

Sema-RTx studiet

Deltagerinformation om deltagelse i et videnskabeligt forsøg

Dansk titel: Sikkerhed og effekt af tablet semaglutid til højt blodsukker efter nyretransplantation

Engelsk titel: Safety and efficacy of oral semaglutide in hyperglycaemic patients after renal transplantation

Vi henvender os til dig, fordi du er nyretransplanteret og derfor vil vi spørge dig, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, som er startet og udføres af læger og sygeplejerskerne på nyreafdelingerne Rigshospitalet, Århus Hospital og Odense Hospital.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi laver forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt. Du er også altid velkommen til at kontakte os, hvis du skulle have spørgsmål, inden du beslutter dig.

Baggrund og formål med studiet

Efter nyretransplantation udvikler cirka 20 % til 30 % diabetes. Årsagen er ofte den immundæmpende behandling som ledsager transplantation. Nuværende guidelines anbefaler at diabetes behandles med livsstilsændringer, tablet-behandling og insulin. Livsstilsændringer er sjældent en reel mulighed kort efter transplantation og tablet-behandling er begrænset til to tabletmuligheder (DPP-4-hæmmere og sulfonylurinstoffer), som begge har begrænset effekt på blodsukkeret. Insulin-indsprøjtninger er derfor den primære behandling. Insulin virker ved at trække sukker ind i cellerne og kan medføre vægtøgning samt lavt blodsukker, som kan være yderst alvorligt. Semaglutid er et nyt antidiabetisk præparat, som ikke tidligere er testet hos nyretransplanterede. Semaglutid er dog grundigt testet hos personer med diabetes med kronisk nyresvigt stadie 1 til 4. Hos denne patientgruppe har semaglutid en kraftig blodsukker-sænkende effekt uden risiko for lavt blodsukker og sænker vægten hos mange. Semaglutid påvirkes ikke af variationer i nyrefunktion og vi forventer at behandlingen er sikker og effektiv.

Det primære formål med denne undersøgelse er at fastslå, om tablet semaglutid (Rybelsus), som et supplement til standardbehandling, forbedrer blodsukkeret hos nyretransplanterede personer med diabetes efter transplantation. Andre formål er at evaluere sikkerheden af semaglutid-behandling ved at følge nyrefunktionen, blodtryk, puls, brug af insulin og immunsuppression samt forekomsten af lavt blodsukker.

Nye lægemidler hos nyretransplanterede kræver at sikkerheden undersøges grundigt. Særlig symptomer fra mave-tarm-systemet forekommer ved brug af semaglutid som kan medføre risiko for dehydrering, og ændret optag af immunsuppressive lægemidler. I løbet af studiet følger vi meget tæt nyrefunktion og optaget af den immunsuppressive behandling for sikre sikkerhed og minimere risikoen for bivirkninger.

Nytte ved forsøget

Vi forventer at semaglutid effektivt vil sænke blodsukkeret hos nyretransplanterede personer og reducere vægten, brug af insulin og forekomsten af lavt blodsukker. Formentlig vil mange kunne undvære insulin-injektion, som er forbundet med ubehag, og nøjes alene med semaglutid. Vi forventer at nyrefunktionen og behov for immunsuppression vil være upåvirket hos semaglutid-behandlede personer sammenholdt med den placebo-behandlede kontrolgruppe. For at overvåge blodsukkeret benytter vi kontinuerlig glukosemonitorering, som er en ny teknologi der meget præcist måler det gennemsnitlige blodsukker og forekomsten af lavt blodsukker.

Hvis undersøgelsen viser at semaglutid er sikkert og effektivt, kan dette lægemiddel forventeligt tages i brug nationalt og internationalt. Semaglutid har markant forbedret diabetes-behandlingen i den generelle befolkning og vil for nyretransplanterede personer potentielt være et betydeligt kvalitetsløft i den aktuelle behandling.

Hvem kan deltage i forsøget?

Der skal indgå 104 deltagere med diagnosen "højt blodsukker efter nyretransplantation" som svarer til en type 2-diabetes tilstand. For at kunne indgå i studiet skal du 10-15 dage efter transplantation have et faste-blodsukker på 7 eller derover. Hvis dit faste-blodsukker ligger mellem 5.1-6.9 laves en sukkerbelastningstest (oral glukose tolerance test) hvor du drikker en sukkerholdig drik og får målt blodsukkeret to timer efter. Da den immundæmpende behandling ændrer sig meget de første 10 dage efter transplantationen, kan det være

Sema-RTx studiet

svært at foretage diagnosen og vi anbefaler derfor at alle screenes på dag 10-15 efter transplantation for diabetes.

Plan for forsøget

Din deltagelse i forsøget varer i alt i 14 uger, hvor du vil blive bedt om at komme til 13 besøg i ambulatoriet (se de blå felter i skemaet på næste side). Disse vil blive kombineret med allerede planlagte besøg i nyreambulatoriet og burde således ikke give anledning til ekstra besøg. Hvis du indgår i forsøget og har diabetes vil du parallelt følges af en diabeteslæge der sikrer optimal behandling. Kontakten til diabeteslægen vil foregå telefonisk.

Forsøget er et blindet randomiseret forsøg. Det betyder, at du enten får semaglutid plus standardbehandling (insulin) eller placebo (uvirksomt stof) plus standardbehandling (insulin). Hvilken gruppe du kommer i, vil blive bestemt efter tilfældig tildeling (ved lodtrækning), og hverken du eller forsøgspersonalet ved hvilken gruppe du tilhører før efter endt forsøg. Begge grupper følger samme besøgsplan

Besøg 1 - informationssamtale

Ved det første møde vil en person fra studiet kontakte dig i sengeafdelingen eller i ambulatoriet og vil udlevere deltagerinformation, samt give en kort introduktion til studiet. Hvis du efter at have læst deltagerinformationen ønsker at gå videre vil der blive aftalt en informationssamtale hvor forsøgspersonalet gennemgår deltagerinformationen og besvarer eventuelle spørgsmål. Informationssamtalen skal gennemføres 2 til 9 efter transplantation og med mulighed for bisidder samt betænkningstid.

Besøg 2 - screening for diabetes og lodtrækning.

Hvis du ønsker at medvirke til screening, findes en ambulant tid 10 til 15 dage efter transplantation hvor du screenes for diabetes ved måling af et fastebloodsukker (blodprøve i armen). I enkelte tilfælde anbefales en sukkerbelastningstest som er en mere præcis test for diabetes. Hvis du har diabetes og ønsker studiedeltagelse vil et computersystem trække lod om du skal modtage semaglutid- eller placebo-behandling.

Besøg 3 – opstart i behandling

Hvis der konstateres diabetes, startes standardbehandling med det samme og selve forsøgsmedicinen startes den efterfølgende dag. Vi vil registrere din aktuelle medicin, tage blodprøver og påsætte en kontinuerlig blodsuktermåler. Blodsuktermåleren sidder på huden i 10-14 dage. Blodsuktermåleren tåler vand og giver ingen begrænsninger i den daglige aktivitet. Vi vil desuden bede om du udfylder et spørgeskema om mavetarmsystemet og afleverer en urinprøve

Besøg 4 til 11

Du vil blive fuldt tæt af nyrelæger og diabeteslæger, som vil monitorer blodsukkeret, nyrefunktionen og øvrige blodprøver. Vi vil bede om at du hjemme måler blodsukker på fingeren morgen og aften, samt registrerer hvis du får lavt blodsukker. Disse oplysninger bruger diabeteslægen til at regulere din medicin. Vi forventer at dosis af semaglutid kan øges fra uge 5 og 9.

Afsluttende Besøg 12:

Efter i alt 14 ugers behandling skal du komme til det sidste og afsluttende besøg i ambulatoriet. Du vil få kontrolleret din vægt, blodtryk og puls, samt få taget blodprøver. Du vil igen blive bedt om at udfylde et spørgeskema om mavetarmsystemet. Hvis du fortsat har behov for diabetes-behandling, vil du blive justeret i behandlingen.

Besøg 13 – opfølgende besøg

Fire til seks uger efter at studiet er afsluttet laves et opfølgende besøg hvor der tages blodprøver og studiet snakkes igennem.

Forsøgsmedicin

Vi udleverer alt forsøgsmedicin og følger tæt for bivirkninger. Forsøgsmedicinen skal tages 30 min før din øvrige morgenmedicin og på tom mave, som sikrer optaget over mavetarmkanalen.

Sema-RTx studiet

Semaglutid-gruppen	Tablet semaglutid plus standard-behandling			
			7 mg	14 mg
		3 mg		
		Uge 1–4	Uge 5–8	Uge 9–14

Bivirkninger

Semaglutid kan give dig bivirkninger. Hvis du oplever bivirkninger, er det vigtigt, at du rapporterer dem til forsøgspersonalet.

Selve stoffet virker ved at øge insulinfrigivelsen og nedsætte appetitten. Det betyder at de primære bivirkninger er relaterede til mavearmsystemet og kan være diarre, kvalme og vægttab. Hos mange vil kvalme og diarre aftage efter en kort behandlingsperiode. Semaglutid kan, i kombination med insulin, give lavt blodsukker og det er vigtigt dette nævnes i samtalerne med diabeteslægen.

Meget almindelig (forekommer hos 10% eller flere)

- Lavt blodsukker (Hypoglykæmi), når det bruges sammen med insulin eller sulfonylurinstof (defineret som blodsukker under 3 mM)
- Kvalme
- Diarré

Almindelig (forekommer hos 1% eller flere, men hos færre end 10%)

- Lavt blodsukker (Hypoglykæmi), når det bruges sammen med andre orale antidiabetika (defineret som blodsukker under 3 mM)
- Nedsat appetit
- Komplikationer til diabetisk øjensygdom (Dette omfatter behov for laserbehandling af øjet, behandling med lægemidler inde i øjet, blødninger i øjet eller diabetes-relateret blindhed (sjældent)).
- Opkastning
- Mavesmerter
- Abdominal udspilning
- Forstoppelse
- Ubehag i øvre del af maven (Dyspepsi)
- Betændelse i mavesækken (Gastritis)
- Opløb af mavesyre og halsbrænd (Gastroøsofageal refluks sygdom)
- Luft i maven
- Træthed
- Øget bugspytkirtelenzymer målt i blodet (Øget lipase)
- Øget bugspytkirtelenzymer målt i blodet (Øget amylase)

Ikke almindelig (forekommer hos 0,1% eller flere, men hos færre end 1%)

- Overfølsomhed (såsom udslæt og nældefeber)
- Øget puls
- Bøvse (Eruktion)
- Galdesten (Kolelithiasis)
- Vægten faldt

Sjældent (forekommer hos 0,01% eller flere, men hos færre end 0,1%)

- Anafylaktisk reaktion (det vil sige akut allergisk reaktion med tab af blodtryk)
- Akut bugspytkirtelbetændelse (akut pancreatitis)

Sema-RTx studiet

Det er set, at lever-tal og bugspytkirtel-tal hos nogle patienter kan påvirkes. Medicin stoppes hvis lever-tal og bugspytkirtel-tal ændres over nogle definerede grænser. Derfor holdes der særligt øje med dette i de blodprøver, som vi tager under forsøget.

Udover de ovenfor nævnte bivirkninger kan man ikke udelukke uforudsete bivirkninger under forsøget. Såfremt der mod forventning skulle opstå uforudsete, svære bivirkninger, vil du blive informeret, og forsøget blive afbrudt.

Risici, komplikationer og ulemper

Hvis der opstår svær kvalme eller opkastninger som følge af semaglutid-behandling vil der være risiko for dehydrering og du bør søge læge med henblik på om væskemangel har påvirket nyrefunktionen.

Afstødning af den transplanterede nyre kan ikke udelukkes i relation til behandling med semaglutid, men mindre studier med semaglutid eller tilsvarende præparater har ikke rejst mistanke om øget forekomst af afstødning. Din nyrefunktion og optag af immundæmpende medicin vil blive fulgt meget tæt i løbet af studiet og gennemgået af en speciallæge i nyremedicin.

Blodprøvetagning og påsætning af blodsuktermåler på huden kan medføre en kortvarig smerte og risiko for et blå mærke. Herudover er der ingen risiko for komplikationer i relation til blodprøvetagning.

Hvis du modtager en af de to blodfortyndende behandlinger, Marevan eller Marcoumar, er der risiko for semaglutid behandlingen kan påvirke effekten af disse præparater. Til monitorering af behandlingseffekten af Marevan eller Marcoumar benyttes blodprøven INR (Internationale Normaliseret Ratio). Denne blodprøve giver et mål for hvor blodfortyndet du er og vil tillade os at justere hvor meget Marevan eller Marcoumar du skal have under behandling med semaglutid eller placebo. INR skal, afhængigt af din indikation for marevan eller marcoumar, ligge i et bestemt interval. Hvis INR er for høj, skal dosis reduceres og hvis den er for lav, skal dosis øges. Den forsøgsansvarlig læge vil gennemgå medicinen og indlægge ugentlige kontroller af INR for sikre du er velbehandlet på Marevan eller Marcoumar.

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi vil derfor bede dig fortælle os, hvis du oplever problemer med dit helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager risici, som vi ikke allerede har fortalt dig om, vil du naturligvis blive orienteret med det samme, og du vil blive bedt om at tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Du kan ikke deltage i forsøget, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din deltagelse i forsøget kan til enhver tid afbrydes, hvis du selv ønsker det, eller hvis forsøgslægen skønner, det er bedst for dig.

I sjældne tilfælde kan det blive nødvendigt at afbryde forsøget. Hvis dette sker, vil forsøgslægen forklare dig hvorfor og besvare dine spørgsmål. Vi vil sikre at du fortsat har kontakt til en diabeteslæge og nyrelæge med henblik på fremadrettet kontrol og afbrydelse vil derfor ikke have betydning for din behandling.

Biologisk materiale og oprettelse af biobank

Under forsøget vil vi gemme blodprøver i en forskningsbiobank til bestemmelse af semaglutid, insulin og c-peptid i blodet (skal tages fastende). Prøverne vil blive analyseret efter studies afslutning og opbevares i op til 2 år herefter. Der tages 24 ml blod til biobank i alt fire gange. Formålet med at måle semaglutid er at undersøge om lægemiddelkoncentration i blodet varierer afhængigt af nyrefunktion. Måling af insulin og c-peptid vil give mulighed for at estimere insulinfølsomheden.

Blodprøver til biobank opbevares i første omgang på din egen nyreafdeling i på Rigshospitalet, Århus Universitets Hospital eller Odense Universitets Hospital. Ved afslutning af studiet overføres prøverne til Rigshospitalet til samlet analyse. Efter analyse eller senest to år efter studiets afslutning bliver biobank prøverne destrueret.

Derudover vil der blive taget en række rutineblodprøver (udtages 14ml blod per gang), som en del af din ambulante kontrol, hvilke vil indgå i studiet. I tillæg til standard blodprøver måles der kolesteroltal fire gange (udtages 14 ml blod per gang) i løbet af studieperioden.

Oplysninger om økonomiske forhold

Sema-RTx studiet

Ideen og initiativet til projektet er taget af Overlæge Mads Hornum, Nefrologisk Afdeling, Rigshospitalet og data ejes af Region Hovedstaden. Overlæge Mads Hornum er sponsor for forsøget, der støttes økonomisk med en donation fra Region Hovedstaden med 600.000 kr. (dækker arbejds løn), 35.000 kr. fra Nyreforeningen (dækker måleudstyr), 1.500.000 kr. fra Augustinus Fonden (dækker løn, apparatur, blodprøveanalyse) og 2.400.000 kr. fra Novo Nordisk (dækker løn, apparatur, blodprøveanalyse og medicin). Pengene udbetales til en Forskningskonto på Rigshospitalet der er underlagt offentlig revision. De øvrige deltagende afdelingers udgifter dækkes derfra. Der er ingen økonomisk gevinst for de forsøgsansvarlige eller deres personale i forbindelse med forsøget.

Du vil under forsøgsperioden modtage gratis forsøgsmedicin og vil derfor ikke have nogen udgifter i forbindelse med forsøget. Forsøgsdeltagere modtager ikke honorar for deltagelse, men vi kan efter aftale refundere udgifter i forbindelse med transport som ikke er beskattet.

Registrering af oplysninger og tavshedspligt

De forsøgsansvarlige og deres personale der deltager i undersøgelsen, vil have adgang til personlige oplysninger og undersøgelsesresultater i din elektroniske patientjournal. Særligt bemyndigede personer fra Lægemiddelstyrelsen, de etiske komiteer, sponsor samt monitorer fra GCP-enhederne kan i forbindelse med kontrol og inspektion af undersøgelsen også få adgang til alle dine journaloplysninger dog under forudsætning af, at oplysningerne behandles fortroligt og er omfattet af tavshedspligt.

Oplysninger om dit helbred, medicin og undersøgelsesresultater i forbindelse med forsøget vil blive indsamlet og opbevaret i kodet form. Såfremt du ønsker aktindsigt i forsøgsprotokollen eller oplysninger om dine egne data og fortolkningen heraf, vil dette blive givet af den projektansvarlige læge. Den enkeltes ret til ikke at kende egne undersøgelsesresultater vil blive respekteret.

Data vil blive indsamlet og behandlet i overensstemmelse med den generelle databeskyttelsesforordning (EU) 2016/679 og national databeskyttelseslovgivning, der implementerer forordningen (EU) 2016/679 (GDPR) og dansk databeskyttelseslov.

Adgang til forsøgsresultater

Både positive, negative eller inkonklusive resultater vil blive offentliggjort i et internationalt videnskabeligt tidsskrift og gøres tilgængelige for offentligheden på www.clinicaltrials.gov. Resultaterne af det kliniske forsøg og et resumé præsenteret i vendinger, der er forståelige for en lægmand, vil blive gjort tilgængelige i EU-databasen (CTIS).

Tidsplan

Det forventes, at sidste patient inkluderes og forsøget afsluttes i løbet af 2026 samt at data er gjort op i foråret 2027. Herefter kan du få oplyst, hvad resultaterne kommer til at betyde for dig og din behandling fremover.

Forsikring og erstatning

Erstatningsordningen dækker alle forsøgspersoner, der påføres en skade ved et sundhedsvidenskabeligt forsøg i Danmark. Nærmere beskrivelse kan findes hjemmesiden: <https://patienterstatningen.dk/kan-du-faa-erstatning/hvem-er-daekket>. Der ydes erstatning for fysisk eller psykisk skade i forbindelse med forsøget. Erstatningen omfatter økonomisk tab og godtgørelse for svie og smerte eller varigt mén.

Før du beslutter dig

Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål, du har om forsøget. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller bekendt med til samtalen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig underskrive en samtykkeerklæring. Du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen. Hvis du ikke ønsker at deltage og du er diagnosticeret med diabetes vil du blive fulgt i henhold til afdelingens vanlige retningslinjer for diabetes-monitorering og behandling.

Det er frivilligt at deltage i forsøget, og du kan når som helst og uden grund trække dit samtykke tilbage. Tilbagekaldelse af samtykke vil ikke påvirke resultaterne af de allerede udførte aktiviteter og registreret data. Tilbagekaldelse af samtykke medfører udelukkende at ny data ikke indsamles. Tilbagetrækning af samtykke vil ej heller få betydning for din videre behandling i nefrologisk ambulatorium.

Sema-RTx studiet

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig om også at læse det vedlagte materiale ”Dine rettigheder som forsøgsperson i forsøg med medicin”. Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte:

Forsøgssygeplejerske

Forsøgslæge

Navn

Navn

Adresse

Adresse

Telefonnr.

Telefonnr.

e-mail

e-mail

Tak fordi du læste denne deltagerinformation, og fordi du vil overveje at deltage i forsøget

Med venlig hilsen

/underskrift

Samtykkeerklæring

Forskningsprojektets titel: Sikkerhed og effekt af tablet semaglutid til højt blodsukker efter nyretransplantation

Erklæring fra forsøgspersonen: Jeg har fået skriftlig og mundtlig information, og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage. Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Sema-RTx studiet

Jeg giver samtykke til at deltage i forskningsprojektet og til, at mit biologiske materiale udtages med henblik på opbevaring i en forskningsbiobank. Jeg har fået en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet til eget brug.

Ønsker De at blive informeret hvis der i løbet af studieperioden fremkommer væsentlige helbredsoplysninger om Dem?:

Ja ____ (sæt x) Nej ____ (sæt x)

Ønsker De at blive informeret om forskningsprojektets resultat samt eventuelle konsekvenser for Dem?:

Ja ____ (sæt x) Nej ____ (sæt x)

Forsøgspersonens navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Erklæring fra den informerende læge:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Forsøgsansvarliges navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Sema-RTx studiet

Procedure	Information	Screening og lodtrækning	Studieperiode									Studieafslutning	Opfølgende besøg
Besøgsnummer	Besøg 1	Besøg 2	Besøg 3 (Baseline)	Besøg 4	Besøg 5	Besøg 6	Besøg 7	Besøg 8	Besøg 9	Besøg 10	Besøg 11	Besøg 12	Besøg 13
Studieuger			1	2	3	4	5	7	9	12	13	14	18
Dag	(2–9 dage efter transplantation)	(10–15 dage efter transplantation)	1	8	15	22	29	43	57	78	85	92	120
Besøgsvindue			+2 dage	± 4 dage	± 4 dage	± 4 dage	± 4 dage	± 4 dage	± 4 dage	± 4 dage	± 4 dage	± 4 dage	+14 dage
Samtykke	x												
Ind- og eksklusionskriterier		x											
Lodtrækning		x											
Basisoplysning (medicinsk historie, vægt mv)		x											
Puls og blodtryk		x					x		x			x	
Højde og vægt		x					x		x			x	
Undersøgelse		x											
Graviditetstest (hvis relevant)		x											
Screening for diabetes		x											
Blodprøver			✖	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biobank prøver			x				x		x			x	
Kolesteroltal			x				x		x			x	
Urin albumin-kreatinin ratio (lille urinprøve)			x				x		x			x	
Spørgeskema om mavetarm-systemet			x				x		x			x	
Påsætning af blodsukkermåler			x				x		x		X	x	
Udlevering af medicin			x				x		x				
Justering i forsøgsmedicin							x		x			x	
Vurdering af nyrefunktion og bivirkninger (nyrelæge)				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vurdering af blodsukker og justering i diabetesmedicin (diabeteslæge)		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	