



NOTAT

10-08-2020
EMN-2020-00030
1374893
Louise Hansen

Oversigt over projekter som har modtaget tilskud fra Regionernes Medicin- og behandlingspulje 2020

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

I dette papir gennemgås de 6 projekter, som styregruppen har valgt at tildele økonomisk støtte fra Medicin- og behandlingspuljen i 2020. Der henvises i øvrigt til puljens kommissorium om, hvad den støtter. Gennemgangen er baseret på en projektbeskrivelse, som ansøgerne har udarbejdet i forbindelse med deres ansøgning til Medicin- og behandlingspuljen.

1. PRO-HIP-QUALITY. Antibiotic prophylaxis in primary total hip arthroplasty - Single dose versus single-day dose A national register-based cluster randomized controlled trail based on national quality databases

End stage hip osteoarthritis (OA) is highly prevalent why total hip arthroplasty (THA) is one of the most frequent surgical procedures. One of the most challenging issues is prevention of infection in THA. The main modifiable factor for prevention is antibiotics. However, there is no consensus on the perioperative dosages. The equipoise is between treatment A) one preoperative dose versus B) pre-operative dose plus 24 hours of additional antibiotics. There are several good reasons for reducing the use of antibiotics but it must not compromising patient safety, i.e., risk of infection and reoperation. We have the possibility to investigate the two treatment options in a non-inferiority study with the main outcome infection in the THA. The study in a national cluster randomized controlled trail based on two year cohorts of app. 20,000 THA'ies in total. The outcomes will mainly be extracted from validated

national databases, which make the study feasible, easy to execute and with the main results within 2½ year from inclusion of the first patient. The project participants are highly competent within the research area and methods. It is expected that the study will change clinical practice not only in Denmark but around the world no matter the result.

Projektets hovedansøger er Søren Overgaard, Ortopædkirurgisk afdeling, Odense Universitetshospital.

Projektet har modtaget 2.073.000 kr. i tilskud fra Medicin- og behandlingspuljen.

2. Hyperprolaktinæmi og kønshormon-suppression hos børn og unge i behandling med antipsykotika

Antipsychotic medications are commonly prescribed to children and adolescents when treating psychiatric conditions such as psychosis, autism, disruptive behavior, ADHD, OCD, and Tourette's syndrome. Treatment with antipsychotic medications may induce raised blood levels of the hormone prolactin, a side effect often named hyperprolactinemia, as a result of blocking the inhibitory effects of dopamine on prolactin-release in the pituitary gland. The effect differs between antipsychotics according to their affinity to the dopamine D2 receptor, but in children and adolescents, most antipsychotics are capable of inducing hyperprolactinemia, which occurs more frequently and more pronounced in children compared to adults (1)(2). It is well known that severe hyperprolactinemia (as seen in patients with pituitary tumors) results in suppression of the hypothalamic-pituitary axis leading to a decrease in gonadotropin-releasing hormone, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and consequently sex hormones in both genders (3)(4). Sex hormones (i.e. testosterone and estradiol) are necessary for normal pubertal development and growth, sexual and mental health, as well as "peak bone mass" which is reached in adolescence and determines the risk of later osteoporosis (5). Hyperprolactinemia due to antipsychotic medication is usually less severe than in patients with pituitary tumors, but it persists during treatment, which may continue for several years or even life-long. At present, evidence on the clinical consequences of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in children and adolescents is scarce (6). As hyperprolactinemia is a frequent finding occurring in up to >90% of patients depending on drug (1), it is a recurrent source of worry in patients as well as clinicians, who struggle to give evidence

based advice. We wish to help fill this gap in the current knowledge by investigating the correlations between serum prolactin and sex hormone suppression in children and adolescents receiving antipsychotic medications.

Projektets hovedansøger er Ulla Schierup Nielsen, Børne og ungdomspsykiatrien, Aalborg Universitetshospital.

Projektet har modtaget 1.328.025 kr. i tilskud fra Medicin- og behandlingspuljen.

3. Effekt af solifenacin, mirabegron eller kombinationsbehandling af solifenacin og mirabegron til behandling af børn med dagurininkontinens forårsaget af overaktiv blære - et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie

Formålet med dette studie er at undersøge 1) effekten og bivirkningsprofilen ved solifenacin, mirabegron og kombinationsbehandling af disse indbyrdes og i forhold til placebo blandt børn og unge med dagurininkontinens (DUI) forårsaget af overaktiv blære (OAB). Desuden at undersøge om 2) kombinationsbehandling er monoterapi overlegen, og 3) om der er bedre effekt og færre bivirkninger ved kombination af præparaterne i lavere dosering i forhold til højdosis monoterapi. DUI er en særdeles hyppig problemstilling blandt børn. Studier har anslået en prævalens fra 2,1 % og helt op til 21,8 % blandt 4,5-16-årige børn og unge (1-4). Prævalensen er faldende med stigende alder, men lidelsen vedbliver hos en betydelig andel ind i voksenlivet (5,6). Den store variation i de rapporterede prævalenser skyldes brug af forskellige diagnostiske kriterier, forskellige aldersgrupper og forskellig etnicitet af forsøgsparticipanterne. Det nyeste danske studie om inkontinens blandt skolebørn dokumenterede, at der er tale om en særdeles hyppig lidelse, idet DUI rapporteredes hos 21,8 % af 5-7-årige og 4,5 % af 11-15-årige med højest prævalens blandt drenge i aldersgruppen 5-7 år og højest prævalens blandt piger i aldersgruppen 11-15 år (1).

Projektets hovedansøger er Søren Hagstrøm, Børne- og Ungeafdelingen, Aalborg Universitetshospital.

Projektet har modtaget 753.808 kr. i tilskud fra Medicin- og behandlingspuljen.

4. Optimeret postoperativ smertebehandling efter minimalt invasiv coloncancer-kirurgi: et randomiseret kontrolleret multicenterstudie

Laparoskopisk (kikkert) kirurgi benyttes i dag ved 80-90 % af de mere end 2.500 elektive operationer for tyktarmskræft, der årligt foretages i Danmark (1). Denne minimalt invasive adgang til bughulen og indførelsen af ERAS, har medført et bedre postoperativt forløb med kortere indlæggelsestid. ERAS er en bred vifte af standardiserede behandlingsregimer. Formålet er en optimeret smertebehandling, samt tidligere mobilisering og tarmfunktion. Det har resulteret i færre komplikationer, kortere indlæggelse og reducerede omkostninger, uden øget risiko for patienten. Multimodal smertebehandling er en vigtig del af ERAS og er afhængig af regionale teknikker til perifer smerteblokade, der medfører et mindre behov postoperativt for opioider som fx Morfin, og dermed færre bivirkninger og komplikationer. Der findes i dag en lang række af ultralydsvejledte nerveblokader, som anvendes til flere tarmkirurgiske procedurer (2). Især TAP-blokke i bugvæggens transversus abdominis muskelplan er den primære smertestillende modalitet på mange afdelinger. Ultralydsvejledt TAP-blok (U-TAP) anlægges i flanken mellem to muskellag. Det er en sikker og billig intervention (3), men kræver brug af ultralydsudstyr og forlænger operationstiden med ca. 20 minutter. Alternativt kan TAP-blok lægges laparoskopisk assisteret (L-TAP) af kirurgen på mindre end 2 minutter. Det lægges fortil i bugmuskulaturen og er mindre afhængigt af specialister og udstyr (4). Litteraturen giver ikke entydigt svar på om U-TAP er bedre L-TAP eller om disse blok er bedre end placebo. Der findes kun to studier som sammenligner L-TAP med U-TAP ved colonkirurgi (5,6). Begge studier var designet med henblik på at påvise, at L-TAP ikke gav en dårligere (non-inferior) smertebehandling end UTAP. L-TAP var ikke inferiort, og det ene studie indikerede, at L-TAP gav en bedre smertedækning end UTAP (6). Da L-TAP er en simpel metode, kunne den blive guldstandard indenfor smertekontrol i laparoskopisk tarmkirurgi, og randomiserede multicenter studier er derfor nødvendige for at undersøge dette.

Projektets hovedansøger er Christopher Blom Salmonsén, Kirurgisk afdeling, Nordsjællands Hospital Hillerød.

Projektet har modtaget 846.000 kr. i tilskud fra Medicin- og behandlingsspuljen.

5. Medicinsk over- og underbehandling af personer med type 2 diabetes: THE INTEN-CT STUDY

Among patients with diabetes, we intend to perform a landmark study to answer the following research question: is it safe to down-grade medical treatment in low-risk diabetics and do high-risk patients benefit of up-grading medical treatment? Cardiovascular risk remains high in patients with type 2 diabetes but unevenly distributed. Our current risk stratification strategies are far from optimal, leading to both under- and over-treatment of patients. In recent years, noninvasive imaging of sub-clinical coronary artery disease by cardiac-CT has improved considerably. This allows for easily accessible estimates of coronary atherosclerosis burden and composition - exceptionally strong imaging biomarkers of future risk of cardiovascular disease. An increasing amount of data suggests that this development may permit better risk stratification in patients with type 2 diabetes. At the same time, the pharmaceutical treatment of type 2 diabetes has changed, with several new and expensive drug classes, each individually documented to lead to reduced risk for cardiovascular events. These new drugs may improve outcome in high-risk patients, but may also be wasteful and only leading to side effects in low-risk patients. In the Inten-CT study, we combine these two pivotal developments. First, we intend to improve risk stratification of patients with type 2 diabetes by use of cardiac-CT. Second, we wish to investigate if down-grading the medical treatment in the low-risk population and potentially up-grading the medical treatment in the high-risk population is beneficial. We intend with this strategy to improve not only cardiovascular outcome among patients with type 2 diabetes, but also their quality of life. The Inten-CT study is an investigator-initiated open-label event driven randomized controlled trial in patients stratified according to screen detected CAC score. We expect inclusion of 7223 patients in 2 years and a mean follow-up period of 5 years. The Inten-CT study is a national project including active representation from all Danish Regions. In addition, the project is based on a close collaboration between several specialties including endocrinologists, cardiologists, and general practitioners. With this study, we hope to challenge current guidelines for primary CVD prevention in asymptomatic patients with T2DM.

Projektets hovedansøger er Axel Cosmus Pyndt Diederichsen, Hjertemedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital.

Projektet har modtaget 587.125 kr. i tilskud fra Medicin- og behandlingspuljen.

6. Danish non-inferiority study of ocrelizumab and rituximab in MS (DANORMS): A randomized study comparing the efficacy of ocrelizumab and rituximab in active multiple sclerosis

Multipel sclerose (MS) er en kronisk, autoimmun sygdom, hvor hjerne og rygmarv rammes af betændelse. Flere immundæmpende behandlinger er godkendt til MS, herunder ocrelizumab, en af de mest effektive MS-behandlinger. Ocrelizumab er et monoklonalt antistof der genkender molekylet CD20, som sidder på overfladen af en mindre del af de hvide blodlegemer (B og T celler), og medfører at cellerne dør (CD20-depleterende). Rituximab er et velkendt CD20-depleterende præparat anvendt gennem mange år til behandling af andre sygdomme. Rituximab er ikke godkendt til MS, men flere studier har vist en effekt og bivirkningsprofil der er sammenlignelig med ocrelizumab. Efter at flere rituximab præparater er blevet godkendte er prisen faldet til et niveau markant lavere end godkendte MS-behandlinger. Studiets formål er at undersøge om rituximab er lige så effektivt (non-inferior) og sikkert som ocrelizumab. Dette vil blive undersøgt i nationalt studie hvor 594 patienter med MS behandles med rituximab eller ocrelizumab i et 2:1 lodtræknings-forsøg. Effektivitet og sikkerhed bestemmes med en række undersøgelser (kliniske, MR-scanning og blodprøver). Studiet vil give vigtig viden om hvorvidt rituximab er lige så effektiv og sikker som ocrelizumab, og vil således kunne bidrage til godkendelse af rituximab behandling af MS. Herudover vil studiet give indsigt i hvilke patienter der kan forvente god effekt og sikkerhed under CD20-depleterende behandling.

Projektets hovedansøger er Jeppe Romme Christensen, Neurologisk afdeling, Rigshospitalet.

Projektet har modtaget 14.412.042 kr. i tilskud fra Medicin- og behandlingspuljen.