



Forskningsprojektet SURVIVE

Bilag vedr. status og foreløbige resultater

Indhold

Forskningsprojektet SURVIVE' s baggrund, formål og visioner	2
Overordnet status	2
Status vist i grafer og tabeller.....	4
Uddybning af foreløbige resultater	8
Det er hjertet der tæller Fedt i hjertet	8
Medicin i hjertet	8
Medicinering og misbrug (dobbel-diagnoser).....	9
Pårørende til psykisk syge	9
Nationalt og internationalt samarbejde	9
Sammenligning af registre.....	9

Forskningsprojektet SURVIVE' s baggrund, formål og visioner

Survive er et Dansk Nationalt Forskningsprojekt, der er baseret på viden fra afdøde obducerede individer med psykisk sygdom.

Baggrunden for SURVIVE er, at:

- Psykisk syge er en udsat gruppe, der har en markant øget risiko for sygdom og tidlig død
- Skizofrenes levetid er reduceret med op til 20 år sammenlignet med ikke-skizofrenes levetid
- Selvmord og ulykker er blandt de hyppigste dødsårsager
- Forgiftninger med to eller flere slags medicin forekommer hyppigt
- Mange dør af hjerte- og hjertekarsygdom.
- Antallet af hjertedødsfald i gruppen falder ikke, som det ses hos den øvrige befolkning.
- Nationale sundhedskampagner har tilsyneladende ingen effekt på denne gruppe.

Formål

Formålet med SURVIVE er at undersøge årsagerne til -og mekanismerne bag den markant forhøjede sygelighed og dødelighed blandt psykisk syge, særligt skizofrene.

Visionen

Viden om død kan redde liv. En obduktion er den bedste måde at få vished om årsagen til døden. Ved at kende dødsårsagen og mekanismerne bag bestemte typer af dødsfald, kan det fremadrettet hindres at andre lider samme skæbne.

Vi vil:

- Kortlægge betydningen af livsstil og medicinering for alt for tidlig død hos psykisk syge
- Øge kvalitetskontrollen af diagnoser og behandling hos psykisk syge
- Forbedre de diagnostiske markører for bl.a. fedme, diabetes, hjerte og hjerte-karsygdom, der anvendes på psykisk syge i dag
- Udnytte grundigheden af de retsmedicinske obduktioner med tilhørende supplerende undersøgelser for præcist at kortlægge medicinering og sidemisbrug hos psykisk syge.

Overordnet status

Inklusion af afdøde psykisk syge eller afdøde med mistanke om psykisk sygdom i SURVIVE blev afsluttet efter den planlagte toårige periode fra maj 2013 til maj 2015. Inklusionen foregik i henhold til gældende lovgivning og på politiets anmodning om en retsmedicinsk obduktion. Politiet har ikke i forbindelse med projektet haft merudgifter og de pårørende har forud for obduktionen givet tilladelse hertil.

Alle inkluderede i SURVIVE, i alt 500, er blevet obduceret efter en udvidet og fokuseret obduktionsprotokol. Forud for obduktionen har vi foretaget CT og MR scanning. Under obduktionen har vi registreret en lang række forudbestemte parametre (både kendte og mistænkte risikofaktorer) som:

- Fedme herunder udvendig og indvendig fedt lokalisation
- Inflammationsstatus
- Hjerte-hjertekar status inkl. kolesterol -og triglycerid niveau.

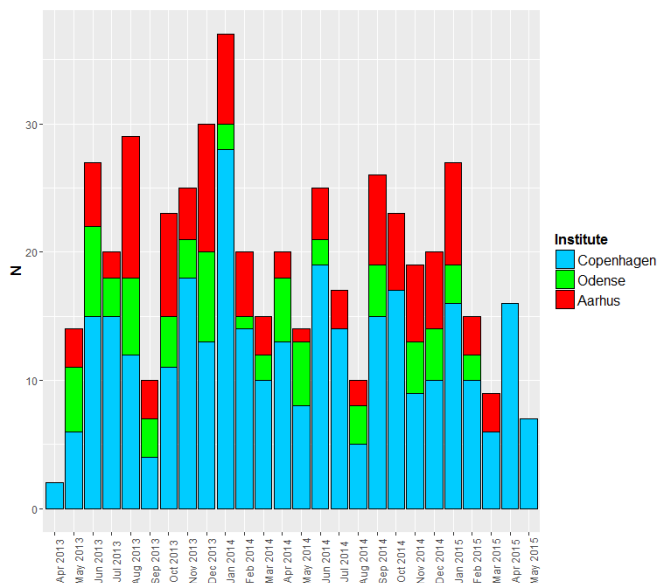
- Markører for forhøjet blodtryk og sukkersyge.
- Omfattende retskemiske analyser med koncentrationsbestemmelser af både moderstoffer og aktive og inaktive omdannelsesprodukter.

SURVIVE er pt. i analyse og bearbejdningsfasen. Status pr. 1. november 2016 er:

- 500 afdøde personer med kendt eller mistænkt psykisk sygdom er inkluderet
- Database over de udvidede obduktionsresultater er under opbygning
- Der er formuleret 21 delprojekter, hvoraf 4 er afsluttet, 13 er igangværende, som forventes at forløbe henover de næste 4 år. Fire af de formulerede delprojekter er ikke finansieret.
- Der er 2 videnskabeligt publicerede artikler og 5 under udarbejdelse med forventet indsendelse snarest.
- Der er søgt talrige offentlige og private fonde til fuld finansiering af de mange delprojekterne i SURVIVE. Samlet er SURVIVE støttet med 6 millioner kroner fra Satspuljen og Finanslovsbevillingen samt yderligere ca. 14 millioner kroner fra offentlige og private fonde.
- Der er opnået godkendelse af den Nationale Videnskabetiske komite af Survive samt de igangværende og afsluttede delprojekter til at foretage biomedicinsk forskning
- Survive er godkendt af Datatilsynet
- Datatilsynet har godkendt registersamkøring med Landspatient-registrene, Sygesikringsregistret, Det nationale Alkoholbehandlingsregister, registeret over Stofmisbrugere i behandling . Desuden har to af delprojekterne adgang til Medicinal statistik registeret.

Status vist i grafer og tabeller

Status genereret ud fra grunddata i SURVIVE databasen og dele af registeroplysningerne.

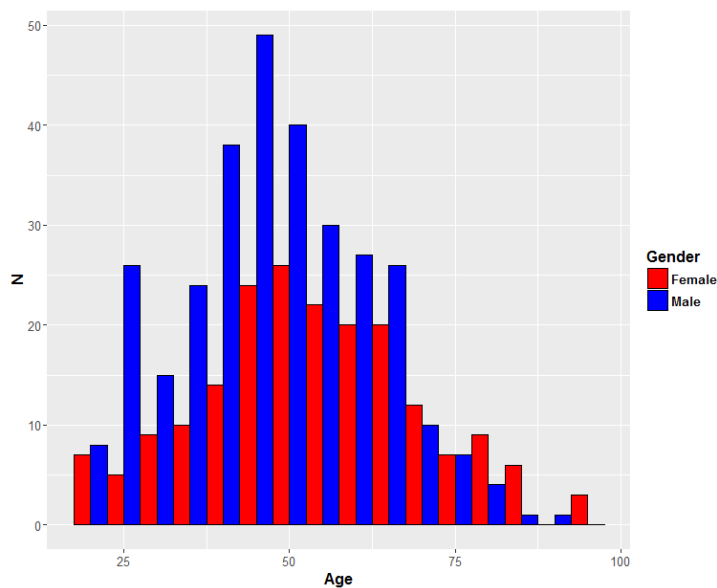


Oversigt over inkluderede

Fordelt på retsmedicinsk institut over tid.

X akser er antal og y-aksen er måned.

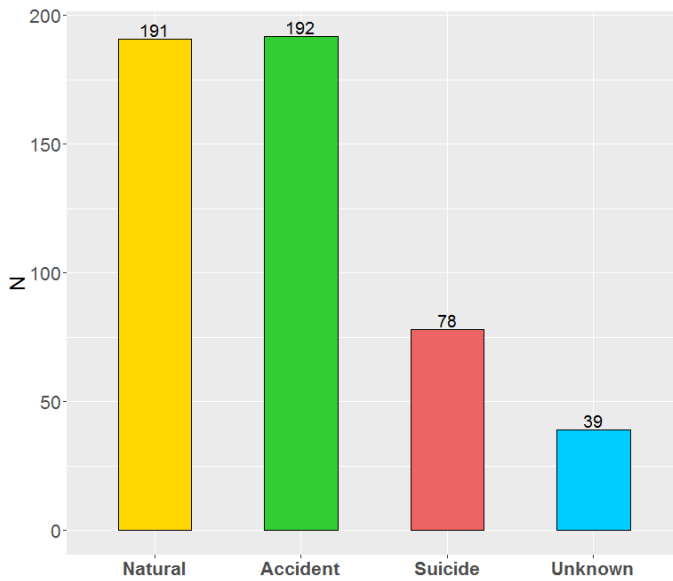
313 er indsamlet i København, 75 i Odense og 112 i Aarhus.



Alders- og kønsfordelingen.

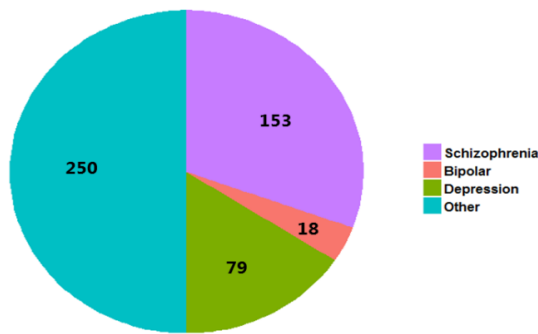
De fleste dør inden 50-års alderen, gennemsnitsalderen for mænd er 47,5 år og for kvinder 53,8 år.

	Min age	Max age	Mean age	Median age
Total	18	95	49,9	49
Male	18	88	47,5	47
Female	18	95	53,8	53



Fordelingen på dødsårsager

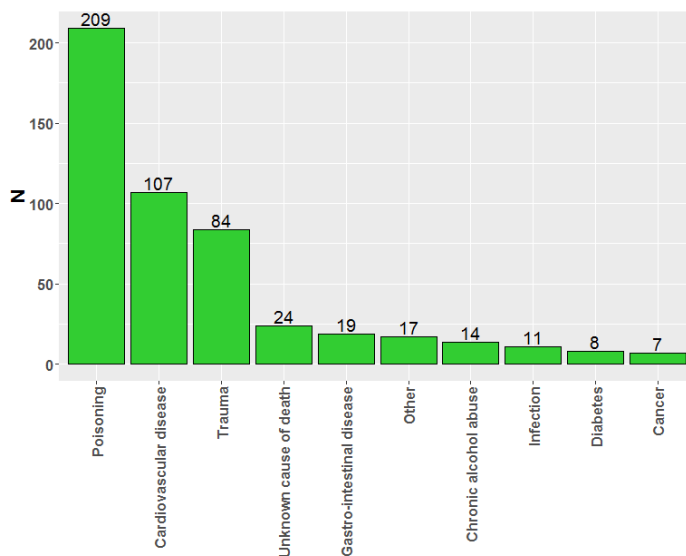
Naturlig død og ulykker udgør hovedparten ca. 2/5 hver. Ulykker dækker langt overvejende over utilsigtede forgiftninger. Gruppen med ukendt dødsårsag vil typisk dække over tilfælde, hvor det ikke kan afgøres, om der har været tale om selvmord eller utilsigtet forgiftning



Fordelingen på psykiatri diagnose

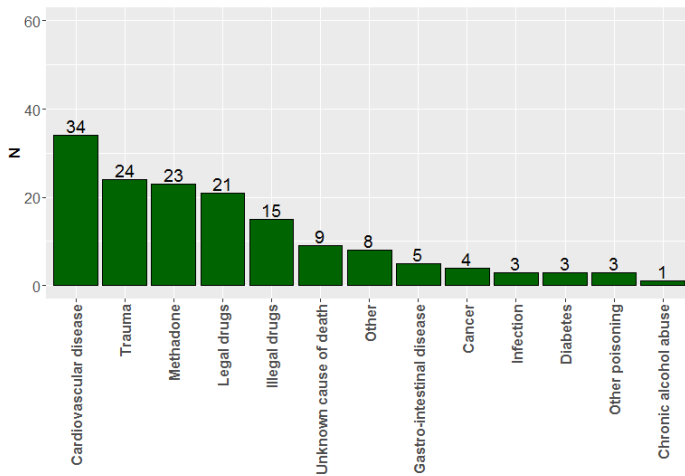
Den psykiatriske diagnose er indhentet via landspatient registeret.

Dobbeltdiagnoser er ikke medtaget, dvs. at der, i de tilfælde hvor en afdøde har haft mere end en psykiatrisk diagnose, har den sværeste udgjort udfaldet af kategori. Skizofreni er den sværeste. 57 af de 500 inkluderede havde mere end en diagnose, således at 14 af de skizofrene også var bipolare og 43 også havde en depression.



Fordelingen af dødsårsager på alle 500.

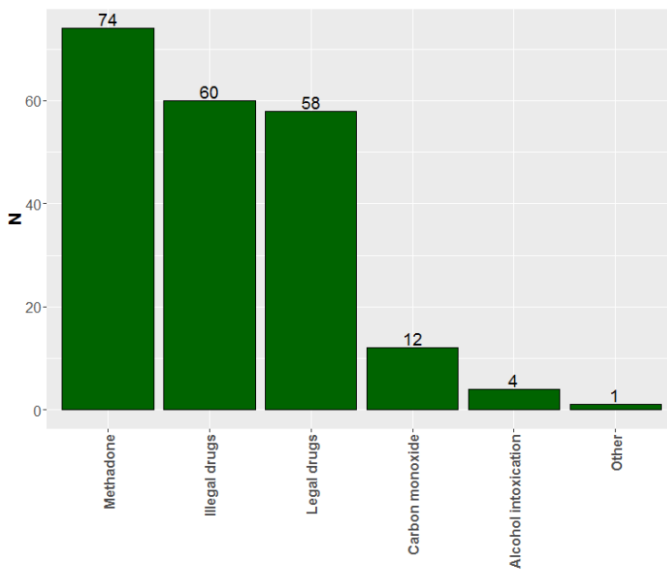
Forgiftninger udgør 40 % og hjerte-hjertekar relaterede dødsårsager udgør 20%. I knap 5% var det ikke muligt, trods den fokuserede indsats at finde en dødsårsag.



Fordelingen af dødsårsager hos de skiofrene

40 % dør af forgiftninger og 20 % af hjarterelaterede tilstande.

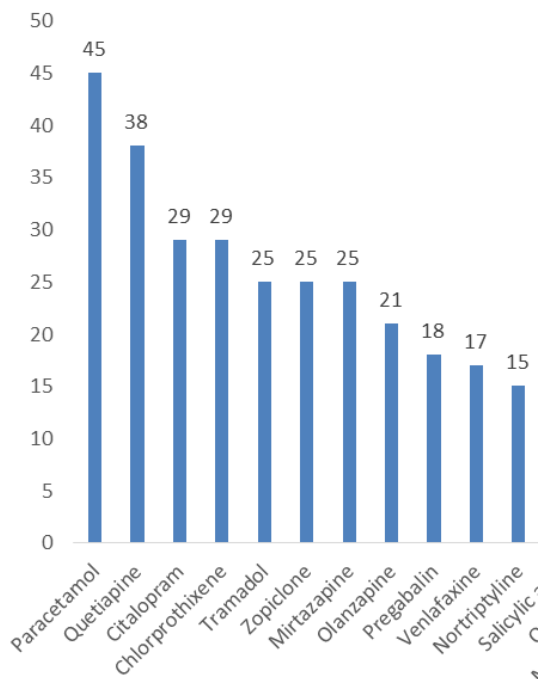
Forgiftningerne udgør 50 % hos de depressive og hjarterelaterede dødsfald 27% (kurve ikke medtaget)



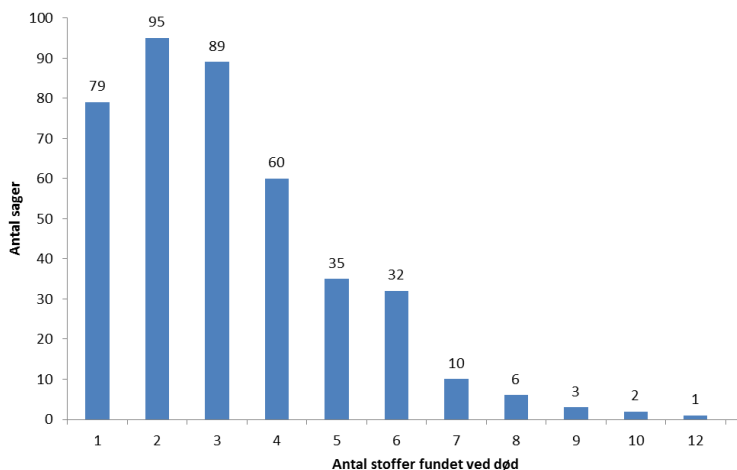
Fordelingen af alle forgiftninger (n=209) på stofgruppe.

Metadon udgør 35%, illegale stoffer og lægeordineret medicin hver 28 %.

Hyppigst lægeordineret medicin blandt forgiftnings dødsfaldene (n=209)



- Paracetamol - svagt smertestillende
- Quetiapine - antipsykotika
- Chlorprothixene -antipsykotika,
- Zopiclone -sovemedicin
- Mirtazapine- antidepressiva
- Olanzapine- antidepressiva
- Pregabalin - mod angst og epilepsi
- Venlafaxin- antidepressiva
- Nortriptyline - antidepressiva

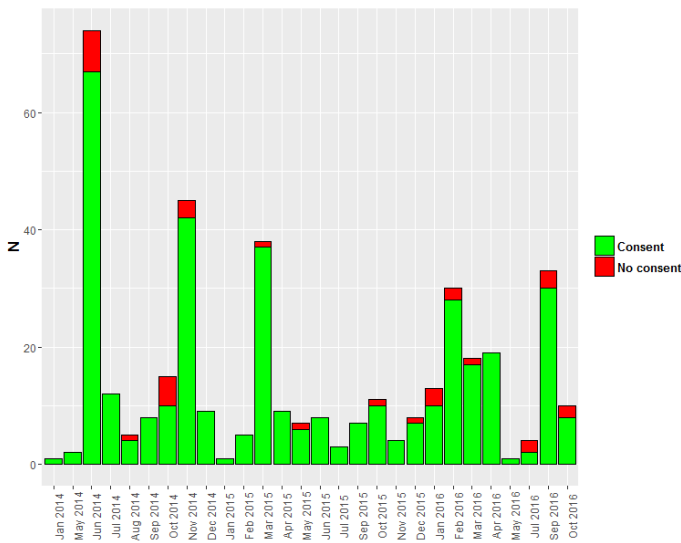


Oversigt over polyfarmaci med lægeordineret medicin.

Polyfarmaci dækker over indtag af mere end et lægeordineret middel.

66 personer havde mere end 2 typer af antipsykotika i blodet på dødstidspunktet

39 personer havde mere end 2 antidepressiva i blodet på dødstidspunktet



Oversigt over samtykke fra de pårørende til de afdøde

Ved lovændringen af det videnskabetiske komitesystem (LOV nr. 593 af 14/06/2011), blev det bl.a. vedtaget, at der ved forskning på afdøde retsmedicinske obducerede skulle indhentes samtykke fra de pårørende.

I SURVIVE projektet har vi taget både skriftligt og mundtligt kontakt til hver enkelt afdødes pårørende. Der er opnået samtykke fra ca. 92 % af de adspurgte.

Uddybning af foreløbige resultater

Det er hjertet der tæller

Fedt i hjertet

Foreløbige resultater i "SURVIVE" tyder på at fedtphobning i hjertet kan spille en væsentlig rolle i de hjertelaterede dødsfald i gruppen af psykisk syge. Fedtphobning i hjertet (bestemt ved stereologi), ser ud til at være afhængig af både fedme (body mass index) og medicinering i nævnte rækkefølge. Samtidig synes mængden af fedtphobning i hjertet at falde jo mere udtalt kropsfedmen er. På baggrund af viden om fedtfordeling og vækst af fedtcellerne, ser vi det sidste, som et udtryk for at fedtcellerne afgiver fedtdråber ind i hjertecellerne, såkaldt "spill-over". Vi må formode at ophobning af fedtdråber i hjertecellerne kan medføre ændringer i hjertets overledningsevne, give hjerterytmeforstyrrelser og medføre pludselig død. Disse lovende foreløbige resultater kræver yderligere undersøgelser.

Medicin i hjertet

Som noget helt nyt, har vi undersøgt medicinkoncentrationen i hjertevæv på de obducerede i "SURVIVE", det har vist sig, at koncentrationen af flere psykofarmaka er flere gange højere i hjertevæv end i både perifert blod og hjerteblood. Resultatet tyder på, en ophobning af medicin i hjertet. Denne ophobning synes ikke at følge noget bestemt mønster som evt. tegn på omfordeling efter døden. Vi må formode, at den øgede koncentration af medicin i hjertevævet kan være personafhængig, som et udtryk for den enkeltes evne til at transportere medicin rundt i kroppen, herunder ind i hjertet. De foreløbige resultater taler for en tilbundsående undersøgelse af om denne teori holder.

Medicinering og misbrug (dobbeltdiagnoser)

Det er alment kendt, at mange psykisk syge kæmper med misbrugsproblematikker - men formentlig ikke så kendt at andelen af dobbeltdiagnoser ser ud til at være stigende. I SURVIVE fandt vi hos de 209 der døde af forgiftninger, at 35 % skyldtes metadon, illegale stoffer 28 % og lægeordineret medicin 28 %. Der er som oftest tale om dødsfald, hvor der inden vores undersøgelse ikke var mistanke om narkorelation, hvilket tyder på, at der er flere narkomaner blandt de psykisk syge end tidligere antaget.

Ved at vende problematikken om og se på antipsykotika forbruget hos narkomaner fandt vi hos obducerede narkomaner i henholdsvis 1992, 2002 og 2012 en markant ændring i brugen af psykofarmaka. I 1992 tog næsten ingen narkomaner psykofarmaka – i 2012 var det hver tredje. Om dette skyldes at der udskrives mere medicin eller om narkomanerne og de psykisk syge køber medicinen på gaden vides ikke. Spørgsmålet er derfor, om den behandlingsmæssige og præventive indsats er effektiv nok og om de forskellige behandlingssystemer, psykiatrien og misbrugsbehandlingen kommunikerer godt nok.

Pårørende til psykisk syge

Det følsomme arbejde der ligger i at snakke med de efterladte og bede om deres samtykke til at lade prøver fra deres afdøde indgå i projektet, har givet et første fingerpeg om, at vi havde fat i noget væsentligt. SURVIVE er blevet fantastisk modtaget af de pårørende. 92 procent af de adspurgte har indvilget i at deltage og det er tydeligt at, de pårørendes har en følelse af manglende opfølgning i forbindelse med dødsfaldet, at deres ønske om at hjælpe andre og deres eget behov for at blive hørt, er stort. Denne erfaring kunne danne baggrund for øget fokus på de pårørende, med evaluering af sygdomsforløb, afklaring af dødsårsag ved obduktion og præventive tiltag bestemt ud fra den monitorering en sådan indsats naturligt ville bidrage med.

Nationalt og internationalt samarbejde

Vi oplever en stigende national såvel som international interesse for SURVIVE. Årsagen hertil er, at SURVIVE er et nationalt projekt, der helt standardiseret har formålet at opbygge en unik data- og biobank, med mulighed for adgang til værdifuldt materiale. Et materiale, der ikke kan opnås ved forskning på levende eller ved registerbaserede studier.

Der har været henvendelser fra bl.a. større danske forskningscentre som IPSYC, Centre of Inflammation and Metabolism (CIM) and Centre for Physical Activity Research (CFAS) samt fra udenlandske forskningscentre, som Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Canada, alle centre med erfaring indenfor avancerede molekylære biologiske metoder, herunder gener og såkaldt epigenetik.

Hvis de nævnte samarbejder lykkes, vil der være mulighed for en vævsbaseret (hjerne og hjerte) kortlægning af de gener og epigenetiske mekanismer, som måske gemmer nøglen til en forståelse af, hvorfor psykisk syge dør for tidligt.

Sammenligning af registre

Forskningen er indtil videre planlagt at fortsætte til og med 2020, men der kommer hele tiden nye idéer til. Næste skridt bliver at udnytte Danmarks helt unikke mulighed via de nationale sundhedsregistre, hvor data

fra obduktionerne vil blive sammenlignet med data fra, da personerne var i live, data fra levende psykisk syge og data fra levende uden psykisk sygdom (Copenhagen general Population Study).

Hensigten er, at finde en måde at risikovurdere levende med psykisk sygdom for fremover at kunne sætte tidligt ind. Målet er at undgå tidlig død blandt psykisk syge.