



Johanne Flowers Parning

Tel. 3529 8478

E-mail: Jfp@regioner.dk

Oversigt over projekter som har modtaget tilskud fra Regionernes Medicinpulje

Regionerne har etableret en fælles medicinpulje, som skal sikre en mere præcis anvendelse af medicin til gavn for patienter og samfundsøkonomien.

Danske Regioner har modtaget 115 ansøgninger i denne runde, hvor der er søgt om støtte for lige over 233 mio. kr. I alt er der blevet uddelt knap 22 mio. kr.

I dette papir gennemgås de 12 projekter, som netop er blevet tildelt økonomisk støtte fra medicinpuljen. Gennemgangen er baseret på en kort populær beskrivelse, som ansøgerne har udarbejdet i forbindelse med deres ansøgning til medicinpuljen.

1. *“DANHEART. Hydralazine-ISDN in Patients with Chronic Heart Failure - Hydralazine Heart Failure Trial (H-HeFT) and Metformin in Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes or Insulin Resistance (Met-HeFT). A randomized, 2 x 2 factorial designed, double-blind, placebo controlled study.”*

Ca. 100.000 danskere lider af hjertesvigt, og livstidsrisikoen for at få et hjertesvigt er 20 procent. Hjertesvigtspatienter har betydeligt nedsat restlevetid, fysisk formåen og livskvalitet. I Danmark er 1 års-dødeligheden 13 procent og årligt hospitaliseres 11.000. I USA er lidelsen den dyreste enkeltsygdom for sundhedsvæsenet.

Den nuværende medicinske behandling ved hjertesvigt består af medicin, der blokerer overaktivitet i forskellige skadelige hormonsystemer. Det er veldokumenteret, at denne behandling nedsætter dødeligheden. I 2004 fandt man overraskende en yderligere 43 procents reduktion i dødelighed ved at supplere standardbehandlingen med hydralazin og isosorbiddinitrat, der udvider blodkarrene og sænker blodtrykket. Man undersøgte kun afro-amerikanere. Behandlingen er aldrig blevet testet hos personer af anden etnisk oprindelse og har derfor ikke vundet bred udbredelse.

Diabetes og diabetes-forstadier forekommer hos mere end halvdelen af hjertesvigtspatienter og øger dødeligheden med 50 procent. Det vides ikke om behandling med medicin, der øger insulinfølsomheden, og dermed mindsker tendensen til sukkersyge, også forhindrer forværring i hjertesvigtsslidelsen. Metformin er et velkendt stof i behandlingen af sukkersyge, og kan bremse udviklingen af diabetes. Registerstudier tyder på en gavnlig effekt ved hjertesvigt, men dette er aldrig undersøgt ordentligt.

Ansøger ønsker med denne landsdækkende undersøgelse at teste effekten af hydralazin og metformin i ét kombineret studie. Formålet er at belyse, om behandlingerne nedsætter dødelighed og indlæggelser på grund af hjertesvigt og andre hjertesygdomme. I metformin-studiet undersøges desuden, om udvikling af diabetes kan forhindres.

Projektets hovedansøger er Henrik Wiggers, Aarhus Universitetshospital
Projektet har opnået 2.500.000 kr. i tilskud fra medicinpuljen

2. "Individualisering af behandlingsbehovet med antipsykotisk medicin: TAILOR studiet. Et randomiseret klinisk forsøg"

Risikoen for tilbagefald efter velbehandlet psykose kan halveres ved langtidsbehandling med antipsykotisk medicin. Dette er vist i sammenfattende metaanalyser baseret på lodtrækningsforsøg, hvor vedligeholdelsesbehandling er sammenlignet med brat eller gradvist ophør med antipsykotisk behandling. Disse konsistente fund danner grundlag for anbefaling af langvarig vedligeholdelsesbehandling med antipsykotisk medicin i internationale retningslinjer for behandling af skizofreni. Metaanalyserne viser også, at der ikke er effekt på kognition, og at der er betydelige bivirkninger ved alle kendte antipsykotika. Det kan være vægtøgning, træthed, udvikling af sukkersyge eller neurologiske bivirkninger, der minder om parkinsonisme. En del af disse bivirkninger kan være blivende og sundhedsskadelige.

Flere store langtidsundersøgelser af patienter med debuterende psykoser viser, at halvdelen efter ti år ikke længere har psykotiske symptomer, og at halvdelen af disse ikke har fået antipsykotisk medicin de sidste to år forud for et tiårs opfølgningsinterview. I hollandske lodtræknings forsøg med 103 patienter blev dosisreduktion sammenlignet med vedligeholdelsesbehandling. Ved syvårs efterundersøgelse fandt man ingen forskel i psykosesyntomer i de to grupper, men dosisreduktionsgruppen havde et bedre funktionsniveau, og det var lykket for 20 procent flere i dosisreduktionsgruppen at komme ud af medicinsk behandling eller at komme ned på en ganske lille dosis.

Ansøger ønsker, i en lodtrækningsundersøgelse med 205 patienter, med velbehandlet debuterende psykose, at sammenligne vedligeholdelsesbehandlingen med nedtrapning af antipsykotisk medicin. Patienter og pårørende skal indrapportere advarselssymptomer via en smartphone for at sikre, at truende tilbagefald opdages hurtigt. Ansøger vil undersøge langtidseffekten på kognition, negative symptomer, funktionsniveau og se på muligheden for at komme ud af medicinsk behandling uden psykose.

Projektets hovedansøger er Merete Nordentoft, Psykiatrisk Center København
Projektet har opnået 2.271.000 kr. i tilskud fra medicinpuljen

3. “Neoadjuvant chemotherapy-only compared with standard treatment for locally advanced rectal cancer: a randomized phase III trial. The Danish NORAD trial.”

Strålebehandling med samtidig kemoterapi (enkeltstofsbehandling) er en central del af behandlingen hos patienter med tumorer i endetarmen. Strålebehandlingen gives som daglig behandling i 5 uger samtidig med kemoterapi. Behandlingen medfører en reduktion i risikoen for tilbagefald af sygdomme i bækkenet (lokale metastaser), men uden at reducere risikoen for tilbagefald i lever og lunger (fjernmetastaser). Risikoen og den totale effekt på dødeligheden af metastaser til lever og lunger er således langt højere og alvorligere, end det er for lokale metastaser. Strålebehandling øger også risikoen for at udvikle svære gener (smerter, vandladningsproblemer og seksuel dysfunktion) efter operationen. I de senere år har der været mere fokus på at give en optimal, såkaldt kombinationskemoterapi, der dels er individualiseret, men også har få bivirkninger. En vigtig effekt af denne kombinationskemoterapi er, at den kan reducere risikoen for fjernmetastaser.

Der har været mindre studier, hvor man har vist, at en behandling med kombinationsbehandlingen uden stråleterapi kan have ligeså god effekt som enkeltstof kemobehandling med samtidig strålebehandling. Denne nye behandlingsmetode har potentialet til at reducere risikoen fjernmetastaser samt reducere risikoen for gener efter kirurgi (vandladningsforstyrrelser, smerter og seksuel dysfunktion).

Ansøger ønsker i et lodtrækningsstudie at undersøge, hvorvidt man ved at ”spare” strålebehandlingen og i stedet give en kombinationsbehandling med kemoterapi, forbedrer overlevelsen og reducere risikoen for gener efter operation for endetarmskræft.

Projektets hovedansøger er Ismail Gögenur, Sjællands Universitetshospital
Projektet har opnået 1.500.000 kr. i tilskud fra medicinpuljen

4. "Seponering af infliximab behandling hos patienter med Crohns sygdom i vedvarende komplet remission - Et dobbelt blindet, randomiseret, placebo kontrolleret, multicenterforsøg."

Side 4

Det biologiske lægemiddel infliximab anvendes til patienter med Crohns sygdom, hvor almindelig behandling er utilstrækkelig. Omkring en ud af tre, af de patienter, der starter behandling med infliximab, har vedvarende god effekt over en årrække. Imidlertid medfører den kroniske natur af sygdommen, at behandlingen hos mange fastholdes over flere år. Alvorlige bivirkninger (såsom infektioner og allergiske reaktioner), bekymring omkring sikkerheden på lang sigt (mistanke om øget risiko for udviklingen af kræft) samt økonomiske hensyn, nødvendiggør strategier for, hvornår og hos hvilke patienter man kan ophøre (seponere) behandlingen igen.

Der findes ingen faste retningslinjer for, hvor længe infliximab-behandlingen skal fortsætte hos patienter, hvor behandlingen virker godt. I dag træffes beslutningen på grundlag af en individuel vurdering af fordele og ulemper ved forsat behandling. Der er ikke solid dokumentation for, at seponering er den bedste fremgangsmåde, dog tyder et nyligt ukotrolleret studie på, at mange patienter med fuldstændig (komplet) ro i sygdommen, kan afbryde infliximab-behandlingen med lav risiko for opblussen.

Formålet med projektet er, at undersøge om infliximab-behandlingen uden større risiko kan stoppes hos de patienter, hvor sygdommen er helt inaktiv. Ansøger vil undersøge dette ved et klinisk forsøg, hvor der trækkes lod mellem at fortsætte infliximab-behandling eller modtage placebo. De patienter, der indgår i forsøget, følges hver 8. uge i 48 uger. Endvidere, vil ansøgeren undersøge, om koncentrationsmålinger af infliximab og antistoffer mod infliximab i blodet (på forskellige måletidspunkter) kan anvendes til at afgøre hvor længe, der skal behandles med det biologiske lægemiddel.

Projektets hovedansøger er Mark Andrew Ainsworth, Herlev Hospital

Projektet har opnået 1.477.394 kr. i tilskud fra medicinpuljen

5. "Akut effekt af Tolvaptan på nyrestørrelsen hos voksne patienter med APDKD"

Tolvaptan (Jinarc, Otsuka pharmaceuticals) er en ny medicinsk behandling, som fornyligt er godkendt som behandling til at bremse forværringen i cysteudviklingen og dermed forventet tab af nyrefunktion hos voksne patienter, med tidlige stadier af den arvelige nyresygdom "autosomal dominant polycystisk nyresygdom" (ADPKD). Behandlingen er kostbar og har mange bivirkninger. Blandt bivirkning-

gerne er store vandladninger (6 l/dag) og deraf følgende massiv tørst og store mængder af væskeindtagelse. Der er dyrestudier, som tyder på, at den virkning man har påvist på nyrenes vækst efter 3 år måske alene skyldes den afvanding og tørst som stoffet medfører hos patienterne. Det er således muligt, at effekten er en akut effekt, der alligevel ikke vil standse udviklingen af nyresvigt på lang sigt.

Med afsæt i et randomiseret klinisk set-up ønsker ansøger med studiet at afklare om fundet af en reduceret vækst i nyrestørrelse, som påvist i tidligere studier, helt eller delvist kan skyldes en umiddelbar effekt på væskeindholdet i nyrene og dermed ikke med sikkerhed er et tegn på, at tidspunktet for dialyse på længere sigt forsinkes. Resultatet vil indgå i den samlede vurdering af virkning og bivirkning og dermed af hvilken behandling vi i Danmark skal anbefale patienter med tidlige stadier af hurtig udviklende polycystisk nyresygdom.

Projektets hovedansøger er Lisbet Brandi, Nordsjællands Hospital
Projektet har opnået 2.000.000 kr. i tilskud fra medicinpuljen

6. *“Efficacy of low-dose azathioprine in combination with allopurinol compared to azathioprine monotherapy on clinical outcomes in ulcerative colitis”*

Azathioprin og allopurinol er ”gamle” lægemidler oprindeligt udviklet til behandling af blodkræft. Lægemidlet azathioprin anvendes nu til behandling af moderat til svær aktiv kronisk tarmbetændelse. Behandlingen er billig og effektiv hos ca. 50 procent af patienterne, men må opgives hos resten på grund af manglende effekt og bivirkninger. I stedet må man ofte behandle med dyrere biologiske lægemidler. Nyere forskning tyder på, at man ved at tillægge lægemidlet allopurinol til en lavere dosis af azathioprin, kan opnå langt bedre effektivitet af behandlingen og færre bivirkninger.

Ansøger ønsker at undersøge, om denne kombinationsbehandling er mere effektiv og har færre bivirkninger hos patienter med blødende tyktarmsbetændelse end vanlig behandling med azathioprin. Viser det sig, at behandlingen er bedre end den nuværende, vil det have en betydelig samfundsøkonomisk gevinst.

Projektets hovedansøger er Anette Mertz Nilesen, Amager og Hvidovre Hospital
Projektet har opnået 2.233.500 kr. i tilskud fra medicinpuljen

7. *“Effekten af supplerende terapi med neutraliserende monoklonale antistoffer og HDAC hæmmere under opstart af standard anti-retroviral HIV be-*

handling med henblik på at udrydde HIV-1 reservoiret (eCLEAR) - et randomiseret klinisk kontrolleret forsøg

Side 6

Formålet med forsøget er at undersøge om supplerende terapi med HIV-specifikke antistoffer og/eller epigenetisk modulation i forbindelse med opstart af antiviral behandling, kan forhindre dannelsen af et latent virus reservoir. Baggrunden er, at antiviral behandling holder HIV infektionen i ro, men kan ikke kurere sygdommen. Uanset varighed genstarter produktionen af virus i løbet af 1-3 uger, hvis behandlingen stoppes. Livslang medicinering er derfor nødvendig, men medfører bivirkninger, stigmatisering, øget sygdomstendens og overdødelighed. Genopblussen af infektionen skyldes et virus-reservoir, som "gemmer" sig i hvilende immunceller. Virus i disse celler er usynligt for immunsystemet og påvirkes ikke af HIV behandling. Dette reservoir skal kraftigt reduceres eller helt fjernes, hvis HIV infektionen skal kureres.

I to nylige kliniske studier er der ved hjælp af eksperimentel behandling med såkaldte *Histone Deacetylase hæmmere* (HDACi) vist, at skjult virus i de hvilende celler kan aktiveres, hvorved cellerne synliggøres. For at dræbe de inficerede celler kræves et kraftigt, målrettet immunrespons. Til dette formål planlægger ansøger at benytte monoklonale bredt neutraliserende antistoffer rettet mod overfladestrukturen af HIV. Antistoffet 3BNC117 er netop sådan et antistof. Der demonstreres i et videnskabeligt studie, at 3BNC117 kan nedbringe mængden af virus i plasma med 90-99 procent blandt ubehandlede HIV patienter. Ansøgers hypotese er derfor, at HDACi kombineret med 3BNC117 kan reducere virus reservoiret blandt HIV patienter, som opstarter antiviral behandling. Dette undersøges i et forsker-initieret randomiseret klinisk kontrolleret multicenter studie.

Projektets hovedansøger er Lars Østergaard, Aarhus Universitetshospital
Projektet har opnået 2.215.000 kr. i tilskud fra medicinpuljen

8. "TALOS: effekten af citalopram-behandling ved akut Stroke"

Blodprop i hjernen rammer ca. 12.000 danskere hvert år. På trods af en effektiv akut behandling ses følgevirkninger på lang sigt i form af nedsat funktionsniveau, smerter, depression og demens. Samtidig er der en betydelig risiko for en ny blodprop eller et dødsfald på omkring 25 procent i det første år efter episoden. Nye data indikerer, at der kan opnås en hurtigere restitution, en bedre livskvalitet og færre emotionelle problemer samt en beskyttelse mod nye blodpropsepisoder ved at behandle med medicin af typen selektive serotonin genoptagelses hæmmere (SSRI). Medicinen formodes at virke ved at forbedre serotonins virkning og den overordnede styring i hjernen, hvorved hjerneskadens opheling stimuleres. Serotonin er et udbredt, potent signalsystem i hjernen. Ud over dette mindskes

blodpladernes indhold af serotonin, hvorved sammenklumpningsevnen nedsættes og derved opnås en let boldfortyndende virkning.

Side 7

Projektet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie af citalopram i den akutte fase efter en blodprop i hjernen. Ansøger forventer, at den samlede gavnlige virkning kan vises i et studie med 600 forsøgsparticipanter fra tre centre i tre danske regioner.

Projektets hovedansøger er Grethe Andersen, Aarhus Universitetshospital
Projektet har opnået 1.231.834 kr. i tilskud fra medicinpuljen

9. *“The CYTONOX trial: Cytochrome P450 (CYP) 3A4, -2E1 and -1A2 activity in obese and non-obese children - an open label explorative pharmacokinetic study”*

Er kroppens evne til at nedbryde lægemidler ændret hos overvægtige børn?

I Danmark estimeres det, at hvert femte danske skolebarn er overvægtigt. Overvægtige børn har en øget risiko for, at udvikle kroniske medicinske tilstande. En international undersøgelse har i overensstemmelse hermed vist, at overvægtige børn tager flere lægemidler end normalvægtige jævnaldrende.

Doseringen af lægemidler til overvægtige børn er en udfordring, da overvægt ledsages af fysiologiske forandringer i kroppen. Forandringerne kan bl.a. have betydning for, hvordan lægemidler nedbrydes. En forkert dosis kan medføre, at børnene enten bliver underbehandlet eller overdoseret. Ved overdosering kan der opstå bivirkninger eller i værste fald forgiftninger. Overvægtige børn indgår ikke i kliniske afprøvninger ved udvikling af nye lægemidler. Derfor er det centralt at få undersøgt lægemiddelomsætningen hos denne patientgruppe.

Ansøger ønsker at undersøge aktiviteten af vigtige enzymveje for lægemidler, der ofte udskrives til børn:

- CYP2E1: fx smertestillende (panodil) og bedøvelsesmidler (isofluran, sevofluran);
- CYP3A4: fx hyppigt anvendte antibiotika (clarithromycin, erythromycin) og midler mod epilepsi (carbamazepin);
- CYP1A2: fx P-piller og midler mod psykiatriske tilstande (clozapin, olanzapin);

Der anvendes velafprøvede lægemidler som modelstoffer. Resultaterne vil blive anvendt til vejledning om, hvordan lægemidler skal doseres til overvægtige børn. Studiet har til formål, at øge kvaliteten og sikkerheden af behandlingen af børn, i fremtiden.

Projektets hovedansøger er Hanne Rolighed Christensen, Bispebjerg Hospital
Projektet har opnået 2.095.145 kr. i tilskud fra medicinpuljen

10. "Hydroxychloroquinbehandling af abortus habitualis - et randomiseret placebo kontrolleret studium"

Spontane aborter forekommer i 25 procent af alle graviditeter og er dermed den hyppigste graviditetskomplikation. Hovedparten af aborterne skyldes fejl ved fosteret, der ikke er foreneligt med liv og de kan dermed opfattes som intern kvalitetskontrol. 1-3 procent af alle kvinder oplever 3 eller flere på hinanden følgende spontane aborter. Det er påvist, at jo flere aborter jo færre fejl ved fosteret. Det er også påvist, at moderens immunsystem spiller en afgørende rolle for gentagne spontane aborter. Det er således moderens immunsystem, der i nogle tilfælde afstøder et sundt foster. Gentagne spontane aborter er både associeret med kort og langtidskomplikationer henholdsvis komplikationer i kommende graviditeter og hjertekar og autoimmun sygdom senere i livet. Behovet for effektiv behandling er åbenlys, men der findes aktuelt ikke effektive behandlingsformer til hovedparten af patienterne. Plaquenil (Hydroxychloroquin) er et malariamiddel, der har vundet stor indpas i behandlingen af autoimmune sygdomme på grund af dets immunmodulerende effekt. Adskillige studier afprøver aktuelt Plaquenil til en række autoimmune og cancer sygdomme. Fra udlandet er der rapporteret fødsel af levende børn hos patienter med gentagne spontane aborter efter Plaquenilbehandling.

I dette første randomiserede placebo kontrollerede studie ønsker ansøger at afdekke, om Plaquenilbehandling øger frekvensen af levendefødte børn blandt kvinder med minimum 4 på hinanden følgende aborter. Ansøger vil i alt inkludere 148 patienter. 200 nye par henvises årligt til ansøgers arbejdsenhed, hvoraf knapt halvdelen forventes at opfylde kriterierne for inklusion. Inklusion af patienter vil pågå i 2 år.

Projektets hovedansøger er Henriette Svarre Nielsen, Rigshospitalet
Projektet har opnået 391.500 kr. i tilskud fra medicinpuljen

11. "Klinisk forsøg vedrørende effekten af reduceret kortikosteroid-behandling til patienter med KOL i forværring"

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) er den 3. hyppigste dødsårsag på verdensplan. Ca. 23.000 patienter indlægges i Danmark med forværring i KOL hvert år (F-KOL). Dødeligheden under F-KOL er høj, specielt i de efterfølgende 12 måneder. Den hyppigste benyttede behandling af F-KOL er en 5-dagskur med binyrebarkhormon i moderat-høj dosis. En del patienter får gentagne behandlinger, selvom binyrebarkhormon har vist sig kun at have midlertidige gavnlige effekter og ingen effekt på alvorlige hændelser eller dødelighed. Det har vist sig, at højere akkumuleret dosis prednisolon invaliderer patienter på grund af meget alvorlige

bivirkninger, herunder lungebetændelse, dysreguleret diabetes, knoglebrud som led i knogleskørhed, psykiske symptomer og binyrebarkinsufficiens mv., men omfanget kendes ikke.

Side 9

Nyere forskning har vist, at det formentlig kun er en mindre undergruppe af KOL-patienter, der har gavn af binyrebarkhormonbehandling. Denne gruppe kan identificeres ved hjælp af biomarkøren "eosinofile granulocytter", som i forvejen måles på de fleste patienter ved indlæggelse. Alvorlige bivirkninger kan medføre store omkostninger, både på et personligt og på et samfundsøkonomisk plan. Det er ikke afklaret, om man ved at individ-basere behandling med simple og billige biomarkører i højere grad kan få den gavnlige effekt hos den undergruppe af patienter, der har brug for behandlingen, og undgå bivirkninger uden effekt hos den – formentlige større gruppe – der ikke har nogen gavn af behandlingen.

Ansøgers hensigt med studiet er, ved en lodtrækningsundersøgelse, at afklare, om man kan nedsætte forbruget af binyrebarkhormon (prednisolon) betydeligt uden at forringe behandlingen af patienterne. Endvidere, at afklare om dette kan nedsætte korttids- og langtidsbivirkninger.

Projektets hovedansøger er Jens Ulrik Stæhr Jensen, Gentofte Hospital
Projektet har opnået 2.541.745 kr. i tilskud fra medicinpuljen

12. "Treating Tomorrow's Tuberculosis Today: targeting Latent Tuberculosis Infection in High-incidence Subgroups in a Low-incidence Setting"

Har man tuberkulose, er man smittet med bakterien *mycobacterium tuberculosis*. Man kan være syg af bakterien, dette kaldes aktiv tuberkulose, eller man kan være smittet med bakterien uden at være syg af den, dette kaldes latent tuberkulose. I 5-15 procent af tilfældene af latent tuberkulose vil sygdommen sidenhen blive aktiv og der vil være risiko for, at man kan smitte andre. I lande som Danmark er tuberkulose en sjælden sygdom, som oftest findes i særlige risikogrupper, heriblandt socialt udsatte.

I dette projekt vil ansøger behandle latent tuberkulose hos socialt udsatte med en ny metode, hvor der kun gives behandling én gang om ugen i 12 uger. Normalvis behandles latent tuberkulose med daglig medicin i 3 måneder og som oftest iværksættes behandlingen ikke hos socialt udsatte, fordi man frygter, at de ikke vil gennemføre behandlingen - i stedet tilbydes opfølgning.

Studiet har til formål at vise, at det kan lade sig gøre at behandle latent tuberkulose i denne gruppe. Behandlingen bliver givet direkte af en sygeplejerske eller læge og vil foregå på et værested i byen for at gøre det lettere tilgængeligt. Un-

dervejs tages blodprøver for at kontrollere, om deltagerne tåler behandlingen. Dem, der deltager i studiet vil blive fulgt i et år. Til sidst sammenlignes de, der fik den nye behandling med en gruppe, der er blevet fulgt med opfølgning i stedet for behandling.

Side 10

Projektets hovedansøger er Christian Wejse, Aarhus Universitetshospital
Projektet har opnået 996.000 kr. i tilskud fra medicinpuljen