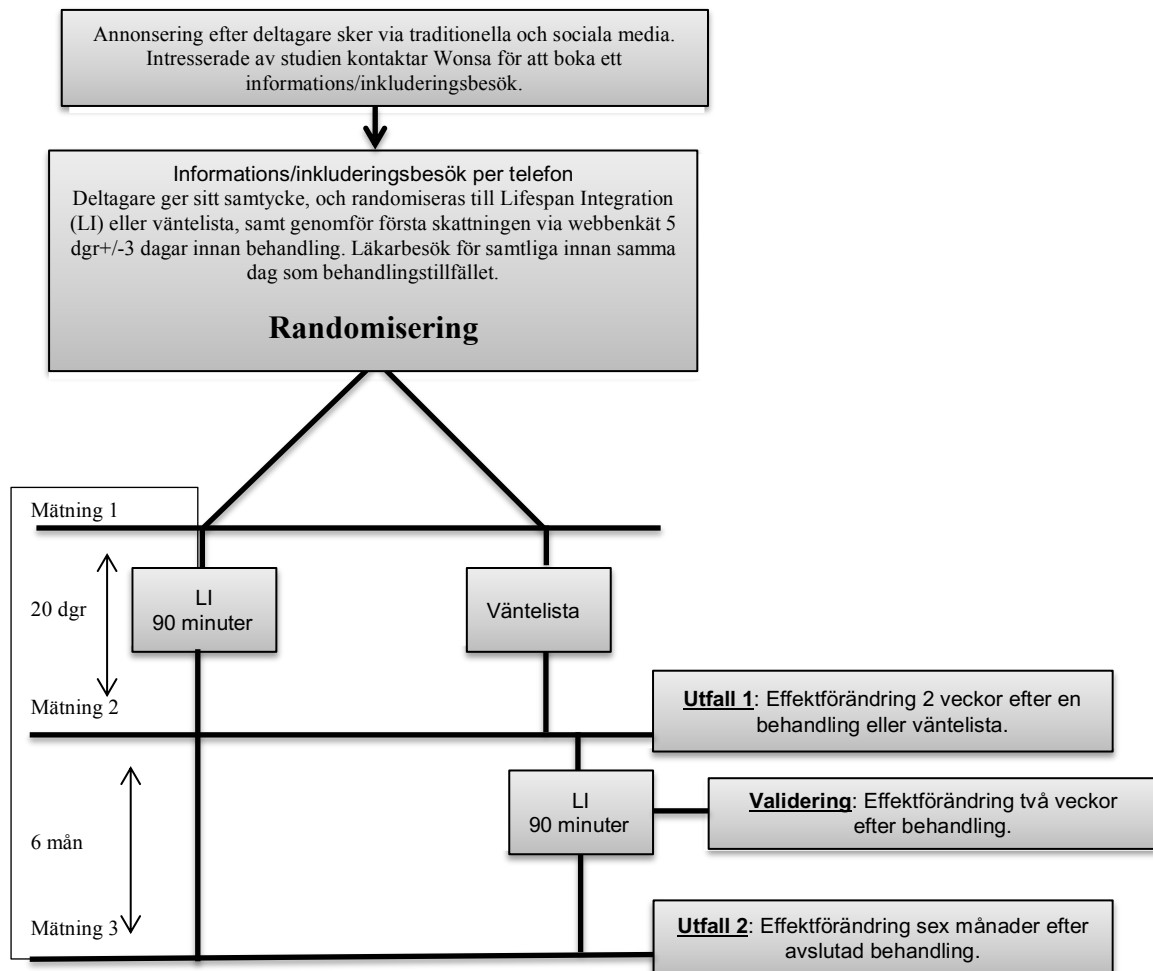
Frågeställningar

1. Har Lifespan Integration signifikant effekt på stressymptom och/eller PTSD efter sexuellt trauma, efter en (1) behandling på 90 +/- 30 minuter? Primära utfall är skillnad i förändring i skattningsskalorna Impact of Event Scale och självskattad hälsa från baseline (mätning 1), till mätning 2, (se bild 1) mellan gruppen som får Lifespan Integration och gruppen som står på väntelista. Sekundära mått är förändring av Stressful Events Survey PTSD Short Scale [NSESS] formulär och förändring av medicineringsbehov från baseline 1, till mätning 2. Alla formulär återfinns i bilaga 5. Jämförelser görs med kontrollgrupp på väntelista.

Bilaga 2

2. Hur ser effekten ut sex månader efter behandling med Lifespan Integration? Primära effektmått är förändring i skattningsskalorna Impact of Event Scale och självskattad hälsa från mätning 2 till mätning 3 (se bild 1). Sekundära mått är förändring av Stressful Events Survey PTSD Short Scale [NSESS] formulär, medicineringsbehov och sjukskrivning från mätning 2 till mätning 3 (se bild 1). Endast patienter som lottats till Lifespan Integration deltar i denna mätning. Ingen kontrollgrupp används i denna analys. Alla formulär återfinns i bilaga 5.

Bild 1.



Metod och arbetsplan

Design

Studien är en randomiserad kontrollerad öppen behandlingsstudie.

I vår studie kommer vi att inkludera 100 deltagare (se power nedan). Randomisering med färre än 300 deltagare är inte optimalt ur statistisk fördelningssynpunkt. Vi har trots det valt att randomisera patienterna då det är en väl vedertagen metod för att få så jämförbara grupper som möjligt med så liten bias som möjligt, trots ett relativt lågt studiedeltagarantal.

Behandlingsstudier kan göras dubbelblinda, enkelblindade eller öppna. Eftersom det är en psykologisk behandlingsstudie så kan vi tyvärr inte göra studien blind, utan designen är öppen

Bilaga 2

men de forskare som bearbetar materialet kommer inte veta om den andra självskattningen skett av deltagare som erhållit behandling eller ej.

Eftersom behandlingen består av ett enskilt behandlingstillfälle går det inte att använda sig av "cross-over design". Vi har därför valt att använda en separat kontrollgrupp. Vi har valt att låta vår kontrollgrupp stå på väntelista då vi i ett första steg vill kontrollera signifikant effekt i förhållande till placebo/väntelista.

Deltagare står av etiska skäl på väntelista kortast möjliga tid (max 20 dagar +/- 3 dagar).

Primära utfall är skillnad i förändring i skattningsskalorna Impact of Event Scale och självskattad hälsa vid andra mätningen, mellan de som fått behandling med Lifespan Integration och kontrollgruppen på väntelista för Lifespan Integration.

Studiepopulation

Studiepopulationen består av kvinnor 18 år och äldre, som har utsatts för självrapporterad våldtäkt eller likvärdigt sexuellt trauma, har god förståelse för svenska och som inte har ett pågående missbruk eller psykosjukdom. Vi kommer att annonsera efter deltagare i media och sociala medier (se annons i bilaga 3). Annonsen kommer att spridas i sociala medier genom Wonsas nätverk. Föreningen HOPP Stockholm, Föreningen Tillsammans, Föreningen Storasyter känner till den planerade studien och kommer att hjälpa till att sprida annonsen i sociala medier och till ytterligare ideella organisationer. Personer som är intresserade av att delta ombeds i annonsen att kontakta Wonsa, som kallar personen till ett besök där skriftlig och muntlig information om studien ges, och där inkludering av valbara personer sker.

Inklusionskriterier är:

- a) Person som är 15 år eller äldre vid studiens start, som har utsatts för sexuellt trauma senast 5 år innan studiens start.
- b) God förståelse av svenska.
- c) Vill delta i studien.

Exklusionskriterier är:

- a) Pågående psykos.
- b) Pågående aktivt missbruk
- c) Diagnoserna psykosjukdom, borderline/emotionell instabil personlighetsstörning, adhd, asberger.

Personer som vill delta i studien kontaktar Wonsas klinik och bokas konsekutivt till telefonintervju, som sker av läkare. Konsekutiva valbara personer tillfrågas sedan om deltagande i studien till dess att 100 deltagare inkluderats i studien. Med valbara patienter menas patienter som uppfyller inklusionskriterierna och saknar exklusionskriteriet. Innan inkludering får valbara deltagare muntlig information. Skriftlig information och samtycke skickas via länk hem till deltagaren, och skriftligt samtycke ges via länk innan länk till första skattningen skickas till deltagaren. (bilaga 4). Samtliga deltagare träffar sedan läkare innan men i samband behandling. Den information i bilaga 4 som lämnas om studien till forskningspersonen innehåller kort information om bakgrund och syfte med studien, att deltagandet är frivilligt och att forskningspersonen närsomhelst kan avbryta deltagandet utan förklaring, samt att alla uppgifter kommer att bearbetas och presenteras utan att deltagaren

Bilaga 2

kan identifieras. Information ges också om vilka som ansvarar för studien och vart man kan vända sig för mer information. Information ges också om bestämmelserna i personuppgiftslagen (PUL) enligt länken "vägledning till forskningspersonsinformation" på www.epn.se. Antalet deltagare baseras på powerberäkning längre ner.

De som väljer att delta randomiseras i nästa steg till antingen behandling med Lifespan Integration eller till väntelista genom att kuvert tas i turordning från iordningsställd kuvertlåda. Sekvenserad datagenererad randomisering och iordningsställande av kuvert i kuvertlåda genomförs av Karolinska Trial Alliance. Deltagaren erhåller sedan tid för behandling. För deltagare som lottats till behandling sker behandling 5 dagar (+/- 3 dagar) efter skattning 1. För deltagare som lottats till väntelista sker behandling 5 dagar (+/- 3 dagar) efter skattning 2. Alla behandlingar sker på Wonsas klinik. Ljudinspelning sker vid alla behandlingar, för att vid behov kunna kontrollera följsamhet till behandlingsprotokollet och att good clinical practice följs.

Länk via mejl, som leder till skattningsformulär (bilaga 5), skickas till deltagaren och skall fyllas i av deltagaren det 5 dagar (+/- 3 dagar) innan behandlingen. Länk för skattning 2 skickas inom 20 dagar (+/- 3 dagar). Deltagare från väntelista får länk för validering av behandlingsgruppens resultat 20 dagar (+/- 3 dagar) efter skattning 2. Länk för skattning 3 skickas till deltagarna 6 månader (+/- 6 veckor) efter behandling med Lifespan Integration (q3). Påminnelse skickas vid behov elektroniskt och per post två veckor efter första utskicket (+/- 2 dagar). Efter ytterligare en vecka (+/- 2 dagar) ringer vi upp och påminner deltagare som ännu inte har registrerat sina uppgifter att registrera uppgifterna.

Lifespan Integration genomförs av minst tre olika terapeuter för att undvika att resultaten konfunderas av olika behandlares individuella personliga egenskaper eller kvaliteter. För mer detaljerad beskrivning av metoderna se bilaga 12. Samtliga behandlingar planeras att genomföras på Wonsas klinik. Ljudupptagning sker vid samtliga behandlingar för att följsamhet till behandlingsmetod vid behov ska kunna eftergranskas.

Deltagare som under pågående studie av medicinska och/eller psykologiska skäl av behandlare eller ansvarig läkare bedöms behöva avbryta studien ("withdrawal") kommer att remitteras för adekvat behandling i samarbete med utvalda vårdcentraler som kan remittera till andra vårdenheter enligt befintliga rutiner på Södersjukhusets akutmottagning för våldtagna. Deltagare som själva väljer att avbryta deltagandet i studien ("drop-out") kommer att bjudas in för att besvara internetenkäten, mätning 3. Deltagare som efter inkludering i studien avbryter deltagandet, oavsett på grund av "withdrawal", "drop-out", eller påbörjad annan psykologisk eller psykofarmakologisk behandling, kommer inkluderas i analysen som är av "intention to treat (ITT)" karaktär, och formulär som vid avbrytandet av deltagande är kvar att fylla i inom ramen för studien analyseras som oförändrade från närmast föregående mätning. Separat per-protokollsanalys kommer också genomföras för att beräkna effekten av Lifespan Integration om man följer protokollet.

Studiematerial och insamlingsprocess

Studiens material består av webbaserade enkäter som fylls i innan och efter interventionen Lifespan Integration eller väntelista. Data från samtliga enkäter i original förs in i databas av forskningsassistent.

Bilaga 2

Monitorering sker genom en extern granskare från Karolinska Trial Alliance. Granskaren kontrollerar löpande att studien bygger på autentiska patienter, samtycke, primär variabel, end-points, korrekt överföring från originaldokument till databas samt studiepärm. Den första granskningen sker när 3-5 deltagare inkluderats. Utifrån den första monitoreringen beslutas om intervall för fortsatt monitorering.

All skriftlig dokumentation, sätts in i en pärm och förvaras i låst utrymme. Kodnummer och kodnyckel förvaras i separat pärm, i separat låst utrymme och ljudmaterial i ytterligare ett separat låst utrymme. Studiepärm med etikansökan och godkännande från etiknämnden, samtycke, delegeringslista och screeninglista förvaras separat och inlåst. Kodning bryts först när alla individers separata resultat är bearbetade. Kodnyckel förstörs när samtliga resultat är bearbetade.

Forskare får tillgång till det skriftliga materialet löpande efter monitorering.

Metoden är relativt ny men två studier på metoden är gjorda: en fallstudie genomfördes 2013-2014 (Trinity Western University Lifespan Integration Efficacy reserach study, Vancouver, Canada) och en kohortstudie utan kontrollgrupp 2012 (Lifespan Integration effectiveness in traumatized women, Seattle, USA). Resultaten från dessa studier har varit lovande.

Power

Vi vill i ett första steg visa att Lifespan Integration är bättre än placebo/väntelista vid behandling av stressymptom och symptom på PTSD. Som underlag till Powerberäkningen har vi använt Kazdin, A. E:s powertabell för t-test (11). Med signifikansnivå (alphanivå) 5% och power (betanivå) 80% och förväntad effektstorlek 0,70 så behövs 33 deltagare per behandlingsarm, det vill säga 66 personer totalt. Med marginal för bortfall på 30 % så bör minst 100 personer inkluderas.

Etiska överväganden

Deltagarna har utsatts för en skrämmande händelse. Deltagarna har själva valt att delta och är informerade om studien och behandlingsmetoden som kommer att användas (Lifespan Integration). På kort sikt finns en risk att alla interventioner eller åtgärder som på något sätt påminner om den skrämmande händelsen skapar ett ökat psykiskt och fysiskt obehag. Risk för ökat obehag finns således för alla patienter på mottagningen, oavsett deltagande i studien eller ej. Endast en behandling ingår i studien, och skattningsformulär gör att försämringar kan fångas upp omgående. Behandlingen sker med erfarna terapeuter, som under pågående behandling kan fånga upp oväntade reaktioner som kan behöva annan åtgärd. Det finns beredskap för att kunna erbjuda alla deltagare som väljer att avbryta deltagandet i studien eller som upplever försämring att bli remitterade för adekvat behandling i samarbete med utvalda vårdcentraler som kan remittera till andra vårdenheter enligt befintliga rutiner på Södersjukhusets akutmottagning för våldtagna. Med tanke på ovanstående anser vi att de möjliga vinsterna överväger riskerna för de individuella deltagarna.

Tidsplan och redovisningsvägar

Vi påbörjade studien under vinter-vår 2016. Det polisanmäls närmare 1000 våldtäkter på människor över 15 år i Stockholm varje år. Med hjälp av annonsering genom Wonsas nätverk

Bilaga 2

och ideella organisationer för människor som utsatts för sexuella övergrepp så uppskattade vi att det borde ta ungefär 1 år inkludera alla deltagare.

Det har dock visat sig vara svårare än vad vi trodde att inkludera deltagare, och de ursprungliga inkluderingskriterierna har därför nu breddats, och webbenkäter, inkludering via telefon samt möjlighet till reseersättning för deltagare utanför Storstockholm ska göra det enklare för patienter utanför Storstockholm att delta.

Bearbetning av material kommer ske löpande. Senast till sommaren 2018 beräknas allt material ha inkommit för huvudutfallet och sex månader senare också för sekundära utfall. Slutbearbetning och slutanalys görs 2017-2018. Artiklar avses skrivas och publiceras i vetenskaplig tidskrift.

Vetenskaplig och praktisk nytta

Lifespan Integration har en annan beskriven verkningsmekanism än de i dag evidensbaserade metoderna vid behandling av stressymptom och PTSD. Om behandling utifrån annan beskriven verkningsmekanism har effekt så kan det tillföra ny kunskap och nya hypoteser om mekanismerna bakom PTSD. Praktisk möjlig nytta av effektiv behandling av PTSD med få behandlingstillfällen kan innebära stor nytta för forskningspersonerna i projektet, och för möjliga patienter i framtiden.

Könsperspektiv

Den absoluta majoriteten av människor över 15 år som utsätts för sexuella trauman är kvinnor (6). Effektiv behandling är dock lika viktig för drabbade män som för drabbade kvinnor, och det finns ingenting som talar för att metoden skulle vara könsberoende. Både män och kvinnor deltar därför i studien.

Budget År 1

Aktivitet	Typ av kostnad	Specificerad kostnad	Kostnad	Total kostnad
Behandling LI 100 sessioner à 2 timmar = 200 behandlingstimmar	<u>2000/behandling</u>	200 000	200 000	200 000
Reseersättning 50% av deltagarna, à 1000 kr	Reseersättning	50x1000	50000	50000
Randomisering, KTA**	100 kuvert à 30 SEK	3000 SEK	3000 SEK	3000
Monitorering KTA**	5 timmars inläsning 5 timmars avslut 30 min x 40 patienter = 20 timmar 10 +20=30 timmar Arvode 750SEK/timme	30x750=22500	22 500 SEK	22 500
Ljudinspelningsmaterial	Engångskostnad, 2 st	1000 SEK	1000 SEK	1000
Doktorandlön, via telefon, bedömningsamtal, 30 min per deltagare, inför behandling, analysering	Lön 12 månader 39 000 /månad 50 % = 19500 SEK/mån x lkp	29250 x 12 månader	351 000	351000
Totalt:				627500
KI administrativt påslag 30 %				188250

* LKP= Lönekostnads påslag (50% i Stockholms läns landsting)

Bilaga 2

** Karolinska Trial Alliance

Referenser

1. Peggy Pace "Lifespan Integration: Connecting Ego states Through Time", 2012B.
2. Personal correspondance - submitted to journal
3. Balkus "Lifespan Integration effectiveness in traumatized women", 2012, a dissertation at Northwest University.
4. SBU:s sammanfattning och slutsatser, behandling av ångestsyndrom, sid 13, 2005
5. Statistik från Brå – Brottsförebyggande rådet.
6. Södersjukhusets egen statistik för Akutmottagning för Våldtagna Kvinnor 2005-2013.
7. Kessler RC1, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB, "Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey". Arch Gen Psychiatry. 1995 Dec;52(12):1048-60.
8. Anna Möller, Torbjörn Bäckström, Hans Peter Söndergaard, Lotti Helström, Identifying Risk Factors for PTSD in Women Seeking Medical Help after Rape, PLoS One. 2014 Oct 23;9(10):e111136. doi: 0.1371/journal.pone.0111136. eCollection 2014.
9. E. B. Foa; C. P. McLean; S. Capaldi; D. Rosenfield Prolonged "Exposure vs Supportive Counseling for Sexual Abuse-Related PTSD in Adolescent Girls A Randomized Clinical Trial", Journal of the American Medical Association (JAMA), 2012, volym 310, nummer 24, sid. 2650-2657
10. Front Hum Neurosci. 2014 Feb 4;8:35. doi: 10.3389/fnhum.2014.00035. eCollection 2014.Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise.
11. E. Gould, P. Tanapat, N. B. Hastings, and T. J. Shors, "Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning," Trends in Cognitive Sciences, vol. 3, no. 5, pp. 186-192, 1999.
12. Kazdin, A. E. (2003). Research design in clinical psychology. 4th Ed. Boston: Allyn & Bacon. Sid. 444, powertabell för t-test.