

**Behandling av
post-transplantasjonsdiabetes mellitus hos
nyretransplanterte pasienter**

*Interimanalyse av sikkerhet og effekt ved bruk av
empagliflozin (EMPA-RenalTx studien)*

Laavanyaah Rajakumar



Masteroppgave i klinisk farmasi
Master i farmasi
45 studiepoeng

Farmasøytisk Institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2018

Behandling av
post-transplantasjonsdiabetes mellitus hos
nyretransplanterte pasienter

*Interimanalyse av sikkerhet og effekt ved bruk av
empagliflozin (EMPA-RenalTx studien)*

Laavanyaah Rajakumar

Masteroppgave i klinisk farmasi
Farmasøytisk Institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

Veiledere:

Anders Åsberg, professor dr. scient
Thea Anine Strøm Halden, MSc.Pharm, post doc
Trond Jenssen, overlege professor dr. med
Anders Hartmann, overlege professor dr. med

Utført ved
Nyrefysiologisk Laboratorium
Avdeling for transplantasjonsmedisin
Rikshospitalet
Oslo

© Forfatter

2018

Behandling av post-transplantasjonsdiabetes mellitus hos nyretransplanterte pasienter
Interimanalyse av sikkerhet og effekt ved bruk av empagliflozin (EMPA-RenalTx studien)

Forfatter: Laavanyaah Rajakumar

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Introduksjon

Utvikling av post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM) hos nyretransplanterte pasienter er en alvorlig komplikasjon assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og tidlig død. I Norge utvikler 10 – 13 % av nyretransplanterte pasienter PTDM i løpet av de første ti ukene etter transplantasjon. Forebygging og behandling av PTDM er derfor viktig for å bedre langtidsutsiktene til denne pasientgruppen. Natrium glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere har vist å redusere både kardiovaskulær og total dødelighet i tillegg til å gi nyrebeskyttende effekt hos ikke-transplanterte pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom. Hensikten med denne oppgaven var å undersøke om empagliflozin sikkert og effektivt bedrer glukosemetabolismen hos nyretransplanterte pasienter med PTDM undersøkt ved en interimanalyse av EMPA-RenalTx studien.

Materiale og metode

EMPA-RenalTx studien er en pågående utprøver-initiert, placebo-kontrollert, dobbelt-blindet, randomisert studie. Totalt 50 nyretransplanterte pasienter diagnostisert med PTDM i henhold til WHO definisjonen (fastende glukose $\geq 7,0$ mmol/L og/eller 2-timersglukose $\geq 11,1$ mmol/L) og med stabil nyrefunksjon inkluderes > 1 år etter transplantasjon. De inkluderte pasientene randomiseres 1:1 til enten empagliflozin 10 mg eller placebo en gang daglig, i tillegg til eventuelt andre antidiabetiske legemidler, i 24 uker. Pasienter med estimert GFR < 30 mL/min/1,73m² ekskluderes. Det primære endepunktet i studien er endring i gjennomsnittsglukose (målt med kontinuerlig glukosemonitorering over 3 døgn, iProTM2) fra baseline til uke 24 sammenlignet med placebo. De sekundære endepunktene er endring i HbA1c, fastende plasmaglukose (FPG) og plasmainsulin, insulinsekresjonsindeks, kroppsvekt, BMI, midje/hofte-ratio, blodtrykk, karstivhet, visceralt fett og urinsyre. Sikkerheten kontrolleres ved glukosemonitorering, urinprøver og blodprøver (inkludert blodkonsentrasjoner av immunsuppressiva). Denne interimanalysen omfatter totalt 40 av pasientene inkludert i EMPA-RenalTx studien. Disse pasientene ble fordelt i gruppe A og gruppe B av en person uten tilknytning til studien, og identiteten til gruppene var ukjent, også for masterstudenten.

Resultater

I denne interimanalysen ble det, ut ifra resultatene, antatt at gruppe A fikk empagliflozin og gruppe B fikk placebo. Hovedfunnet i denne interimanalysen var at empagliflozin bedret glukosemetabolisme signifikant sammenlignet med placebo etter 24 ukers behandling. Gjennomsnittsglukose ble ikke signifikant redusert, men det ble observert signifikant reduksjon i både HbA1c (6,5 prosentpoeng, p-verdi = 0,0013) og FPG (18,9 prosentpoeng, p-verdi = 0,014) etter 24 uker. Andre funn var signifikant reduksjon i kroppsvekt og BMI. I tillegg har empagliflozin vist å redusere urinsyre. Under studieperioden var det kun 2 pasienter som opplevde bivirkninger (UVI, soppinfeksjon og hevelse i ansiktet), og det ble observert moderat hypoglykemi hos 7 pasienter.

Konklusjon

EMPA-RenalTx studien er den første studien som undersøker effekt og sikkerhet av empagliflozin hos nyretransplanterte pasienter med PTDM. Denne interimanalysen har vist at empagliflozin kan være et godt behandlingsalternativ hos denne pasientgruppen. Det er imidlertid sluttresultater fra EMPA-RenalTx studien som kan konkludere om hvorvidt empagliflozin eventuelt kan brukes hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.

Forord

Året på Nyrefysiologisk Laboratorium, OUS Rikshospitalet, har vært fantastisk og spennende, hvor jeg har lært masse nytt og fått gode minner for livet. Jeg vil takke alle som har hjulpet og støttet meg og bidratt med masteroppgaven. En ekstra stor takk til:

MSc.Pharm, post doc Thea Anine Strøm Halden for at du tok meg godt imot. Du brukte tid for å veilede meg gjennom dette året og var alltid tilgjengelig da jeg trengte hjelp eller hadde spørsmål. Takk for alle lærerike dager og fine samtaler på laben.

Professor dr. scient Anders Åsberg for at du alltid var tilgjengelig og for veiledning og hjelp under skriveprosessen.

Overlege professor dr. med Trond Jenssen for all hjelp med inkludering av pasienter til studien og under studievisittene og for all hjelp under skriveprosessen.

Overlege dr. med Karsten Midtvedt for all hjelp med inkludering av pasienter til studien og for all hjelp under studievisittene.

MSc.Pharm, post doc Elisabet Størset for all hjelp med R.

Sykepleierne Sebastian Müller og Helga G. Sørhøy, samt bioingeniøren Hanne R. Moldskred for fantastiske dager på laben og for all hjelp under studiedagene. Takk for de koselige lunsjene vi hadde sammen og takk for fine samtaler.

Alle pasientene som deltok og gjorde studien mulig.

Mine medstudenter på Gydas vei som gjorde skriveprosessen enklere, og Iram for veiledning, støtte og gode masterdiskusjoner. Takk til gode venner som har støttet meg gjennom hele året, spesielt Lambert-gjengen for motivasjonen i sluttspurten av skriveprosessen. En spesiell takk til Saraingiy for korrekturlesing av oppgaven.

Til slutt vil jeg takke mamma og pappa for at dere alltid stiller opp for meg, støtter meg og motiverer meg. Dette ville ikke vært mulig uten dere.

Oslo, mai 2018

Laavanyaah Rajakumar

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	V
Forord.....	VII
Forkortelser	XIV
1 Introduksjon	1
1.1 Nyreerstattende behandling.....	1
1.1.1 Nyretransplantasjon	2
1.2 Legemiddelbehandling etter nyretransplantasjon.....	2
1.2.1 Diabetogene effekter av immunsuppressive legemidler	4
1.3 Post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM)	5
1.3.1 Definisjon og diagnose	5
1.3.2 Insidens og prevalens	7
1.3.3 Patofysiologi	7
1.3.4 Risikofaktorer	8
1.3.6 Forebygging og behandling av PTDM.....	10
1.4 Glukoseomsetning i nyrene.....	16
1.5 Empagliflozin (Jardiance[®]).....	16
1.5.1 Pleiotrope effekter.....	17
1.5.2 Bruk av empagliflozin ved redusert nyrefunksjon	18
1.6 Relevante biomarkører og andre undersøkelser	19
1.6.1 Gjennomsnittsglukose	19
1.6.2 Glukose, Insulin og C-peptid	20
1.6.3 BMI	20
1.6.4 Midje/hofte-ratio	20
1.6.5 Estimert glomerulær filtrasjonsrate.....	20
1.6.6 Måling av karstivhet.....	20
1.6.7 Måling av visceralt fett.....	21
1.7 Hensikten med oppgaven	21
2 Materiale og metode.....	22
2.1 Studiedesign	22
2.2 Studiedeltakere	22

Inklusjonskriterier	23
Eksklusjonskriterier	24
2.3 Primært og sekundære endepunkt	24
Primært endepunkt	24
Sekundære endepunkter	24
2.4 Undersøkelsesdagene	24
2.4.1 Baseline og avsluttende kontroll	26
2.4.2 Sikkerhetskontroll i uke 8 og 16.....	26
2.5 Kontinuerlig glukosemonitorering (CGM).....	27
2.6 Oral glukosetoleranse test (OGTT)	28
2.7 Prøvetaking	28
2.7.1 Blod	28
2.7.2 Urin.....	29
2.7.3 Blodtrykk.....	30
2.7.4 Kroppsmasseindeks og midje/hofte ratio	30
2.8 Karstivhetsmåling	30
2.9 Måling av visceralt fett.....	31
2.10 Demografiske data.....	31
2.11 Beregninger	31
2.11.1 Gjennomsnittsglukose	31
2.11.2 Kroppsmasseindeks (BMI).....	31
2.11.3 Midje/hofte-ratio	32
2.11.4 Nyrefunksjon.....	32
2.11.5 Insulinsekresjon justert for nyrefunksjon og høye glukosekonsentrasjoner	32
2.11.6 Betacellefunksjon og insulinresistens	32
2.12 Adherence.....	33
2.13 Sikkerhet	33
2.14 Statistikk	33
2.14.1 Antall pasienter.....	34
2.14.2 Statistisk analysemetode.....	34
3 Resultater	35
3.1 Pasientkarakteristika	35
3.2 Immunsuppressiv behandling	38

3.3 Effekt	39
3.3.1 Gjennomsnittsglukose	40
3.3.2 HbA1c, FPG og FPI	41
3.3.3 Blodtrykk	41
3.3.4 Kroppsvekt, BMI og midje/hofte-ratio	42
3.3.5 Karstivhet	44
3.3.6 Visceralt fett	44
3.3.7 Insulinsekresjon	44
3.4 Sikkerhet	45
3.4.1 Bivirkninger	45
3.4.2 Hypoglykemi	45
3.4.3 Nyrefunksjon	45
3.4.4 Immunsuppressiv behandling	46
3.4.5 Blodparametere	46
3.4.6 Urinsyre	47
3.4.7 Urinparametere	47
3.5 Adherence	47
4 Diskusjon	48
4.1 Effekt	48
4.1.1 Gjennomsnittsglukose	48
4.1.2 HbA1c og FPG	49
4.1.3 Blodtrykk	52
4.1.4 Kroppsvekt, BMI og midje/hofte-ratio	53
4.1.5 Karstivhet	53
4.1.6 Visceralt fett	54
4.1.7 Insulinsekresjonsindeks	54
4.2 Sikkerhet	54
4.2.1 Bivirkninger	54
4.2.2 Hypoglykemi	55
4.2.3 Nyrefunksjon	55
4.2.4 Immunsuppressiv behandling	56
4.2.5 Blodparametere	56
4.2.6 Urinsyre	57

4.2.7 Urinparametere	58
4.3 Adherence.....	58
4.4 Fordeler og ulemper	58
4.5 Veien videre i studien	59
5 Konklusjon	60
Litteraturliste.....	61
Appendiks 1: Regional Etisk Komite	77
Appendiks 1a: Godkjennelse fra Regional Etisk Komite	77
Appendiks 1b: Svar på søknad om amendment.....	80
Appendiks 2: Godkjennelse fra Statens Legemiddelverk	82
Appendiks 3: Pasientinformasjon og samtykkeerklæring	84
Appendiks 4: iProTM2-loggark	88
Appendiks 5: Case Report Forms.....	89
Appendiks 6: Individuelle data fra interimanalysen (EMPA-RenalTx).....	108
Appendiks 6a: Oversikt over døgndose av immunsuppressive legemidler hos hver enkelt pasient i studien, oppgitt som mg/døgn.....	108
Appendiks 6b: Oversikt over blodkonsentrasjon av immunsuppressive legemidler hos hver enkelt pasient under studien, oppgitt som µg/L.....	110
Appendiks 6c: Oversikt over gjennomsnittsglukose målt med kontinuerlig glukosemonitorering i 3 døgn, oppgitt som mmol/L	113
Appendiks 6d: Oversikt over konsentrasjon av fastende plasmaglukose (FPG), fastende plasmainsulin (FPI) og glykert hemoglobin (HbA1c) hos hver enkelt pasient under studien	115
Appendiks 6e: Oversikt over blodtrykksmålinger og puls hos hver enkelt pasient under studien, oppgitt som mmHg (blodtrykk).....	117
Appendiks 6f: Oversikt over resultater fra karstivhetsmålingen (PWV) hos hver enkelt pasient i studien, oppgitt som m/s.....	119
Appendiks 6g: Oversikt over estimert visceralt fett, totalt kroppsfett og prosent visceralt fett av totalt kroppsfett hos hver enkelt pasient i studien	121
Appendiks 6h: Oversikt over estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) og konsentrasjon av cystatin C og kreatinin hos hver enkelt pasient i studien	123

Appendiks 7: Resultater fra interimanalysen (EMPA-RenalTx)	125
Appendiks 7a: Resultater fra blodprøveanalyser under studien, oppgitt som median (range).....	125
Appendiks 7b: Resultater fra urinprøveanalyser under studien.....	127
Appendiks 8: Poster Vintermøtet 2018	129

Forkortelser

2t-PG	–	2-timers plasmaglukose
24t-BT	–	24-timers blodtrykksmåling
24t-US	–	24-timers urinsamling
ACE-hemmer	–	Angiotensin konverterende enzym hemmer
ADA	–	American Diabetes Association
AIx	–	Augmentation Index
ALAT	–	Alanin aminotransferase
ALP	–	Alkalisk fosfatase
ARB	–	Angiotensin-II reseptorblokker
ASAT	–	Aspartat aminotransferase
AUC	–	”Area Under the Curve” (Areal Under Kurven)
BMI	–	Kroppsmasseindeks
C _{max}	–	Maksimal serumkonsentrasjon
CGM	–	Kontinuerlig glukosemonitorering
CKD	–	”Chronic Kidney Disease” (Kronisk Nyresykdom)
CKD-EPI	–	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
CMV	–	Cytomegalovirus
CNI	–	”Calcineurin Inhibitors” (Kalsineurinhemmere)
CPGCR	–	C-Peptide to Plasma Glucose, Creatinine Ratio
CRF	–	Case Report Form
CRP	–	C-reaktivt protein
CYP	–	Cytokrom P-450
DBT	–	Diastolisk Blodtrykk
DEXA	–	Dual-energy X-ray absorptiometry

DMT2	–	Diabetes Mellitus type 2
DPP-4	–	Dipeptidyl peptidase-4
EDTA	–	Etylendiamintetraacetat
eGFR	–	estimert Glomerulær Filtrasjonsrate
EKG	–	Elektrokardiogram
ESBL	–	Extended Spectrum Betalactamase
ESRD	–	End Stage Renal Disease
EVF	–	Erytrocyttvolumfraksjon
FPG	–	Fastende Plasmaglukose
FPI	–	Fastende Plasmainsulin
GCP	–	Good Clinical Practice
GFR	–	Glomerulær Filtrasjonsrate
GIP	–	Glukoseavhengig Insulintropt Polypeptid
GLP-1	–	Glukagonliknende Peptid 1
GT	–	Gamma-glutamyl transferase
Hb	–	Hemoglobin
HbA1c	–	Glykert hemoglobin
HCV	–	Hepatitt C-virus
HDL	–	High-Density Lipoprotein
HLA	–	Human Leukocyt Antigen
HOMA	–	Homeostasis Model Assessment
HOMA1-%B	–	Insulinsekresjonsindeks
HOMA1-IR	–	Insulinresistensindeks
IFG	–	”Impaired Fasting Glucose” (Nedsatt fastende plasmaglukose)

IGT	–	”Impaired Glucose Tolerance” (Svekket glukosetoleranse)
INR	–	International Normalized Ratio
IL-2	–	Interleukin-2
IL-2-R	–	Interleukin-2-Reseptor
LD	–	Laktat dehydrogenase
LDL	–	Low-Density Lipoprotein
MAP	–	”Mean Arterial Pressure” (Gjennomsnittlig arteriell trykk)
mTOR	–	mammalian Target of Rapamycin
NFAT	–	Nuclear Factor of Activated T-cells
NODAT	–	New-Onset Diabetes After Transplantation
OGTT	–	Oral Glukosetoleransetest
OUS	–	Oslo Universitetssykehus
P-gp	–	P-glykoprotein
PKD	–	”Polycystic kidney disease” (Polycystisk nyresykdom)
PPAR- γ	–	Peroksisom Proliferatoraktivert Reseptortype gamma
PTDM	–	Post-transplantasjonsdiabetes mellitus
PTH	–	Parathyreoideahormon
PWA	–	”Pulse Wave Analysis” (Pulsbølgeanalyse)
PWV	–	”Pulse Wave Velocity” (Pulsbølgehastighet)
RAAS	–	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
REK	–	Regional Etisk Komite
SBT	–	Systolisk Blodtrykk

SGLT	–	”Sodium-Glucose Co-Transporter” (Natrium-glukose kotransportør)
SLV	–	Statens Legemiddelverk
SU	–	Sulfonylurea
$t_{1/2}$	–	Halveringstid
Tx	–	Transplantasjon
UGT	–	Glukuronyltransferase
UVI	–	Urinveisinfeksjon
VAT	–	”Visceral Adipose Tissue” (Visceralt Fett)
WHO	–	World Health Organization

1 Introduksjon

Utvikling av post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM) hos nyretransplanterte pasienter er en alvorlig komplikasjon assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og tidlig død. Omtrent 18-30 % av dødsfallene hos nyretransplanterte pasienter er forårsaket av kardiovaskulære sykdommer [1-3]. Risikoen for kardiovaskulær sykdom og død er 1,5 til 3 ganger større hos pasienter med PTDM sammenlignet med pasienter uten PTDM [1]. Det er derfor et relevant fokus å forebygge og behandle PTDM for å bedre langtidsutsiktene til denne pasientgruppen.

1.1 Nyreerstattende behandling

Kronisk nyresykdom ("chronic kidney disease"; CKD) kan inndeles i fem stadier basert på pasientens glomerulær filtrasjonsrate (GFR), og nyresvikt blir definert som $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \geq 3$ måneder (Tabell 1.1) [4]. De vanligste årsakene til kronisk nyresvikt er diabetes og høyt blodtrykk [5]. Pasienter med CKD stadium 5 ("end stage renal disease"; ESRD), må få nyreerstattende behandling enten i form av dialyse eller nyretransplantasjon [5]. Ved utgangen av 2016 fikk 4969 pasienter nyreerstattende behandling i Norge, og dette er en økning på 140 pasienter siden 2015 [6].

Tabell 1.1 Inndeling av kronisk nyresykdom (CKD) basert på beregnet glomerulær filtrasjonsrate [7]:

CKD stadium	Beskrivelse	Glomerulær filtrasjonsrate (ml/min/1,73m²)
1	Nyreskade med normal nyrefunksjon	> 90
2	Nyreskade med lett nedsatt nyrefunksjon	60-89
3	Moderat nedsatt nyrefunksjon	30-59
4	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	15-29
5	Svært alvorlig nedsatt nyrefunksjon (terminal nyresvikt - ESRD)	< 15

1.1.1 Nyretransplantasjon

Nyretransplantasjon er den foretrukne nyreerstattende behandlingen på grunn av det gir forbedret livskvalitet, lengre levetid i de fleste tilfellene og er samfunnsøkonomisk gunstig [8]. I prinsippet vil alle pasienter som vil ha nytte av og som er egnet til (overvektige kan ikke transplanteres på grunn av økt risiko for operativ dødelighet og postoperative komplikasjoner) å bli transplantert tilbys nyretransplantasjon [6, 9]. Det er ingen øvre eller nedre aldersgrense for nyretransplantasjon [6]. Alle nyretransplantasjonene i Norge utføres på Oslo Universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet. Transplantasjonen kan enten skje med nyre fra levende donor eller avdød donor. Selve transplantasjonen tar omtrent 4 timer, og den nye nyren settes inn i bekkenet på høyre eller venstre side [10].

Ifølge tall fra Nyreregisteret ble det utført 274 nyretransplantasjoner i 2017 i Norge. 77 av disse transplantasjonene ble utført med nyre fra levende donor, mens de resterende 197 ble utført med nyre fra avdød donor. Per 31.12.2017 var det totalt 3584 pasienter som hadde en transplantert nyre som var fungerende.

1.2 Legemiddelbehandling etter nyretransplantasjon

Det er nødvendig med livslang immunsuppressiv behandling etter nyretransplantasjon for å forebygge rejeksjonsepisoder, samt for graft- og pasientoverlevelse. Standard immunsuppressiv behandling i Norge baserer seg på en kombinasjon av legemidler som virker på ulike måter, og kombinasjonen gir færre bivirkninger på grunn av lavere doser av hvert legemiddel [11]. Kombinasjonsbehandlingen består av induksjon med "Interleukin-2-Reseptor-Antistoff" (IL-2-R-Antistoff) basiliximab og metylprednisolon etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med en kalsineurinhemmer (CNI) som takrolimus eller ciklosporin, et antiproliferativt middel som mykofenolat og et kortikosteroid som prednisolon [8, 11, 12]. Induksjonsbehandling med basiliximab og høye doser metylprednisolon startes på selve transplantasjonsdagen og basiliximabdosen gjentas på dag 4 etter transplantasjonen. I tillegg gis trippel oral terapi første dagen etter transplantasjonen, og deretter nedtrappes det til vedlikeholdsdoser når nyrefunksjonen er under kontroll [13].

Kalsineurinhemmeren takrolimus er foretrukket fremfor ciklosporin [12]. Årsaken til dette er at takrolimus har vist mindre risiko for akutte reaksjoner etter transplantasjon, samt bedre effekt på graftoverlevelse [14, 15]. I tillegg har kliniske studier vist at takrolimus har gunstigere effekt på kardiovaskulære sykdommer og nyrefunksjon [16, 17]. Ulempen med takrolimus er at det øker risikoen for å utvikle PTDM sammenlignet med ciklosporin [18]. Et alternativ til kalsineurinhemmere er "mammalian target of rapamycin" (mTor)-hemmere som everolimus og sirolimus [19]. Fordelen med disse sammenlignet med CNIs er at de ikke er nefrotoksiske, men ulempen er at de gir mange bivirkninger som dyslipidemi og perifer ødem i tillegg til å være assosiert med utvikling av PTDM [19-21].

Det er flere bivirkninger assosiert med den immunsuppressive behandlingen etter nyretransplantasjon, og økt infeksjonsfare er en vanlig bivirkning [11, 15]. Kalsineurinhemmere kan føre til hypertensjon og nevrotoksisitet, samt nefrotoksisitet som igjen kan føre til akutt eller kronisk nyresvikt [15, 22, 23]. Bruk av mykofenolat gir noen ganger gastrointestinale bivirkninger som kvalme, brekninger og diare [24, 25]. Kortikosteroider har også flere kjente bivirkninger som hypertensjon, osteoporose, hyperlipidemi, elektrolyttforstyrrelser og vekstproblemer [26]. I tillegg har flere av disse legemidlene også diabetogene effekter som beskrives nærmere i avsnitt 1.2.1. Tabell 1.2 oppsummerer de ulike immunsuppressive legemidlene og deres bivirkninger.

Tabell 1.2 Oversikt over immunsuppressive legemidler og deres bivirkninger [22, 25, 26]:

Immunsuppressive legemidler	Bivirkninger
Kalsineurinhemmere	Nefrotoksisitet → akutt/kronisk nyresvikt Hypertensjon Nevrotoksisitet Infeksjon <i>Diabetogene effekter</i>
Mykofenolat	Gastrointestinale problemer: kvalme, brekninger og diare
Kortikosteroider	Hypertensjon Osteoporose Hyperlipidemi Vekstproblemer Elektrolyttforstyrrelser Infeksjon <i>Diabetogene effekter</i>

1.2.1 Diabetogene effekter av immunsuppressive legemidler

Diabetogene effekter forårsaket av immunsuppressive legemidler etter nyretransplantasjon er den største årsaken til at nyretransplanterte pasienter utvikler PTDM. Det har blitt vist at om lag 74 % av utvikling av PTDM skyldes bruk av immunsuppressive legemidler [27]. De viktigste immunsuppressive legemidlene inkluderer kalsineurinhemmere (ciklosporin og takrolimus), kortikosteroider (prednisolon og metylprednisolon), mTor-hemmere (sirolimus og everolimus) og basiliximab [21, 28, 29]. Flere data fra USA og Europa tyder på at de største legemiddelrelaterte risikofaktorene for å utvikle PTDM er bruk av takrolimus i konsentrasjoner over 20 µg/L i mer enn 2-3 uker samt behandling med kortikosteroider [30].

Kalsineurinhemmere

Den immunsuppressive effekten av kalsineurinhemmere virker ved å hemme proliferasjon av T-celler. Dette gjøres ved å blokkere aktiveringen av "Nuclear Factor of Activated T-cells" (NFAT) som igjen hemmer interleukin-2 (IL-2) gentranskripsjon [31, 32]. Kalsineurin er en fosfatase som, blant annet, er uttrykt i betacellene i pankreas. Kalsineurin/NFAT-signaliseringen regulerer betacellenes vekst og funksjon, og hemming av kalsineurin/NFAT-signaliseringen vil dermed føre til redusert frigjørelse av insulin som videre kan føre til utvikling av PTDM [33, 34]. Dette er hovedmekanismen bak den diabetogene effekten av kalsineurinhemmere. Flere kliniske studier har vist at det er økt diabetogen effekt av takrolimus sammenlignet med ciklosporin, men bruk av lavdose takrolimus har i senere tid vist å redusere insidensen av PTDM [35, 36]. I en klinisk studie med over 11 000 nyretransplanterte pasienter i perioden 1999-2000, ble det dokumentert at 15 % utviklet PTDM 6 måneder etter transplantasjon ved bruk av kalsineurinhemmere samlet sett. Insidensen av PTDM økte til 20 % da de så på pasienter som benyttet takrolimus fremfor ciklosporin [35].

Kortikosteroider

Kortikosteroider virker ved å binde seg til glukokortikoid-reseptorer og gir både antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt [37]. Økt konsentrasjon av kortikosteroider fører til redusert insulinproduksjon i betacellene i tillegg til redusert følsomhet av insulin i perifere vev, såkalt insulinresistens, som antas å være hovedmekanismen bak den diabetogene effekten. Ved insulinresistens nedsettes insulins evne til å hemme glukoseproduksjon i lever og øke glukoseopptak i muskel og fettvev [38, 39]. Flere kliniske studier har også vist at betacellefunksjonen blir hemmet ved bruk av kortikosteroider [40]. Den diabetogene effekten

av kortikosteroider er avhengig av dosen og administrasjonstiden, og det er anbefalt å redusere dosen kortikosteroid til 5 mg i løpet av de første 2-3 månedene etter transplantasjon [41]. Hos nyretransplanterte pasienter har ikke ytterligere reduksjon eller seponering vist bedre effekt på insulinsensitiviteten. Dette er dermed ikke anbefalt på grunn av fare for rejeksjon av graftet, og det har blitt sett opptil 50 % økt fare for rejeksjon ved seponering av legemiddelet [28, 42, 43].

Andre immunsuppressive legemidler

En annen legemiddelgruppe som har diabetogen effekt er mTor-hemmere. En retrospektiv studie har vist at risikoen for å utvikle PTDM er større hos pasienter som behandles med sirolimus og ciklosporin enn hos pasienter som kun behandles med ciklosporin [44]. Mekanismen bak den diabetogene effekten er ennå ikke bevist, men det er foreslått at mTor-hemmere har direkte toksisk effekt på betacellene [21].

Bruk av basiliximab er også assosiert med økt risiko for utvikling av PTDM, og årsaken til dette kan være at bruken av basiliximab fører til svekket glukosehomeostase. I studien utført av Prasad *et al.* ble det observert 2 ganger større risiko for utvikling av PTDM hos nyretransplanterte pasienter som fikk basiliximab induksjonsbehandling sammenlignet med de som ikke fikk denne behandlingen [45].

Det antiproliferative middelet mykofenolat er ikke assosiert med utvikling av PTDM [29].

1.3 Post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM)

1.3.1 Definisjon og diagnose

I 2003 ble det for første gang etablert internasjonale retningslinjer for definisjon og diagnose av PTDM [46]. Retningslinjene ble oppdatert i 2005 og anbefaler at definisjon og diagnose av PTDM skal være basert på Verdens helseorganisasjon (WHO) sin definisjon av diabetes i den generelle befolkningen [47]. PTDM skal ikke diagnostiseres før 45 dager etter transplantasjon fordi hyperglykemi er vanlig tidlig etter transplantasjon på grunn av høye doser immunsuppressive legemidler eller eventuell rejeksjonsterapi og infeksjoner [48, 49].

Diabetes som oppstår etter en transplantasjon ble tidligere kalt "New-Onset Diabetes After Transplantation" (NODAT). Siden evaluering av diabetes før transplantasjon var nokså utilstrekkelig og mange av diabetestilfellene etter transplantasjon ikke var ny-oppstått, ble det

anbefalt å bruke betegnelsen post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM) istedenfor NODAT [50].

Når pasienter har glukosekonsentrasjoner over det normale, men samtidig lavere enn glukosekonsentrasjoner tilsvarende for diabetes, betegnes det som prediabetes [51]. Prediabetes omfatter nedsatt glukosetoleranse ("impaired glucose tolerance; IGT) eller nedsatt fastende plasmaglukose ("impaired fasting glucose"; IFG) [51, 52]. Utvikling av PTDM er assosiert med økt risiko for kardiovaskulære sykdommer og død, og det er økt risiko for å utvikle PTDM dersom pasienten har prediabetes [53]. Tabell 1.3 viser ADA sine kriterier for diagnose av diabetes og prediabetes.

Tabell 1.3 Definisjon av prediabetes og diabetes basert på ADA sine kriterier [54, 55]:

Test	Prediabetes	Diabetes
Tilfeldig glukose		≥ 11,1 mmol/L
Fastende plasmaglukose (FPG)	Svekket fastende plasmaglukose (IFG) ≥ 5,6 mmol/L og < 7,0 mmol/L	≥ 7,0 mmol/L
2-timers plasmaglukose (2t-PG)*	Nedsatt glukosetoleranse (IGT) ≥ 7,8 mmol/L og < 11,1 mmol/L	≥ 11,1 mmol/L
HbA1c	Økt risiko for diabetes 5,7 – 6,4 % (38 – 46,5 mmol/mol)	≥ 6,5 % ≥ (48 mmol/mol)

*Plasmaglukose 2 timer etter en standard glukosetoleransetest bekreftet ved gjentatt testing en annen dag.

WHO besluttet i 2011 at glykert hemoglobin (HbA1c) også kunne benyttes som en diagnostisk test for diabetes når HbA1c er ≥ 6,5 % [56]. Dette kriteriet ble etablert i forhold til risikoen for å utvikle diabetisk retinopati, men det er viktig å merke seg at den viktigste komorbiditeten blant pasienter med PTDM er makrovaskulære problemer knyttet til kardiovaskulær død. Foreløpig er ikke HbA1c validert som diagnostisk kriterium for PTDM, og flere kliniske studier har vist at HbA1c er bedre egnet til screening av PTDM enn diagnostisering [57]. Årsaken til dette er at HbA1c påvirkes av anemi og redusert nyrefunksjon den første tiden etter transplantasjon, og dette kan føre til feiltolkning av

resultater (viser lavere HbA1c verdi) som videre fører til at flere pasienter med PTDM ikke identifiseres [58-60]. Shabir *et al.* foreslo at HbA1c på 6,2 % og 6,5 % kunne predikere PTDM henholdsvis 3 måneder og 12 måneder etter transplantasjon [49, 61]. Fra 30. september 2018 skal HbA1c oppgis i mmol/mol og ikke % [55].

Oral glukosetoleransetest (OGTT) er gullstandard for diagnose av PTDM. OGTT er eneste måte å avdekke nedsatt glukosetoleranse som er en risikofaktor for utvikling av PTDM [49, 62]. Selv om OGTT er mer tidkrevende sammenlignet med måling av fastende plasmaglukose (FPG) og HbA1c og upraktisk i klinisk sammenheng, er det dokumentert at det er den mest sensitive metoden for å diagnostisere PTDM [63-65].

Måling av FPG er mindre sensitivt for å diagnostisere PTDM enn OGTT [48]. Grunnen til dette er at PTDM er preget av forhøyede postprandiale glukosekonsentrasjoner, mens FPG i mange tilfeller er i normalområdet. FPG og HbA1c i kombinasjon har vist å identifisere 80 % av pasienter med PTDM ifølge Valderhaug *et al.* [65].

1.3.2 Insidens og prevalens

Det er ingen klare tall på rapportert insidens av PTDM i litteraturen. Montori *et al.* observerte ut ifra 19 studier at insidensen ligger mellom 2 % og 50 % det første året etter transplantasjonen [66], mens andre studier har vist at det er 2 til 53 % [67, 68]. De fleste tilfellene av PTDM ble diagnostisert innen 3 måneder etter transplantasjon [66, 69, 70]. Basert på data fra førstegangs nyretransplanterte i perioden 1996 – 2000, er insidensen av PTDM i USA 9,1 %, 16 % og 24 % henholdsvis 3, 12 og 36 måneder etter transplantasjon [35]. I motsetning til dette har Porrini *et al.* rapportert høyere forekomst av PTDM; 27 %, 21 %, 21 % og 30 % etter 3, 12, 24 og 36 måneder etter transplantasjon [62]. En spansk retrospektiv studie med 46 pasienter med PTDM har rapportert at forekomsten av PTDM i Europa ligger mellom 10 % og 12 % [69]. Variasjonen i insidens kan skyldes mangel på standard definisjon av PTDM og ulike typer organtransplantasjon [62]. I Norge utvikler 10 – 13 % av nyretransplanterte pasienter PTDM i løpet av de første ti ukene etter transplantasjon [60, 71].

1.3.3 Patofysiologi

Patofysiologien for PTDM og patofysiologien for DMT2 har mye til felles, og de viktigste mekanismene som fører til PTDM er redusert insulinsekresjon og økt insulinresistens [57, 72-]

75]. Ekstrand *et al.* viste at nyretransplanterte pasienter med PTDM hadde hemmet førstefase (10-15 min etter glukosestimuli) og andrefase (1-2 t etter glukosestimuli) sammenlignet med nyretransplanterte pasienter uten diabetes [73, 76]. Selv om det har vært diskusjoner og usikkerhet rundt hvilken mekanisme som spiller den største rollen for PTDM, har flere studier vist at det er redusert insulinsekresjon som er den viktigste mekanismen [77]. Sekresjon av for store mengder insulin, vil på lang sikt slite ut betacellene og føre til betacelledysfunksjon og redusert insulinsekresjon [77-80]. Ifølge Halden *et al.* er PTDM en bihormonell sykdom, akkurat som DMT2, som karakteriseres av insulinresistens, betacelledysfunksjon og forhøyet glukagonkonsentrasjoner både ved faste og postprandialt. Nyretransplanterte pasienter med PTDM, derimot, har kun redusert evne til å hemme sirkulerende glukagon ved en hyperglykemisk episode og ikke ved faste. Dette mistenkes å øke hepatisk glukoseproduksjon og kan også spille inn på normal FPG som nevnt tidligere [81].

1.3.4 Risikofaktorer

Flere av de ikke-transplantasjonsspesifikke risikofaktorene er lik de for DMT2 i den generelle befolkningen [46]. Risikofaktorene ved PTDM kan deles inn i ikke-transplantasjonsspesifikke og transplantasjonsspesifikke risikofaktorer [82]. Se Figur 1.1.

Ikke-transplantasjonsspesifikke risikofaktorer

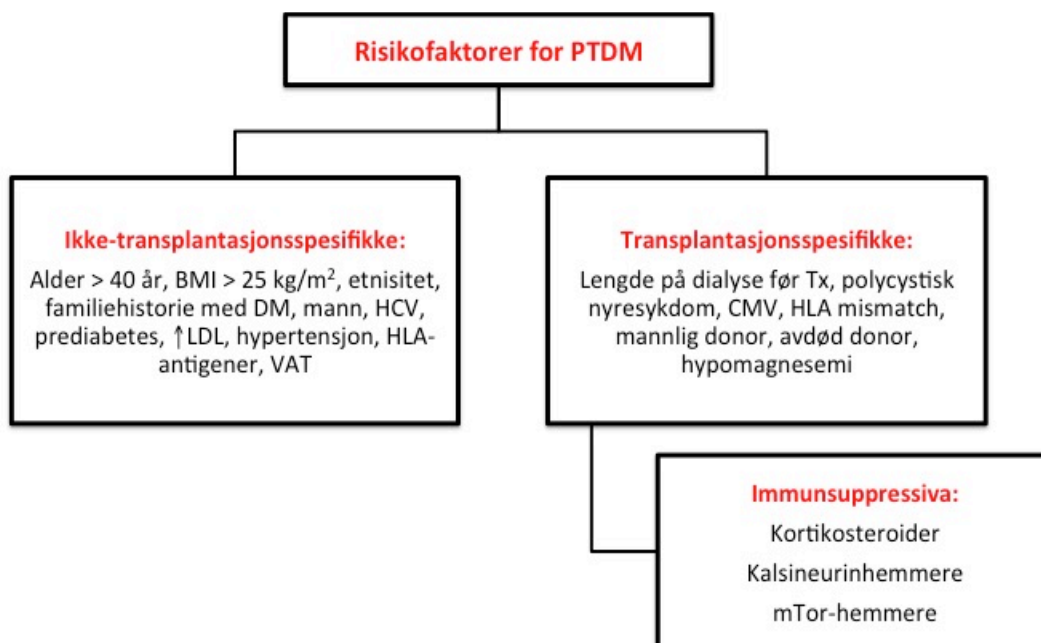
Ikke-transplantasjonsspesifikke risikofaktorer er høy alder (alder > 40 år), familiehistorie med diabetes, etnisitet (afroamerikanere og latinamerikanere), mannlig kjønn, høy kroppsmasseindeks ("body mass index; BMI") definert som fedme ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), høye triglyserid- og kolesterolkonsentrasjoner før transplantasjon, hypertensjon før transplantasjon, hepatitt C-virus (HCV), prediabetes og tilstedeværelse av noen human leukocyt antigen (HLA) som HLA A30 og HLA B27 [46, 58, 62, 82].

En annen ikke-transplantasjonsspesifikk risikofaktor er visceralt fett ("Visceral Adipose Tissue"; VAT) som finnes rundt organene [83]. VAT er assosiert med insulinresistens, og dermed er det også sterkt assosiert med PTDM [84]. Faktorer som lavkalori dietter, trening og fedmeoperasjon resulterer i reduksjon av VAT, og dette forbedrer den glykemiske kontrollen [85]. I en studie utført av von Düring *et al.* ble det vist at visceralt fett spiller en større rolle enn BMI for glukosemetabolismen og utviklingen av PTDM [86].

Transplantasjonsspesifikke risikofaktorer

Den største transplantasjonsspesifikke risikofaktoren for å utvikle PTDM er immunsuppressiv behandling, og det er som tidligere nevnt estimert at 74 % av risikoen for å utvikle PTDM skyldes bruk av immunsuppressive legemidler [27, 39]. Dette gjelder spesielt legemiddelgruppene kortikosteroider (prednisolon > 15 mg/døgn) og kalsineurinhemmere [32]. Av kalsineurinhemmere er det takrolimus som er assosiert med høyest risiko for utvikling av PTDM [87]. Behandling med kortikosteroider, derimot, har dokumentert høyest risiko, og utvikling av PTDM hos transplantasjonspasienter som bruker prednisolon er rapportert å være rundt 46 % [46].

Andre risikofaktorer er lengden på dialysen før transplantasjon (mer enn ett år), polycystisk nyresykdom, infeksjon med cytomegalovirus (CMV), høye doser kortikosteroider ved akutte reaksjonsepisoder, økt antall HLA-mismatcher mellom donor og mottaker, mannlig donor og avdød donor [39, 82, 88]. En annen faktor som er knyttet til diabetes etter transplantasjon er hypomagnesemi [58]. Flere studier hevder at mekanismen bak dette er at lavt magnesiumnivå kan føre til reduisering i den cellulære glukosetransporten som igjen fører til diabetes [89, 90]. Behandling med kalsineurinhemmere er også assosiert med hypomagnesemi [58, 90].



Figur 1.1 Oversikt over risikofaktorer for PTDM [91].

Forkortelser: BMI, kroppsmasseindeks; CMV, cytomegalovirus; DM, diabetes mellitus; HCV, hepatitt C-virus; HLA, human leukocyt antigen; LDL, low-density lipoprotein; Tx, transplantasjon; VAT, visceral adipose tissue.

1.3.6 Forebygging og behandling av PTDM

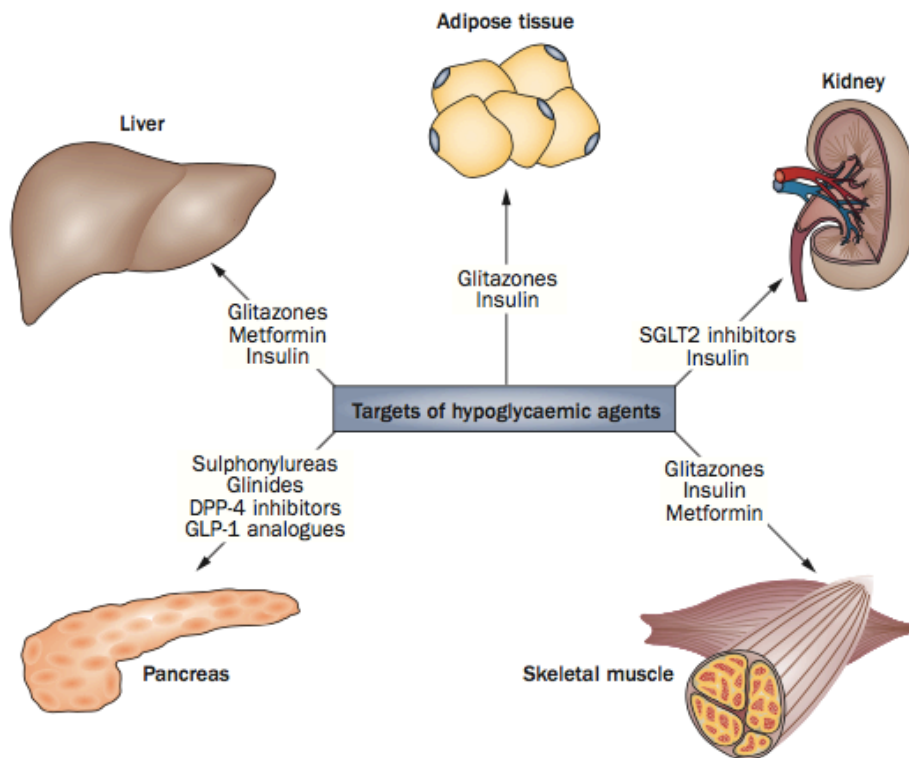
Det finnes flere tiltak for å redusere risikoen for å utvikle og behandle PTDM hos nyretransplanterte pasienter. Tiltakene består av livsstilsendringer, endringer i det immunsuppressive regimet og behandling med antidiabetika [57]. Det har blitt anbefalt å starte med livsstilsendringer og ved behov gå over til antidiabetika og eventuelt insulin ved utvikling av PTDM, men ved utvikling av hyperglykemi umiddelbart etter transplantasjon (< 3 uker) er det anbefalt å starte med insulin og deretter perorale antidiabetika og livsstilsendringer [49, 76, 92].

Siden høy BMI kan føre til insulinresistens etter transplantasjon og er en risikofaktor for å utvikle PTDM, kan livsstilsendringer være egnet for forebygging av PTDM [57, 93]. I den generelle befolkningen har det blitt vist at livsstilsendringer reduserer insidensen av DM2 og risikoen for kardiovaskulære sykdommer [64, 94, 95]. Sharif *et.al.* utførte en studie på nyretransplanterte, hvor han fant ut at livsstilsendringer kan redusere og i noen tilfeller reversere glykemisk dysregulering hos nyretransplanterte pasienter [64].

Immunsuppressiv behandling er den modifierbare risikofaktoren med størst effekt på utvikling av PTDM. Risikoen for PTDM kan reduseres med individualiserte doseringer av de immunsuppressive legemidlene, men det er ikke gitt noen spesielle anbefalinger når det gjelder immunsuppressiv strategi basert på risikoen for utvikling av PTDM [57, 96]. Det har vært flere motstridende resultater angående kalsineurinhemmere. Noen studier har funnet ut at det hjelper med lavdose takrolimus (3-7 µg/L) eller bytte fra takrolimus til cyklosporin, mens andre studier ikke har vist noen signifikant forskjell [29, 76, 97]. Flere studier basert på bruk av kortikosteroider hos transplanterte pasienter har vist at tidlig seponering vil redusere insidensen av PTDM, men da øker også faren for akutte reaksjonsepisoder. Reduksjon av dosen til 5 mg daglig har også vist å ha en gunstig effekt på utviklingen av PTDM, men det er viktig å ikke redusere dosen for raskt etter en nyretransplantasjon [29, 76, 98].

I de fleste tilfellene av PTDM er det ikke tilstrekkelig med livsstilsendringer for å få optimal glukoseregulering, og det er derfor viktig med antidiabetiske legemidler. Intensiv behandling bør unngås hos nyretransplanterte pasienter på grunn av redusert GFR og fare for hypoglykemi, og dermed er behandlingsmålet satt til HbA1c på 7,5 % hos denne pasientgruppen [76]. Legemiddelbehandling av PTDM følger de samme prinsippene som ved

legemiddelbehandling av DMT2, men det er viktig å ta hensyn til nyrefunksjonen, eventuelle bivirkninger av de antidiabetiske legemidlene (eks.: vektøkning, infeksjonsfare) og potensielle interaksjoner med immunsuppressive legemidler [50, 99, 100]. Antidiabetiske legemidler som har dokumentert sikkerhet og effekt hos nyretransplanterte pasienter med PTDM er sulfonylurea, DPP-4-hemmere, glitazoner og glinider. Metformin, alfaglucosidasehemmere, GLP-1 analoger og SGLT2-hemmere finnes på markedet for behandling av DMT2, men det har ikke blitt utført kliniske studier hos nyretransplanterte pasienter med PTDM [76]. I Figur 1.2 er det vist hvor de ulike antidiabetiske legemidlene virker i kroppen og Tabell 1.4 oppsummerer fordeler og ulemper av antidiabetikum med dokumentert sikkerhet og effekt hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.



Figur 1.2 Oversikt over antidiabetiske legemidler på markedet som kan brukes i behandlingen av DMT2 og hvor de virker i kroppen [76].

Insulin

Hos organtransplanterte pasienter er insulin førstevalget ved behandling i den første måneden etter transplantasjon da orale legemidler ikke gir god nok glukosekontroll i denne perioden på grunn av at graftfunksjonen ikke er etablert eller er ustabil [76, 101, 102]. I tillegg brukes det også ellers når orale antidiabetika alene ikke gir tilstrekkelig glukosesenkende effekt [76].

Metformin

Metformin er et biguanidderivat som er det mest brukte legemiddelet og førstevalget ved behandling av DM2. Det virker ved å redusere hepatisk glukoseproduksjon og øke insulinsensitiviteten [76, 103, 104]. I tillegg har metformin positive effekter på kardiovaskulære hendelser, vekt og kolesterol og gir sjelden hypoglykemi [105]. Selv om metformin er godt tolerert, gir det gastrointestinale bivirkninger som kvalme og diare, men det er melkesyreacidose som er den alvorligste bivirkningen [105, 106]. Metformin blir eliminert via nyrene, og ved dårlig nyrefunksjon avtar eliminasjonen av metformin som fører til høyere konsentrasjon av metformin i plasma. På grunn av dette er metformin kontraindisert ved estimert GFR (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² og brukes sjelden hos nyretransplanterte pasienter med PTDM [82, 104, 105, 107]. Selv om metformin er kontraindisert ved dårlig nyrefunksjon, utførte Kurian *et.al.* en liten pilotstudie som indikerte at det var trygt å bruke metformin hos nyretransplanterte pasienter med PTDM [108]. Til tross for dette må sikkerhet og effekt av metformin hos nyretransplanterte pasienter med PTDM bekreftes i en intervensjonsstudie for at det skal være mulig å anbefale legemiddelet i klinisk praksis.

Sulfonylurea

Sulfonylureapreparater er et av de eldste antidiabetiske legemidlene, og de virker ved å stimulere insulinsekresjon fra betacellene og reduserer både fastende og postprandial glukosekonsentrasjon [88, 109]. Selv om sulfonylureapreparater har flere fordeler, bør det brukes med forsiktighet hos pasienter med PTDM og dårlig nyrefunksjon. Årsaken er at denne legemiddelgruppen reduserer plasmaglukosekonsentrasjonen selv om glukosekonsentrasjonen er under det normale, og dette fører til hypoglykemi [76, 82, 109]. Vektøkning er også en vanlig bivirkning av dette legemiddelet [110].

GLP-1 analoger

Inkretinsystemet har en viktig rolle i glukosehomeostasen, og består av to viktige signalsubstanser; glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP) og glukagonliknende peptid 1 (GLP-1) [111]. Endogent GLP-1 og GIP stimulerer glukoseavhengig insulinsekresjon, mens

GLP-1 i tillegg stimulerer insulin biosyntese, hemmer glukagonsyntesen og forsinket ventrikkeltømmingen [112, 113]. GLP-1 analoger virker på samme måte som endogent GLP-1 og fører i tillegg til økt metthetsfølelse og redusert matinntak som igjen kan føre til vekttap [107, 111, 114]. GLP-1 analoger fører sjelden til hypoglykemi, men gir ofte gastrointestinale bivirkninger som kan påvirke absorpsjonen av blant annet immunsuppressive legemidler [50, 114]. Denne legemiddelgruppen er ikke anbefalt å bruke hos pasienter med dårlig nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), og det er heller ikke blitt utført kliniske studier for bruk hos pasienter med PTDM [76].

DPP-4 -hemmere

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)-hemmere, også kalt gliptiner, er hemmere av enzymet DPP-4 som inaktiverer inkretinhormonene GLP-1 og GIP som på den intakte formen har halveringstid på henholdsvis 2 min (eksogent $t_{1/2}$ på 1-2 min) og 5 minutter (eksogent $t_{1/2}$ på 5-7 min) [112, 115, 116]. Disse legemidlene fører dermed til forbedret metabolsk kontroll og redusert postprandial hyperglykemi, samt betacellebeskyttelse [117]. Det er dokumentert at DPP-4-hemmere er trygge å bruke hos pasienter med dårlig nyrefunksjon, men dosereduksjon må til ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 50 ml/min) [118, 119]. Andre fordeler ved bruk av DPP-4-hemmere er lav risiko for hypoglykemi, vektneutrale effekt, samt ingen interaksjon med immunsuppressive legemidler [120-122]. Haidinger *et.al.* viste at vildagliptin forbedret glukosemetabolismen (HbA1c, FPG og 2t-PG) etter 3 måneders behandling sammenlignet med baseline hos nyretransplanterte med PTDM [117].

Glitazoner

Glitazoner, også kalt tiazolidindioner, virker ved å aktivere transkripsjonsfaktoren peroksisom proliferatoraktivert reseptortype gamma (PPAR- γ) [123]. Aktivering av transkripsjonsfaktoren fører til redusert insulinresistens, redusert hepatisk glukoneogenese og forbedret glukose- og lipidmetabolisme [108, 114, 124]. Glitazoner har også vist seg å ha andre gunstige effekter som reduksjon av blodtrykk, reduksjon av LDL ("low-density lipoprotein"), økning av HDL ("high-density lipoprotein"), reduksjon av triglyserider, samt reduksjon av vaskulær inflammasjon [125, 126]. Selv om sikkerhet og effekt av glitazoner er dokumentert hos nyretransplanterte pasienter i en liten studie, er bruken av denne legemiddelgruppen begrenset på grunn av lite dokumentasjon samt bivirkninger som væskeretensjon, vektøkning og økt kardiovaskulær risiko [114].

Glinider

Glinider virker rett på betacellen i bukspyttkjertelen for å stimulere insulinsekresjonen [124, 127]. Glinider administreres før hvert måltid og siden de har kort halveringstid er risikoen for hypoglykemi lav [76, 114]. Repaglinid er vist å være sikker og effektiv hos pasienter med dårlig nyrefunksjon og nyretransplanterte pasienter med PTDM [127, 128].

Alfaglukosidasehemmere

Alfaglukosidasehemmere blokkerer nedbrytning av oligosakkarider og polysakkarider til små sukkermolekyler slik at absorpsjonen av karbohydrater fra tarmen forsinkes og dermed reduseres postprandial hyperglykemi [124, 129]. Gastrointestinale bivirkninger gjør at bruken hos nyretransplanterte pasienter er begrenset fordi den immunsuppressive behandlingen, spesielt mykofenolat, også gir slike bivirkninger. Det er heller ikke utført kliniske studier med denne legemiddelgruppen hos nyretransplanterte pasienter med PTDM [88].

SGLT2-hemmere

Natrium-glukose kotransportør 2 ("sodium-glucose co-transporter 2"; SGLT2)-hemmere er en ny type antidiabetikum som beskrives nærmere i avsnitt 1.6.

Tabell 1.4 Oversikt over antidiabetiske legemidler og deres fordeler og ulemper ved bruk hos nyretransplanterte pasienter med PTDM, samt oversikt over hvilke antidiabetiske legemidler som har dokumentert sikkerhet og effekt hos nyretransplanterte pasienter [76]:

Antidiabetikum	Fordeler	Ulemper
Metformin → liten pilotstudie har dokumentert bruk ved PTDM	Reduksjon i kardiovaskulær risiko Vektreduksjon Kolesterolreduksjon Sjelden hypoglykemi	Gastrointestinale problemer → påvirker absorpsjon av blant annet immunsuppressive legemidler Melkesyreacidose
Sulfonylurea → dokumentert bruk ved PTDM	Reduksjon av både fastende og postprandial hyperglykemi	Glukoseuavhengig reduksjon av plasmaglukose → hypoglykemi Vektøkning
GLP-1 analoger	Sjelden hypoglykemi Økt metthetsfølelse og reduksjon av matinntak → vektreduksjon	Gastrointestinale problemer
DPP-4 hemmere → dokumentert bruk ved PTDM	Sjelden hypoglykemi Vektnøytral Sjelden interaksjon med immunsuppressive legemidler	Få ulemper, men dosereduksjon må til ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon
Glitazoner → dokumentert bruk ved PTDM	Reduksjon av blodtrykk Reduksjon av LDL og triglyserider Økning av HDL	Økt kardiovaskulær risiko Væskeretensjon Vektøkning
Glinider → dokumentert bruk ved PTDM	Lav risiko for hypoglykemi	Hyppige administrasjoner
Alfaglucosidasehemmere	Reduksjon av postprandial hyperglykemi	Gastrointestinale problemer

1.4 Glukoseomsetning i nyrene

Regulering av plasmaglukose i nyrene skjer via tre ulike mekanismer. De består av frigjøring av glukose inn i sirkulasjonen via glukoneogenese, opptak av glukose fra sirkulasjonen for å tilfredsstille nyrenes energibehov og reabsorpsjon av glukose fra glomerulusfiltratet [130, 131]. Glukoseforbruket forekommer for det meste i medulla, mens glukoseproduksjonen vanligvis foregår i cortex [132]. Reabsorpsjon av glukose skjer ved hjelp av natrium-glukose kotransportører ("sodium-glucose co-transporters"; SGLT) i proksimale tubuli [130]. 90 % av glukosen blir reabsorbert av SGLT2, mens de resterende 10 % blir reabsorbert av SGLT1 [133]. SGLT2, som hovedsakelig er uttrykt i første delen av proksimale tubuli, er en kotransportør med lav affinitet og høy kapasitet, mens SGLT1 har høy affinitet og lav kapasitet [133, 134]. I nyrene blir det filtrert rundt 180 liter plasma som inneholder omtrent 162 gram glukose hver dag [133]. Hos friske personer reabsorberes all glukosen til sirkulasjonen og urinen vil dermed være fri for glukose. Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 (DMT2) er den maksimale reabsorpsjonen av glukose i nyrene økt med omtrent 25 % på grunn av hyperglykemi (oppregulering av SGLT2), og dette resulterer i vedvarende hyperglykemi [133, 135, 136].

1.5 Empagliflozin (Jardiance®)

SGLT2-hemmere er en ny gruppe antidiabetiske legemidler som reduserer plasmaglukose ved å hemme reabsorpsjonen av filtrert glukose i proksimale tubuli og dermed øke renal glukoseutskillelse [76, 114]. Økt glukoseutskillelse fører til kaloritap over tid som igjen fører til vekttap [50]. I tillegg har SGLT2-hemmere flere gunstige effekter på diabetisk nefropati og kardiovaskulære sykdommer hos ikke-transplanterte pasienter, som for eksempel redusert blodtrykk [50, 134]. Dapagliflozin er ikke anbefalt å bruke ved GFR < 60 ml/min, mens empagliflozin og canagliflozin ikke er anbefalt å bruke ved GFR < 45 ml/min [114]. Bivirkninger av denne legemiddelgruppen består av væsketap, hypotensjon, urinveisinfeksjon (UVI) og genitale infeksjoner [91, 135]. Bruken av SGLT2-hemmere er foreløpig ikke undersøkt hos nyretransplanterte pasienter med PTDM [137, 138].

Empagliflozin (Jardiance®) er en SGLT2-hemmer som har høy selektivitet for SGLT2 sammenlignet med SGLT1, og den er godkjent for bruk mot DMT2, enten som monoterapi når metformin er kontraindisert eller i kombinasjon med andre antidiabetika når monoterapi ikke gir tilstrekkelig effekt [139, 140]. Empagliflozin har vist å redusere HbA1c med omtrent

0,6 prosentpoeng i likhet med metformin og sitagliptin (DPP-4 hemmer), men viste større reduksjon i FPG sammenlignet med placebo og sitagliptin [141, 142]. De ulike resultatene er basert på dosene 10 mg og 25 mg som er på markedet i dag, og det er vanlig å administrere legemiddelet en gang daglig [142-144]. Empagliflozin er assosiert med lav risiko for hypoglykemi, på lik linje med metformin og sitagliptin, både når den gis som monoterapi og kombinasjonsterapi med andre antidiabetiske legemidler [140, 141]. Den vanligste bivirkningen ved bruk av empagliflozin er genitale infeksjoner [145, 146].

1.5.1 Pleiotrope effekter

I tillegg til reduksjon av HbA1c og FPG, har bruk av empagliflozin også vist vektreduksjon som trolig skyldes glukoseutskillelse i urin som fører til kaloritap [147]. Kovacs *et al.* sammenlignet empagliflozin med placebo og fant ut at vektreduksjon var 18,8 %, 13,7 % og 5,5 % på henholdsvis empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg og placebo [147]. I en annen studie utført på kinesiske DMT2 pasienter ble det også sett et vekttap på 1,5 til 2,6 kg ved behandling av empagliflozin i fire uker [148]. Neeland *et al.* bekreftet også i sin studie bestående av 3300 pasienter med DMT2 at empagliflozin fører til vektreduksjon. Empagliflozin reduserte mengde VAT og førte til endringer i kroppssammensetningen som er assosiert med forbedret kardiovaskulær risikoprofil [85].

Empagliflozin har også gunstige effekter på kardiovaskulære endepunkter som blodtrykk og karstivhet. I den forlengede studien til Kovacs *et al.*, hvor empagliflozin ble satt som add-on til pioglitazon med eller uten metformin hos pasienter med DMT2, reduserte empagliflozin 25 mg både systolisk blodtrykk (SBT) og diastolisk blodtrykk (DBT) med 3,7 mmHg og 2,2 mmHg sammenlignet med placebo i uke 76 uten økning av pulsen [149]. Flere andre studier viste også en statistisk signifikant reduksjon av SBP, men reduksjon av DBP, derimot, var liten sammenlignet med placebo [142, 150]. Selv om det er usikkerhet rundt mekanismen bak SGLT2-hemmernes blodtrykkssenkende effekt, har det blitt foreslått at årsakene bak dette er enten vekttapet, den forbedrede glykemiske kontrollen eller den diuretiske effekten [141]. Karstivhet er en risikofaktor for kardiovaskulære hendelser og død, og empagliflozin har blitt rapportert å redusere karstivheten hos pasienter med diabetes mellitus type 1 (DMT1) [151, 152]. Chilton *et al.* viste en signifikant reduksjon av det gjennomsnittlige arterielle trykket ("Mean Arterial Pressure"; MAP) ved bruk av empagliflozin sammenlignet med placebo hos DMT2 pasienter [152]. Det har også blitt sett en liten økning av både HDL og LDL ved bruk av empagliflozin i flere studier sammenlignet med placebo [140, 143, 150].

Empagliflozin har også vist dokumentert effekt på dødelighet i EMPA-REG OUTCOME studien [153]. Studien besto av 7020 pasienter med DMT2 og høy kardiovaskulær risiko som enten fikk empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller placebo sammen med standardbehandling, og disse pasientene ble fulgt opp i median 3,1 år. Resultatet av studien viste at empagliflozin reduserte total dødelighet med 32 %, kardiovaskulær død med 38 % og hospitalisering av hjertesvikt med 35 % sammenlignet med placebo [153]. Risikoen for ikke-kardiovaskulær død var det samme i placebogruppen og empagliflozingroupen [153-155].

Det har også blitt funnet ut at empagliflozin har nyrebeskyttende effekt ved, blant annet, å redusere albuminuri og urinsyre, også i kombinasjon med RAAS ("Renin-Angiotensin-Aldosteron System") medierte legemidler [156, 157]. Empagliflozin reduserer reabsorpsjonen av natrium i den proksimale tubuli, som da fører til økt tilførsel av natrium til macula densa. Videre aktiverer macula densa et tubulo-glomerulært signal som gir redusert hyperfiltrasjon, og dette sies å være mekanismen bak den nyrebeskyttende effekten av empagliflozin [138, 157]. Wanner *et al.* fant ut at empagliflozin reduserte insidensen eller forverringen av nefropati og oppstarten av nyreerstattende behandling sammenlignet med placebo. I tillegg var bruk av empagliflozin assosiert med langsommere progresjon av nyresykdom hos DMT2 pasienter med høy kardiovaskulær risiko i forhold til placebo [138]. Vallon *et al.* viste også at empagliflozin reduserer hyperglykemi uten utvikling av nyreskade eller nyreinflammasjon [158]. Alle de overnevnte fordelene ved bruk av empagliflozin gjør at det kan være potensielt gunstig å bruke dette legemiddelet hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.

1.5.2 Bruk av empagliflozin ved redusert nyrefunksjon

Empagliflozin har vist å være godt tolerert hos ikke-transplanterte pasienter med DMT2 og nedsatt nyrefunksjon (CKD 2 og 3) [159, 160]. Sarashina *et al.* utførte en studie på 32 japanske pasienter med DMT2 og ulik grad av nyrefunksjon. I studien målte de ulike farmakokinetiske egenskaper som halveringstid ($t_{1/2}$), maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) og arealet under kurven (AUC), som viser total legemiddeleksponering over tid, for å finne forskjellen hos pasienter med normal og dårlig nyrefunksjon. Resultatet av studien var at AUC var størst hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, og nyrefunksjonen hadde ingen påvirkning på C_{max} . Den gjennomsnittlige $t_{1/2}$ var lengre hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, men dette ble ikke observert hos de med alvorlig nyreskade [159]. En annen studie utført av Macha *et*

al. viste lignende resultater som Sarashina *et al.*, og de konkluderte med at det ikke var nødvendig med dosetilpasning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CKD 3) [137].

I studien utført av Barnett *et al.*, også kalt EMPA-REG RENAL studien, ble empagliflozin testet hos DMT2 pasienter med CKD 2, CKD 3 og CKD 4. Resultater etter 24 uker viste at reduksjon av HbA1c hos pasienter med CKD 2 og 3 var større ved bruk av empagliflozin 25 mg sammenlignet med placebo. Forbedring av blodtrykk, både SBT og DBT, samt kroppsvekt ble observert hos disse pasientene. Hos pasienter med CKD 4 var det også rapportert redusert blodtrykk og kroppsvekt, men reduksjon av HbA1c ble ikke observert. Det ble også observert en liten reduksjon i eGFR hos alle pasienter, men dette gikk tilbake til verdien ved baseline etter seponering av legemiddelet [160]. Flere studier har vist god effekt av empagliflozin hos pasienter med DMT2 og nedsatt nyrefunksjon [140, 160].

Sikkerhet og effekt av SGLT2-hemmere er ikke dokumentert hos nyretransplanterte pasienter med PTDM, og effekten som er observert hos DMT2 pasienter kan ikke speile effekten hos nyretransplanterte pasienter med PTDM. Den glukosesenkende effekten av empagliflozin og andre SGLT2-hemmere er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min) [160-162], men dette er observasjoner hos pasienter med to syke nyrer. Bruk av immunsuppressive legemidler kan også påvirke effekten og sikkerheten ved bruk av legemiddelet hos denne pasientgruppen, og det er heller ingen kunnskap om empagliflozin interagerer med immunsuppressiva.

1.6 Relevante biomarkører og andre undersøkelser

1.6.1 Gjennomsnittsglukose

Gjennomsnittsglukose måles ved hjelp av kontinuerlig glukosemonitorering ("Continuous glucose monitoring"; CGM). Dette er kutane målinger i motsetning til blodmålinger, og disse verdiene er også 10-15 minutter forsinket i forhold til blodkonsentrasjonen. CGM gir informasjon om en pasients glukosekonsentrasjoner over en bestemt periode, og dermed er dette til hjelp for å identifisere og forhindre uønskede episoder med hypoglykemi og hyperglykemi [163]. Bruk av CGM kan også hjelpe til med å redusere HbA1c og forbedre pasienters livskvalitet [164]. I tillegg er det mulig å se hvordan diett, trening, stress og antidiabetiske legemidler påvirker plasmaglukoseverdien ved hjelp av CGM [165].

1.6.2 Glukose, Insulin og C-peptid

Glukose er en biomarkør som brukes ved mistanke om hypoglykemi eller hyperglykemi og brukes også til diagnose og etterkontroll av diabetes ved hjelp av FPG når HbA1c ikke kan benyttes [166]. Plasmaglukose er en generell markør på glukosekontroll, mens insulin og C-peptid gir mer spesifikk informasjon om betacellefunksjon og insulinresistens. Høye verdier av insulin og C-peptid tyder på insulinresistens, mens lave verdier indikerer dårlig betacellefunksjon. Det er C-peptid som foretrekkes fremfor insulin fordi det gir et bedre bilde på insulinproduksjonen. Årsaken til dette er at C-peptid, som skilles ut i ekvimolare mengder (1:1) som insulin, har lengre halveringstid enn insulin og har ikke «first-pass» opptak i lever [167, 168].

1.6.3 BMI

BMI er en indeks som gir en pekepinn på om en person er undervektig, normalvektig eller overvektig, og dette beregnes ved hjelp av kroppsvekt og høyde. BMI for normalvektige er mellom 18,50 og 24,99 [169]. Overvekt og fedme gir økt risiko for utvikling av både kardiovaskulære sykdommer og diabetes [170].

1.6.4 Midje/hofte-ratio

Midje/hofte-ratio er et mål på mengde abdominal fett. Abdominal fett har vist seg å øke glukoseintoleranse og kardiovaskulær risiko [86, 171]. WHO har definert abdominal fedme som midje/hofte-ratio over 0,90 for menn og over 0,85 for kvinner [171].

1.6.5 Estimert glomerulær filtrasjonsrate

Estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) brukes for å vurdere nyrefunksjon, oppdage nyreskade og diagnostisere kronisk nyresykdom (CKD) [172]. Det finnes flere formler for å estimere GFR, men i denne studien beregnes GFR ut ifra CKD-EPI formelen som kombinerer kreatinin og cystatin C-verdier [173].

1.6.6 Måling av karstivhet

Karstivhet beskriver en arteries evne til å utvide seg og kontrahere som respons til trykkforandringer, og dette kan måles ved hjelp av pulsølgehastigheten ("Pulse Wave Velocity"; PWV). Karstivhet er en selvstendig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom og død hos pasienter med hypertensjon, DMT2 og ESRD og eldre pasienter [174].

1.6.7 Måling av visceralt fett

Visceralt fett kan føre til insulinresistens og er en risikofaktor for utvikling av PTDM [84]. Måling av kroppssammensetning ved hjelp av Dual-energy X-ray absorptiometry-scan (DEXA-scan) gjør det mulig å se på endring av kroppsfettfordelingen ved en eventuell vektreduksjon [99].

1.7 Hensikten med oppgaven

PTDM er en alvorlig komplikasjon hos nyretransplanterte pasienter og en sentral risikofaktor for utvikling av kardiovaskulære sykdommer hos disse pasientene. Behandling av PTDM med perorale antidiabetika er komplisert på grunn av bivirkninger som kan øke pasientenes kardiovaskulære risiko og redusere nyrefunksjonen i tillegg til potensielle interaksjoner med de immunsuppressive legemidlene. Det er derfor viktig å utføre kliniske studier på pasienter med PTDM, for å undersøke sikkerhet og effekt av ulike antidiabetiske legemidler. SGLT2-hemmeren empagliflozin har vist seg å ha gunstige effekter på glukosemetabolisme, kroppsvekt, kardiovaskulære endepunkter og dødelighet hos ikke-transplanterte pasienter med DMT2 og høy kardiovaskulær risiko [141].

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om empagliflozin er sikker og effektiv ved bruk hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.

2 Materiale og metode

2.1 Studiedesign

Dette er en interimanalyse av en prospektiv, placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert, parallellstudie kalt "EMPA-RenalTx studien", hvor pasientene randomiseres 1:1 til empagliflozin (Jardiance[®]) 10 mg eller placebo en gang daglig i 24 uker. Før inkluderingen startet ble det laget en randomiseringsliste ved hjelp av R-pakken "blockrand". Etter hvert som pasientene inkluderes i studien, blir de tildelt et nummer i kronologisk rekkefølge med tilhørende behandling, men verken studiepersonell eller studiedeltakere har kjennskap til hvem som får hva. Det aktive legemiddelet ble kjøpt kommersielt, mens placebo ble produsert av Kragerø Tablettproduksjon AS. Siden det aktive legemiddelet og placebo ikke er like utseendemessig, ble begge overkapslet i røde kapsler (Capsugel DB-caps size AAEL Swedish Orange, SPC/CoA produsent) for å bevare blindingen og pakket ut ifra randomiseringslisten ved Kragerø Tablettproduksjon AS. Denne studien er initiert av utprøver, som også er sponsoren. EMPA-RenalTx studien er godkjent av både Regional Etisk Komite (REK) og Statens Legemiddelverk (SLV) (Appendiks 1 og 2).

2.2 Studiedeltakere

Studien utføres ved Nyrefysiologisk Laboratorium på OUS Rikshospitalet (EudraCT-nr: 2016-001705-17). Totalt 50 nyretransplanterte pasienter diagnostisert med PTDM ble inkludert i perioden november 2016 til januar 2018. Denne interimanalysen er basert på studieperioden fra baseline til 24 uker for de 40 første pasientene som hadde fullført studien innen 23.mars 2018.

Potensielle pasienter til studien ble funnet ved screening av Nyrefysiologisk labororium sin database (OUS Rikshospitalet), primært ved å se på HbA1c, FPG og OGTT-resultater fra kontrollene utført 8 uker og 1 år etter nyretransplantasjon. Pasienter med glukosekonsentrasjoner tilsvarende diabetes mellitus ifølge ADA sine kriterier ble sjekket for om de oppfyller inklusjons- og eksklusjonskriterier. Deretter ble aktuelle pasienter først kontaktet av to nyreleger ved OUS Rikshospitalet med spørsmål om studiedeltakelse. Pasienter som viste interesse ved kontakt med nyrelegene ble senere kontaktet av studiepersonell som ga ytterligere informasjon om studien, samt satt opp time til

baselineundersøkelse. Ingen undersøkelser ble utført før signert samtykke var mottatt fra pasientene. Under baselineundersøkelsen ble OGTT igjen gjennomført for å bekrefte og dokumentere diagnosen. I tillegg ble det avklart om behov for transport og overnatting.

Alle aktuelle pasienter fikk både muntlig og skriftlig informasjon om hva studien innebærer og hva som skjer under studieperioden i henhold til Helsinkideklarasjonen og Good Clinical Practice (GCP). Det ble understreket at deltakelse i studien var frivillig og at pasienten kan takke nei til deltakelse eller trekke seg fra studien når som helst uten at det skal gi noen konsekvenser for videre oppfølging og behandling av pasienten. Studiedeltakerne skrev under på et informert samtykke, hvor også en av de ansvarlige for studien skrev under (Appendiks 3). Alle studiebesøkene ble utført på OUS Rikshospitalet. Pasientene mottok ingen økonomisk kompensasjon for deltakelse i studien, men både transport og overnatting ble dekket for pasientene som hadde behov for dette.

EMPA-RenalTx studien omfatter 24 uker, og pasientene må gjennom fire undersøkelsesdager. De fire undersøkelsesdagene består av kontroller ved studiestart (baseline) og ved avslutning etter 24 uker, samt to korte sikkerhetskontroller etter henholdsvis 8 og 16 uker (Figur 2.1). Gjennom de 24 ukene skal pasientene fortsette med sine normale hverdagsliv med uforandret kosthold, fysisk aktivitet og legemiddelbruk. Ved eventuelle endringer i medisinalisten må pasientene informere studiepersonell om dette. Pasientene ble inkludert etter følgende kriterier:

Inklusjonskriterier

- Nyretransplantert for mer enn ett år siden
- Stabil nyrefunksjon (mindre enn 20 % variasjon i serumkreatinin de siste 2 månedene)
- Stabil immunsuppressiv behandling ≥ 3 måneder før inklusjon
- Diagnostisert med PTDM (FPG $\geq 7,0$ mmol/L og/eller 2t-PG $\geq 11,1$ mmol/L etter OGTT)
- > 18 år
- Signert informert samtykke og forventet samarbeid med pasienten for behandling og oppfølging

Eksklusjonskriterier

- eGFR < 30 ml/min/1,73m²
- Gravide og ammende
- Overfølsomhet mot det aktive virkestoffet eller andre hjelpestoffer
- Andre medisinske årsaker

2.3 Primært og sekundære endepunkt

Primært endepunkt

Studiens primære endepunkt er endring i gjennomsnittsglukose fra baseline til 24 uker sammenlignet med placebo

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter inkluderer endring i følgende parametere fra baseline til 24 uker sammenlignet med placebo:

- FPG
- 2t-PG etter OGTT
- HbA1c
- Kroppsvekt
- Midje/hofte-ratio
- Karstivhet
- Kroppssammensetning (inkludert visceralt fett)
- Blodtrykk (inkludert ortostatisk blodtrykk)
- eGFR
- Urinsyre

2.4 Undersøkelsesdagene

EMPA-RenalTx studien består av fire undersøkelsesdager som vist i Figur 2.1. Baselineundersøkelsen og den avsluttende kontrollen etter 24 uker, samt kontrollen etter 8 uker gjennomføres ved Nyrefysiologisk Laboratorium ved OUS Rikshospitalet. Kontrollen etter 16 uker gjennomføres lokalt hos pasientens lokale nyrelege (Figur 2.1). Oversikt over undersøkelsesdagene er vist i Tabell 2.1.

Tabell 2.1 Oversikt over de ulike undersøkelsesdagene:

UKE	Screening- periode	Behandlingsperiode			
		Baseline 0	Sikkerhet 8	Sikkerhet 16	Studieslutt 24
Informert samtykke	X				
Evaluering av inklusions- og eksklusjonskriterier	X				
Utlevering av studielegemiddel		X			
Blodprøver		X	X	X	X
Urinprøve		X	X	X	X
eGFR		X	X	X	X
Blodtrykk (inkludert ortostatisk blodtrykk)		X	X	X	X
Legekonsultasjon		X	X	X	X
Midje-hofte måling		X	X		X
OGTT		X			X
CGM		X	X		X
DEXA-scan		X			X
SphygmoCor		X			X
24t-BT		X			X
24t-US		X			X
Adherence			X		X
Sikkerhetsvurdering av studielegemiddel			X	X	X

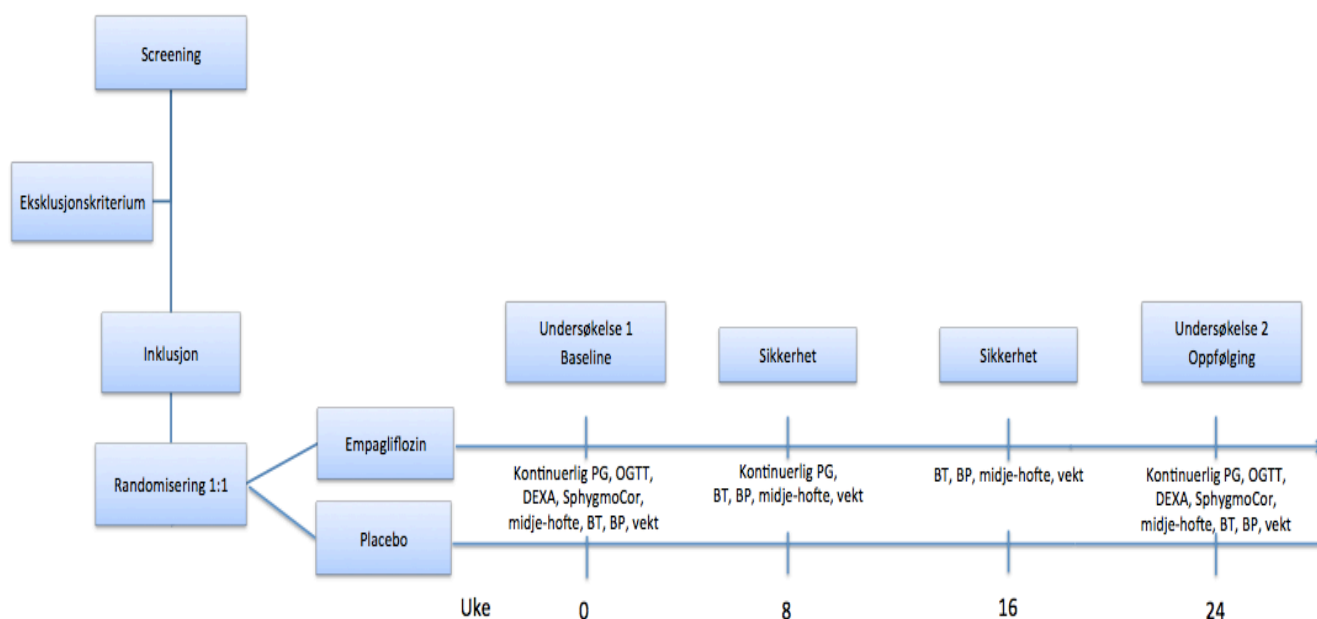
Forkortelser: 24t-BT, 24t-timers blodtrykksmåling; 24t-US, 24-timers urinsamling; CGM, kontinuerlig glukose monitorering; DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry; eGFR, estimert glomerulær filtrasjonsrate; OGTT, oral glukosetoleransetest.

2.4.1 Baseline og avsluttende kontroll

Baselineundersøkelsen og den avsluttende kontrollen etter 24 uker er like og utgjør to dager hver. Disse kontrollene består av fastende blodprøver, OGTT, blodtrykksmåling (inkludert ortostatisk blodtrykk og 24-timers blodtrykk), urinprøve, CGM, måling av midje og hoft, karstivhetsmåling (SphygmoCor), beinmineralmåling ("Dual-energy X-ray absorptiometry"-scan; DEXA-scan) inkludert måling av visceralt fett samt 24-timers urinsamling. Både kroppsvekt og høyde blir målt for å beregne BMI, og pasientene blir også intervjuet om røykevaner, fysisk aktivitet, utdanningsnivå og bruk av legemidler. I tillegg er pasientene til konsultasjon hos en av nyrelegene ved OUS Rikshospitalet ved hvert studiebesøk.

2.4.2 Sikkerhetskontroll i uke 8 og 16

Kontrollene etter 8 og 16 uker gjennomføres først og fremst for å sikre at empagliflozin er sikker å bruke hos nyretransplanterte pasienter med PTDM. Undersøkelsesdagen etter 8 uker består av fastende blodprøver, urinprøve, blodtrykksmåling (inkludert ortostatisk blodtrykk), måling av midje og hoft samt CGM. I tillegg måles kroppsvekt og pasientene blir igjen intervjuet om livsstil og eventuelle endringer i legemiddelbruk. Undersøkelsesdagen etter 16 uker består av fastende blodprøver, urinprøve, måling av blodtrykk og vekt og tas lokalt. Pasientene blir spurt om de har merket eventuelle bivirkninger siden oppstart av studielegemiddelet.

Figur 2.1 Studiedesign:

Studien startet med å screene potensielle pasienter. Deretter ble det undersøkt om pasientene oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Det ble videre laget en randomiseringsliste hvor pasientene ble randomisert til å få enten placebo eller 10 mg empagliflozin. Studien består av fire undersøkelsesdager, hvorav to av dem er ”safety”-undersøkelser.

Forkortelser: BT, blodtrykk; BP, blodprøver; DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry; OGTT, oral glukosetoleranse test; PG, plasma glukose.

2.5 Kontinuerlig glukosemonitorering (CGM)

I løpet av studieperioden skal hver pasient gjennomføre CGM tre ganger; ved baseline, uke 8 og ved avsluttende kontroll i uke 24. Glukosesensoren settes av studiepersonell på overarmen til pasientene. For å korrigere med sensorresultatene må pasientene manuelt måle blodsukkeret ved å stikke seg i fingeren 3-4 ganger daglig med blodsukkerapparat (Bayer Contour[®]XT eller Bayer Contour[®]Next One, Leverkusen, Tyskland) som utleveres av studiepersonell. Dette gjøres fordi glukosekonsentrasjonen i blod og vev ikke er det samme. Klokkeslett for målingene, blodsukkerverdiene og eventuelt før eller etter måltid skal føres opp på iProTM2-loggark (Appendiks 4). Glukosesensoren bæres i totalt 4 døgn og pasientene tar av sensoren selv hjemme. Sensoren, loggarket og blodsukkerapparatet skal returneres til OUS Rikshospitalet i ferdig frankert konvolutt via post.

CGM utføres ved hjelp av iProTM2 (iPro Continuous Glucose Monitoring system, Medtronic, Inc., Diabetes, Dublin, Irland). iProTM2 er en av de mest nøyaktige CGM-enhetene som finnes

på markedet i dag, og den avslører flere fluktuasjoner som ikke kan sees ved HbA1c eller ved stikk i fingeren [175, 176]. Denne enheten måler glukosekonsentrasjoner i væsken rundt cellene (interstitiellvæsken) i opptil 6 døgn med måling hvert 5.minutt, som tilsvarer 288 målinger per døgn [177, 178]. Dette CGM-systemet består av to deler: en sensor og en opptaker [175]. Sensoren består av en kobbertråd og gir en kontinuerlig elektrisk strøm som er proporsjonal med glukosekonsentrasjon i vev. Denne sensoren settes subkutant ved hjelp av et Enlite™ apparat som knipser sensoren inn under huden. Opptakeren festes på sensoren og tar opp og lagrer alle glukosekonsentrasjonene frem til sensoren tas av og resultatene lastes opp i programmet CareLink iPro OUS. Her registreres også de målte blodsukkerverdiene ved stikk i fingeren manuelt, og til slutt fås en rapport fra CGM-perioden med korrigerende av sensordataene.

2.6 Oral glukosetoleranse test (OGTT)

OGTT er nødvendig for å vurdere glukosetoleranse, og dette utføres ved inntak av sukkervann (Glucose Concentrated Drink lemon flavor fra Top Star 75®, Top Labs Products, Esteriplas – Produtos para a Area de Saude, Portugal) som inneholder 75 g glukose. Studiedeltakerne gjennomfører dette både ved baseline og den avsluttende kontrollen i uke 24. Fastende blodprøver for analyse av glukose, insulin og C-peptid tas før sukkervannet drikkes av pasientene. Deretter tas det nye blodprøver etter henholdsvis 30 minutter og 2 timer etter inntak av sukkervannet, og alle verdiene skrives ned i Case Report Forms (CRF) (Appendiks 5).

2.7 Prøvetaking

2.7.1 Blod

Alle blodprøver tas fastende (ikke spise, drikke, røyke/snuse eller ta medisiner de siste 10 timene før oppmøte) og tappes av bioingeniør eller sykepleiere ved Nyrefysiologisk Laboratorium på OUS Rikshospitalet. Blodet blir tappet i ulike rør avhengig av hva som skal analyseres (se Tabell 2.2). Blodprøvene blir videresendt for analyse ved Klinikk for Laboratoriemedisin, Avdeling for medisinsk biokjemi på OUS Rikshospitalet.

Tabell 2.2 Oversikt over ulike type rør som blodet tappes i avhengig av hva som skal analyseres:

Type rør	Hva som skal analyseres
Citratrør	INR
Li-Heparin med gel	Natrium, Kalium, Kalsium, Fosfat, Magnesium, ASAT, ALAT, LD, ALP, GT, Urinsyre (urat), Bilirubin, Cystatin C, Karbamid (urea), Kreatinin, Glukose, Insulin, C-peptid, Kolesterol, HDL, LDL, Triglyserider, Lipoprotein a, CRP, Albumin, Totalprotein
EDTA fullblod	Hemoglobin, Hematokrit, HbA1c, Leukocytter, Erytrocytter, Trombocytter, Cyklosporin, Takrolimus, Everolimus
EDTA plasma	PTH, Mykofenolat

Forkortelser: ALAT, alanin aminotransferase; ALP, alkalisk fosfatase; ASAT, aspartat aminotransferase; CRP, c-reaktivt protein; EDTA, etylendiamintetraacetat som hindrer blodet i å koagulere; GT, gamma-glutamyl transferase; HbA1c, glykert hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; INR, International Normalized Ratio eller internasjonalt standardisert skala for måling av blodets koagulasjonstid; LD, laktat dehydrogenase; LDL, low density lipoprotein; PTH, parathyreoideahormon.

2.7.2 Urin

Før hvert studiebesøk bes pasientene ta med en prøve med morgenurin som sendes til både bakteriologisk dyrkning ved Klinikk for diagnostikk og intervensjon, Mikrobiologisk avdeling og Klinikk for Laboratoriemedisin, Avdeling for medisinsk biokjemi (OUS Rikshospitalet). Ved Mikrobiologisk avdeling vil urinprøven testes med stix for å analysere glukose, ketoner, protein, blod, pH, nitritt og leukocytter. Ved Avdeling for medisinsk biokjemi utføres det en kvantitativ analyse av protein, kreatinin og albumin.

24-timers urinsamling (24t-US)

Pasientene må samle urin i 24 timer både ved baseline og ved studieslutt for å undersøke eventuell økt diurese. Pasientene får med seg en urindunk som er tilsatt 5 ml eddiksyre (etansyre, 99,7 %) som brukes for å surgjøre urinen. Etter 24 timer føres totalvolumet i CRF og en liten mengde urin lagres i biobanken. I tillegg sendes resten av urinen til analyse av magnesium, kreatinin, protein, albumin, albumin/kreatinin-ratio og totalprotein/kreatinin-ratio.

2.7.3 Blodtrykk

Apparatet som brukes for å måle blodtrykk og puls er M30 fra Mediana[®] (Mediana Co., Ltd., Sør-Korea), og målingene utføres etter minst 10 minutters hvile. Først måles blodtrykket kontinuerlig tre ganger i sittende posisjon. Deretter bes pasienten stå oppreist, og nye målinger tas etter henholdsvis 1 minutt og 3 minutter for å undersøke om pasienten har ortostatisk blodtrykk.

24-timers blodtrykksmåling (24t-BT)

I tillegg til 24t-US gjennomfører alle studiedeltakere 24-timers blodtrykksmåling to ganger i løpet av studieperioden, på baselineundersøkelsen og på den avsluttende kontrollen. Før blodtrykksmåleren (Oscar2 24-Hr ABP fra SunTech Medical, Inc., Morrisville, NC USA) settes på pasienten, blir pasientens identitet og intervall for målingene lastet ned på blodtrykksmåleren via programvaren AccuWin Pro OUS. Under måleperioden vil mansjetten blåse seg opp hvert 20.minutt på dagtid og hvert 45.minutt mellom kl.22:00 og kl.07:00, og pasientene blir informert om å slappe av i armen hver gang mansjetten blåser seg opp. Etter 24 timer blir all data fra blodtrykksmåleren lastet opp i programvaren og resultatene skrives ut og føres i CRF.

2.7.4 Kroppsmasseindeks og midje/hofte ratio

Kroppsmasseindeks (BMI) måles ved hjelp av kroppsvekt og høyde, mens midje/hofte ratio beregnes ved hjelp av det smaleste området rundt midjen og det bredeste området rundt hoften.

2.8 Karstivhetsmåling

Karstivhetsmåling gjennomføres ved SphygmoCor[®] (SphygmoCor, AtCor Medical Pty Ltd., West Ryde, Australia). Før start av målingene, plottes pasientenes blodtrykk, høyde og vekt inn i programmet SphygmoCor Cardiovascular Management Suite (CvMS) OUS på PC. Pasientenes pulsbølgeanalyse ("Pulse Wave Analysis"; PWA) blir først registrert gjennom AIx ("Augmentation Index", beregnet ved trykkbølgeformen til en arterie) målet [179]. Deretter settes tre små elektroder med hydrogel (KendallTM ECG Electrodes, Covidien, Tyskland) ved begge håndledd og den ene ankelen for å måle hjertets aktivitet ved hjelp av EKG (elektrokardiogram) samtidig som pulsbølg hastigheten (PWV) måles. SphygmoCor[®] måler PWV mellom to arterielle steder: ved karoten (ved halsen) på samme side hvor den transplanterte nyren ligger og femoral (ved lysken) på motsatt side av den transplanterte

nyren. Disse arteriene har vist seg å være de mest prediktive for kardiovaskulær risiko [180, 181].

2.9 Måling av visceralt fett

Kroppssammensetningsmålingen, inkludert visceralt fett, utføres ved hjelp av DEXA-scan med programmet CoreScan (GE Healthcare) som beregner masse og volum av VAT. Dette gjøres ved å definere et område rundt overkroppen som er av interesse, og deretter estimeres både visceralt fett og subkutan fett innenfor det valgte området [182]. Prosent visceralt fett er regnet ut ved hjelp av mengde visceralt fett i kg og total fettmasse i kg. DEXA består av et røntgenbord og en skanner som er festet til bordet. Pasientene skal ligge i ro på røntgenbordet, mens skanneren beveger seg over hele kroppen og tar tydelige bilder for senere tolkning. Varigheten av denne målingen er mellom 10 og 30 minutter, og det varierer fra pasient til pasient [183, 184].

2.10 Demografiske data

Ved baselineundersøkelsen blir demografiske data som kjønn, alder og tid siden transplantasjon (Tx) registrert. Pasientene bes også om å ta med en oppdatert medisinliste ved baseline, og i de andre undersøkelsesdagene blir de spurt om det har skjedd endringer i medisinlisten. I tillegg til dette intervjues pasientene om livsstil, røyking, utdanning og andre sykdommer, og all data noteres ned i CRF.

2.11 Beregninger

2.11.1 Gjennomsnittsglukose

Etter at resultatene fra CGM blir eksportert fra CareLink iPro OUS til Excel, blir de brukt i statistikkprogrammet R. Her beregnes gjennomsnittsglukose fra AUC over tre sammenhengende døgn (72 timer) ved hjelp av trapesmetoden.

$$\text{Gjennomsnittsglukose ((mmol/L)/time)} = \text{AUC}_{\text{glukose 3 døgn}} / 72 \text{ timer}$$

2.11.2 Kroppsmasseindeks (BMI)

BMI beregnes ved hjelp av høyde og kroppsvekt.

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{vekt (kg)} / \text{høyde}^2 \text{ (m)}$$

2.11.3 Midje/hofte-ratio

Midje/hofte-ratio beregnes ved hjelp av midjemål og hoftemål. For at det skal bli målt på like områder rundt midjen og hoften hos alle studiedeltakere, blir det smaleste området rundt midjen og det bredeste området rundt hoften brukt som standardmål.

$$\text{Midje/hofte-ratio} = \text{midje (cm)} / \text{hofte (cm)}$$

2.11.4 Nyrefunksjon

GFR beregnes for å estimere nyrefunksjon, men er ikke gullstandarden. Dette beregnes ved hjelp av CKD-EPI ("Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration") formelen som kombinerer kreatinin og cystatin C [185-187].

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (256 * \text{alder (år)}^{-0,285}) * (\text{kreatinin (mg/dL)}^{-0,388}) * (\text{cystatin C (mg/L)}^{-0,404})$$

$$\text{Dersom kvinne: } \times 0,833$$

2.11.5 Insulinsekresjon justert for nyrefunksjon og høye glukosekonsentrasjoner

Siden C-peptid elimineres via nyrene og eliminasjonen kan påvirkes av nyrefunksjonen, estimeres insulinsekresjonen justert for nyrefunksjonen. Dette estimeres ut ifra CPGCR ("C-Peptide to Plasma Glucose, Creatinine Ratio") [188, 189].

$$CPGCR = (\text{c-peptid (nmol/l)} * 100) / (\text{p-glukose (mmol/L)} * \text{p-kreatinin (}\mu\text{mol/L)})$$

2.11.6 Betacellefunksjon og insulinresistens

Betacellefunksjonen (%B) og insulinresistensen (IR) estimeres ved bruk av HOMA ("Homeostasis model assessment")-modellen fra FPG og fastende plasmainsulin (FPI) [190, 191].

$$HOMA1-IR = (\text{p-insulin (}\mu\text{IU/mL)} * \text{p-glukose (mmol/L)}) / 22,5$$

$$HOMA1-\%B = (20 * \text{p-insulin (}\mu\text{IU/mL)}) / (\text{p-glukose (mmol/L)} - 3,5)$$

2.12 Adherence

Adherence blir kontrollert på sikkerhetskontrollen i uke 8 og på den avsluttende kontrollen i uke 24. Pasientene informeres om å ta med kapslene til kontrollene, og på kontrollene blir kapslene talt manuelt av studiepersonell. Pasientene sies å være adherent når prosentandelen for adherence er større eller lik 80 % [192]. Adherence beregnes ut ifra formelen nedenfor:

$$\text{Adherence} = (\text{antall talte kapsler} / \text{antall kapsler beregnet å være igjen}) \times 100$$

2.13 Sikkerhet

Ved hver undersøkelsesdag blir pasientene spurt om bivirkninger og uønskede hendelser de har opplevd den siste tiden. I tillegg kontrolleres sikkerheten ved hjelp av CGM, blodprøver samt urinprøver. Episoder med moderat hypoglykemi, definert som plasmaglukose mellom 2,0 mmol/L og 3,9 mmol/L, blir observert ved hjelp av CGM. Blodprøvene blir også analysert for å kontrollere og vurdere konsentrasjonene av de immunsuppressive legemidlene. Eventuelle bivirkninger noteres i CRF.

2.14 Statistikk

Hensikten med EMPA-RenalTx studien er å undersøke om empagliflozin forbedrer glukosemetabolismen og forårsaker vekttap hos nyretransplanterte pasienter med PTDM. Siden dette er en interimanalyse av EMPA-RenalTx studien som fortsatt pågår, er det ikke mulig å åpne blindingen og se hvem som har fått aktivt legemiddel og hvem som har fått placebo. Uten dette er det umulig å sammenligne gruppene i denne oppgaven. Derfor ble studiedeltakerne delt i to grupper, hvor den ene gruppen besto av pasienter som fikk aktivt legemiddel og den andre gruppen besto av pasienter som fikk placebo. Gruppene ble kalt A og B, og dette ble utført av en person som ikke har en direkte involvering i studien. Studiepersonell visste ingenting om hvilken gruppe som fikk hva, kun masterstudenten fikk vite hvilke pasienter gruppene besto av, men behandlingsmodalitet var ukjent også for studenten.

Det primære endepunktet i denne studien er endring i gjennomsnittsglukose fra baseline til uke 24 sammenlignet med placebo, men det primære endepunktet i denne interimanalysen er endring i gjennomsnittsglukose fra baseline til uke 24 i gruppe A sammenlignet med gruppe B. Sekundære endepunkter vil også undersøkes ved sammenligning av gruppe A og B.

Dermed er nullhypotesen og den alternative hypotesen formulert på følgende måte:

H_0 (nullhypotese): $\mu_1 = \mu_2$

Det er ingen forskjell i effekt mellom gruppene A og B.

H_a (alternativ tosidig hypotese): $\mu_1 \neq \mu_2$

Det er forskjell i effekt mellom gruppene A og B.

2.14.1 Antall pasienter

Basert på litteratur om pasienter med DMT2 antar vi å finne en forskjell i gjennomsnittsglukose på $0,95 \pm 0,95$ mmol/L fra baseline til 24 uker hos nyretransplanterte pasienter med PTDM som får aktivt legemiddel sammenlignet med pasienter som får placebo [193, 194]. Det var nødvendig å inkludere 42 pasienter for å sikre en teststyrke på 90 % med 5 % signifikansnivå, men med 20 % frafall tatt i betraktning, ble det beregnet at 50 pasienter skulle bli inkludert i EMPA-RenalTx studien.

2.14.2 Statistisk analysemetode

Alle analysene ble vurdert som endring fra baseline til 24 uker, og differansen ble sammenlignet mellom gruppe A og gruppe B.

Alle data fra interimanalysen ble først sjekket for normalfordeling ved hjelp av Shapiro Wilks' test. Siden ikke alle dataene var normalfordelte, ble det benyttet ikke-parametriske tester for å utføre alle statistiske beregninger. Den statistiske analysen ble utført ved hjelp av programmet R-Studio. P-verdier $\leq 0,05$ ble vurdert som statistisk signifikant, og p-verdiene ble beregnet ved hjelp av Wilcoxon Rank Sum test og Kji-kvadrat test for henholdsvis kvantitative og kategoriske data.

3 Resultater

3.1 Pasientkarakteristika

Denne interimanalysen er basert på de 40 første inkluderte pasientene i EMPA-RenalTx studien. Av disse var det 37 pasienter som fullførte studien, mens tre pasienter hadde blitt ekskludert på grunn av følgende årsaker; tilbaketrekking etter eget ønske, tykktarmskreft samt ikke lenger oppfyllelse av inklusjonskriterier. Pasientene ble delt inn i gruppe A (18 pasienter) og gruppe B (19 pasienter), og koden for blindingen ble ikke brutt for å fordele pasientene i gruppene. De tre ekskluderte pasientene (gruppe B) er ikke videre tatt i betraktning i analysen av resultatene.

Kjønnsfordelingen var lik mellom gruppene (4 kvinner i gruppe A og 5 kvinner i gruppe B). I tillegg var 43 % av studiepasientene overvektige ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), 50 % i gruppe A og 37 % i gruppe B. I denne interimanalysen var den yngste pasienten 21 år og den eldste var 75 år, og det var også stor variasjon i tid siden transplantasjon (1 – 16 år). Ingen av pasientene i denne interimanalysen har vært nyretransplantert mer enn 1 gang. Nyrefunksjonen hos pasientene varierte fra normal til moderat nedsatt ved baseline, definert som CKD 1-3 [7]. Tabell 3.1 oppsummerer pasientenes demografiske data.

Ved studiestart hadde 84 % av pasientene hypertensjon og like stor andel av pasientene hadde også dyslipidemi. Behandlingen for diabetes varierte fra pasient til pasient og var fordelt på følgende måte; DPP-4-hemmere (49 %) etterfulgt av sulfonylurea (19 %), insulin (19 %) og metformin (5 %), hvor noen av pasientene brukte kombinasjon av flere antidiabetiske legemidler. 24 % av pasientene brukte ingen glukosesenkende legemidler ved baseline.

Tabell 3.2 og 3.3 oppsummerer sykdomshistorie og legemiddelbehandling hos pasientene i denne interimanalysen.

Tabell 3.1 Oversikt over demografiske data ved baseline for gruppe A og gruppe B, angitt som median (range) eller antall pasienter (prosent):

Demografiske data	Gruppe A N = 18	Gruppe B N = 19
Kjønn, n		
• Mann	14 (77,8)	14 (73,7)
• Kvinner	4 (22,2)	5 (26,3)
Alder, år	63 (31-72)	60 (21-75)
Tiden siden transplantasjon, år	3 (1-16)	3 (1-15)
BMI, kg/m ²	29,5 (24,7-39,3)	26,9 (22,4-45,8)
Midje/hofte ratio	1,01 (0,82-1,25)	0,98 (0,8-1,11)
SBT, mmHg	141 (111-176)	140 (100-163)
DBT, mmHg	79 (66-94)	82 (55-94)
HbA1c, %	7,1 (5,6-9,7)	6,8 (5,8-8,8)
FPG, mmol/L	8,1 (5-13,1)	7,3 (4,5-12,5)
eGFR, mL/min/1,73m ²	66 (36-98)	61 (34-85)
Levende donor, n (%)	8 (44,4)	6 (31,6)
Røyker, n (%)	4 (22,2)	1 (5,3)
Ex-røyker, n (%)	10 (55,6)	6 (31,6)
Fysisk aktiv > 2 ganger i uka, n (%)	12 (66,7)	16 (84,2)
Indikasjon for transplantasjon, n (%)		
• Nefrosklerose	3 (15,8)	3 (15,8)
• Glomerulonefritt	7 (38,9)	9 (47,4)
• PKD	2 (11,1)	3 (15,8)
• Annet	6 (33,3)	4 (21)

Forkortelser: BMI, kroppsmasseindeks; DBT, diastolisk blodtrykk; eGFR, estimert glomerulær filtrasjonsrate; FPG, fastende plasmaglukose; HbA1c, glykert hemoglobin; PKD, polycystisk nyresykdom ("polycystic kidney disease"); SBT, systolisk blodtrykk.

Tabell 3.2 Oversikt over studiedeltakernes sykdomshistorie ved studiestart, angitt som antall pasienter (prosent):

Sykdommer	Gruppe A N = 18	Gruppe B N = 19
Koronarsykdom	5 (27,8)	6 (31,6)
Hypertensjon	15 (83,3)	16 (84,2)
Dyslipidemi (høyt kolesterol)	15 (83,3)	16 (84,2)
Osteoporose	6 (33,3)	6 (31,6)

Tabell 3.3 Oversikt over studiedeltakernes legemiddelbruk ved studiestart, angitt som antall pasienter (prosent):

Legemidler	Gruppe A N = 18	Gruppe B N = 19
Antidiabetisk behandling (monoterapi eller kombinasjonsterapi)		
Monoterapi		
• DPP-4-hemmer	5 (27,8)	8 (42,1)
• Metformin	0 (0)	0 (0)
• SU	2 (11,1)	2 (10,5)
• Insulin	4 (22,2)	1 (5,3)
• Ingen behandling	5 (27,8)	4 (21,1)
Kombinasjoner		
• DPP-4-hemmer + Metformin	1 (5,6)	1 (5,3)
• DPP-4-hemmer + SU	1 (5,6)	1 (5,3)
• DPP-4-hemmer + Insulin	0 (0)	1 (5,3)
• SU + Insulin	0 (0)	1 (5,3)
Hypertensjonsbehandling		
• ACE-hemmer/ARB	9 (50,0)	4 (21,1)
• Kalsiumantagonist	10 (55,6)	13 (68,4)
• Betablokker	6 (33,3)	10 (52,6)
• Betablokker + tiazid	0 (0)	1 (5,3)
• Alfa-blokker	1 (5,6)	2 (10,5)
• Alfa- og betablokker	4 (22,2)	2 (10,5)
• Kalsiumantagonist + ARB	1 (5,6)	1 (5,3)
• Ingen	3 (16,7)	3 (15,8)
Blodplatehemmer/antikoagulantia	13 (72,2)	15 (78,9)
Statiner	17 (94,4)	16 (84,2)

Forkortelser: ACE-hemmer, angiotensin konverterende enzym hemmer; ARB, angiotensin-II reseptorblokker; DPP-4-hemmer, dipeptidyl peptidase-4-hemmer; SU, sulfonylurea.

3.2 Immunsuppressiv behandling

De immunsuppressive legemidlene som ble brukt av pasientene under studien var et trippelregime basert på en kalsineurinhemmer (ciklosporin eller takrolimus), eventuelt everolimus samt mykofenolat og prednisolon. Alle unntatt en pasient i gruppe A brukte prednisolon, mens 89 % av pasientene brukte mykofenolat (3 pasienter i gruppe A og 1 pasient i gruppe B brukte ikke). Av kalsineurinhemmere var takrolimus den mest brukte, hvor omtrent 75 % av pasientene brukte dette. Oversikt over det immunsuppressive regimet i hver av intervensjonsgruppene kan sees i Tabell 3.4. I Appendiks 6a er det oversikt over døgndose av immunsuppressive legemidler hos hver enkelt pasient i studien.

Ved baseline var median blodkonsentrasjoner for takrolimus 5,6 (range: 3,4-8,1) µg/L og for ciklosporin 92 (range: 66-115) µg/L i gruppe A, mens i gruppe B var det 5,8 (range: 3,3-7,6) µg/L og 96 (range: 88-100) µg/L for henholdsvis takrolimus og ciklosporin. Blodkonsentrasjoner for mykofenolat var 1,8 (range: 0,7-4,4) µg/L i gruppe A og 1,8 (range: 0,8-4,5) µg/L i gruppe B. Oversikt over blodkonsentrasjonene av immunsuppressiva for hver enkel pasient ved baseline og etter 24 uker er oppsummert i Appendiks 6b.

Tabell 3.4 Oversikt over bruk av immunsuppressive legemidler under studien for gruppe A og gruppe B, angitt som antall pasienter (prosent):

Immunsuppressive legemidler	Gruppe A N = 18	Gruppe B N = 19
Kalsineurinhemmere og mTor-hemmer		
• Ciklosporin	3 (16,7)	3 (15,8)
• Takrolimus	14 (77,8)	14 (73,7)
• Everolimus	1 (5,6)	1 (5,3)
Prednisolon	17 (94,4)	19 (100)
Mykofenolat	15 (83,3)	18 (94,7)

3.3 Effekt

I Tabell 3.5 er det oppsummering over effekt på endepunkter i studien etter 24 ukers behandling for gruppe A og gruppe B.

Tabell 3.5 Sammendrag av resultater av effekt på endepunkter i studien etter 24 uker, oppgitt som median (range):

Parameter	Gruppe A			Gruppe B			p-verdi*
	Baseline	24 uker	Δ	Baseline	24 uker	Δ	
Primært endepunkt Gjennomsnittsglukose (mmol/L)**	8,0 (6,1-11,6)	8,4 (6,3-12,6)	0,20 (-0,8-5,4)	8,1 (5,8-10,5)	8,5 (6,2-13,0)	0,12 (-1,9-36)	0,7397
Sekundære endepunkter							
HbA1c (%)	7,1 (5,6-9,7)	6,7 (5,5-8,9)	-0,2 (-2,7-0,3)	6,8 (5,8-8,8)	6,9 (5,3-9,6)	0,1 (-0,7-1,1)	0,0013
FPG (mmol/L)	8,1 (5,0-13,1)	6,9 (5,6-13,7)	-0,7 (-4,0-5,6)	7,3 (4,5-12,5)	7,6 (5,8-12,5)	0,3 (-1,3-3,1)	0,014
FPI (pmol/L)	118 (5-359)	115 (45-357)	45 (-112-130)	120 (23-1062)	108 (31-996)	-1 (-230-104)	0,83
SBT (mmHg)	136 (109-164)	140 (112-153)	1,5 (-21-10)	135 (110-155)	134 (116-155)	2 (-17-23)	0,77
DBT (mmHg)	77 (65-96)	77 (67-97)	0 (-7-7)	78 (68-92)	78 (70-91)	1 (-7-15)	0,55
HOMA1-%B***	81,6 (29,5-345,6)	88,1 (38,5-380,8)	9,5 (-224-232)	91 (18,1-766)	82,8 (11,2-428,1)	-14,2 (-506-82,2)	0,126
HOMA1-IR***	6,2 (2,3-22,5)	6,0 (1,8-28,2)	-0,15 (-8,3-9,6)	6,2 (0,85-66,6)	5,5 (1,15-65,01)	0,38 (-21,1-10,3)	0,179
Vekt (kg)	95 (64-122)	93 (60-120)	-3 (-8,0-5,0)	83 (53-150)	83 (54-148)	1 (-6,0-8,0)	0,0089
BMI (kg/m ²)	29,5 (24,7-39,3)	29,3 (23,2-37,0)	-0,9 (-2,6-1,6)	26,9 (16,6-45,8)	26,9 (22,9-45,2)	0,4 (-1,8-10,3)	0,0047
Midje/hofte-ratio	1,01 (0,82-1,25)	1,02 (0,83-1,2)	-0,01 (-0,07-0,06)	0,98 (0,8-1,11)	0,98 (0,82-1,2)	0 (-0,12-0,1)	0,195
Karstivhet (m/s)	11,2 (7,0-19,0)	10,6 (7,9-18,6)	-0,4 (-5,2-1,7)	9,7 (5,9-16,3)	10,2 (6,3-16,6)	0,4 (-5,3-2,8)	0,196
VAT (%)	7,7 (2,95-11,23)	8,0 (2,0-11,14)	-0,06 (-2,92-1,52)	6,4 (3,98-12,8)	7,9 (3,95-12,14)	-0,04 (-1,94-1,97)	0,946
eGFR (ml/min/1,73m ²)****	66 (46,0-82,9)	63 (41,1-86,2)	-2,7 (-10,8-7,0)	59 (43,6-82,4)	59 (44,0-81,5)	-0,9 (-6,5-9,3)	0,23
Urinsyre (μmol/L)	385 (274-463)	321 (235-423)	-53 (-144-85)	380 (316-567)	383 (310-614)	-9 (-107-108)	0,001

Forkortelser: BMI, kroppsmasseindeks; DBT, diastolisk blodtrykk; eGFR, estimert glomerulær filtrasjonsrate; FPG, fastende plasmaglukose; FPI, fastende plasmainsulin; HbA1c, glykert hemoglobin; HOMA1-%B, insulinsekresjonsindeks; HOMA1-IR, insulinresistensindeks; SBT, systolisk blodtrykk.

*p-verdi er beregnet ut ifra endring i gruppe A og endring i gruppe B.

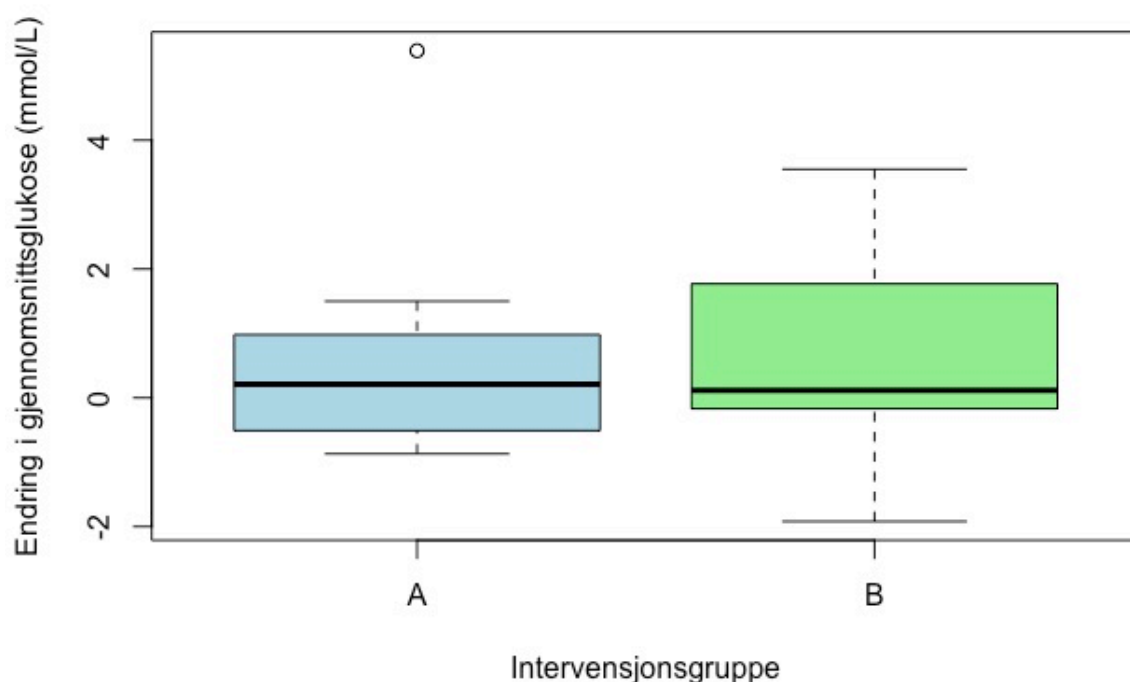
**Gjennomsnittsglukose over 3 døgn beregnet ved hjelp av AUC.

***HOMA1-IR og HOMA1-%B er beregnet ved hjelp av ”Homeostasis model assessment”-modellen [190].

****eGFR er estimert ved hjelp av CKD-EPI formelen basert på kreatinin og cystatin C [185].

3.3.1 Gjennomsnittsglukose

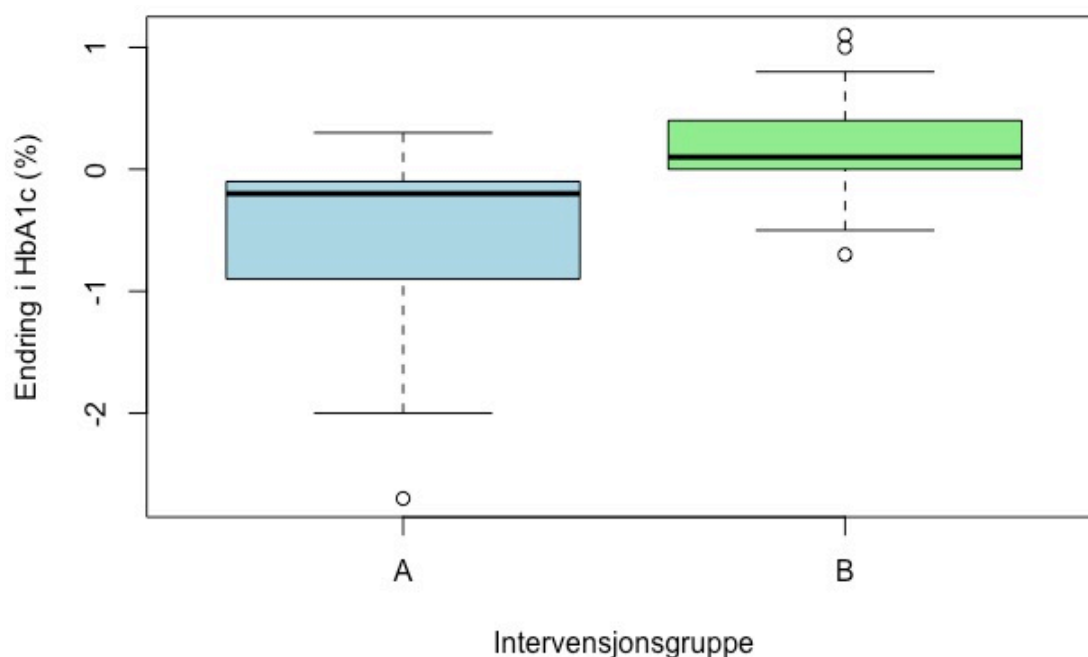
Resultatet fra gjennomsnittsglukose er basert på 36 pasienter på grunn av manglende data ved 24 uker for 1 pasient i gruppe B. Det ble observert en økning i gjennomsnittsglukose i begge grupper. I gruppe A var median økning 4,9 % fra $8,0 \pm 1,5$ mmol/L til $8,4 \pm 1,9$ mmol/L, mens i gruppe B var det 4,6 % fra $8,1 \pm 1,5$ mmol/L til $8,5 \pm 2,0$ mmol/L. Det ble ikke vist noen signifikant forskjell i endring i gjennomsnittsglukose (p-verdi = 0,74) mellom intervensjonsgruppene. Imidlertid hadde 6 pasienter i gruppe A > 5 % reduksjon i gjennomsnittsglukose, mens det kun var 2 pasienter i gruppe B. Figur 3.1 viser forskjellen mellom gruppene, og gjennomsnittsglukoseverdier for hver enkel pasient i studien er oppgitt i Appendiks 6c.



Figur 3.1 Endring i gjennomsnittsglukose (mmol/L) etter 24 uker i de to intervensjonsgruppene.

3.3.2 HbA1c, FPG og FPI

HbA1c ble redusert med 5,0 % i gruppe A fra baseline til uke 24, mens det i gruppe B ble sett en økning på 1,5 %. Forskjellen i endringer i HbA1c mellom intervensjonsgruppene var signifikant (Tabell 3.6, p-verdi < 0,05), og totalt prosentpoeng var 6,5. I gruppe A ble det også observert at reduksjonen i HbA1c var større hos pasienter med HbA1c > 8,0 % ved baseline (-2,7–0,3 %) sammenlignet med pasienter med HbA1c < 8,0 % (-0,9–0,2 %). Figur 3.2 viser forskjellen i HbA1c mellom gruppene.



Figur 3.2 Endring i HbA1c (%) etter 24 uker i de to intervensjonsgruppene.

Etter 24 uker ble det også sett en reduksjon i FPG i gruppe A (14,8 % reduksjon), mens i gruppe B var det en økning på 4,1 %. Dette gir 18,9 prosentpoeng (Tabell 3.6, p-verdi < 0,05). Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i FPI mellom gruppe A og gruppe B (p-verdi = 0,83). I Appendiks 6d er verdiene for HbA1c, FPG og FPI for hver enkel pasient i studien oppsummert.

3.3.3 Blodtrykk

Ved måling av 24t-BT etter 24 ukers behandling ble det ikke funnet noen signifikant forskjell i endring i SBT (p-verdi = 0,77) og DBT (p-verdi = 0,55) mellom intervensjonsgruppene. I gruppe A var det en økning på 2,9 % i SBT og en økning på 0,7 % i DBT etter 24 uker, mens i gruppe B ble det observert en liten reduksjon på 0,7 % i SBT og ingen endring i DBT. 2

pasienter i hver av gruppene hadde en reduksjon > 10 mmHg i SBT, men dette ble ikke sett i DBT. Det var heller ingen signifikant forskjell i endring i puls (p-verdi = 0,73).

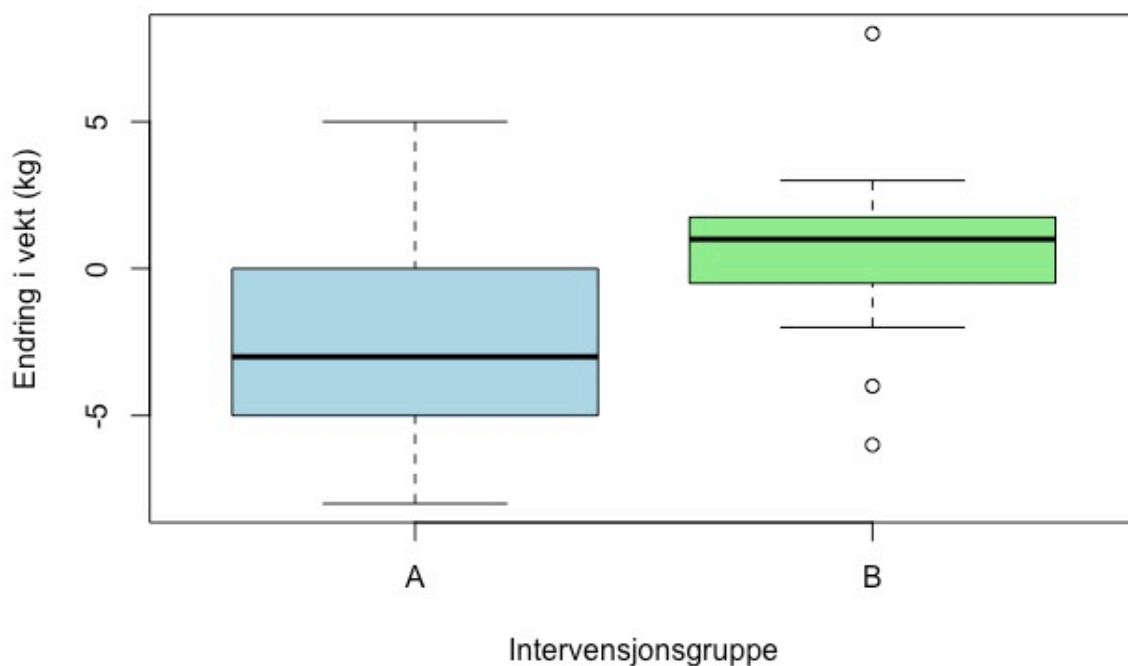
Ved vanlig blodtrykksmåling under visittene ble det observert en reduksjon i SBT i begge intervensjonsgruppene, med 2,5 % og 2,1 % i henholdsvis gruppe A og gruppe B (p-verdi = 0,23). Endringer i DBT og puls var heller ikke signifikante (p-verdi = 0,43 for DBT og p-verdi = 0,92 for puls). Resultater fra de stående blodtrykksmålingene etter 1 minutt og 3 minutter viste ingen signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppene i både ortostatisk systolisk blodtrykk og ortostatisk diastolisk blodtrykk, hvor alle p-verdiene var over 0,4. Det er likevel nevneverdig at SBT og DBT ble redusert med henholdsvis 6,1 % og 4,5 % i gruppe A ved ortostatisk blodtrykksmåling etter 1 minutt, i motsetning til økning med 2,3 % i SBT og 2,7 % i DBT i gruppe B. Blodtrykkverdiene for hver enkel pasient i studien er oppsummert i Appendiks 6e.

Ved vanlig sittende blodtrykk ble det vist DBT < 70 mmHg hos 5 av pasientene etter 24 uker, hvorav 2 pasienter var fra gruppe A og 3 pasienter fra gruppe B. Ved måling av ortostatisk blodtrykk etter 1 og 3 minutter var det henholdsvis 27,8 % og 33,3 % av pasientene i gruppe A som hadde DBT < 70 mmHg. I gruppe B, derimot, var det 21,1 % og 31,6 % av pasientene som hadde DBT < 70 mmHg ved ortostatisk blodtrykk etter 1 og 3 minutter. Totalt 5 av pasientene (2 i gruppe A og 3 i gruppe B) hadde lavt ortostatisk blodtrykk hvor det ble sett et fall i DBT på minst 10 mmHg fra sittende blodtrykk til ortostatisk blodtrykk etter 3 minutter, og 2 av pasientene i gruppe A fikk halvert dosene av blodtrykkssenkende legemidler. Ingen av pasientene rapporterte noen bivirkninger knyttet til hypotensjon under studien.

3.3.4 Kroppsvekt, BMI og midje/hofte-ratio

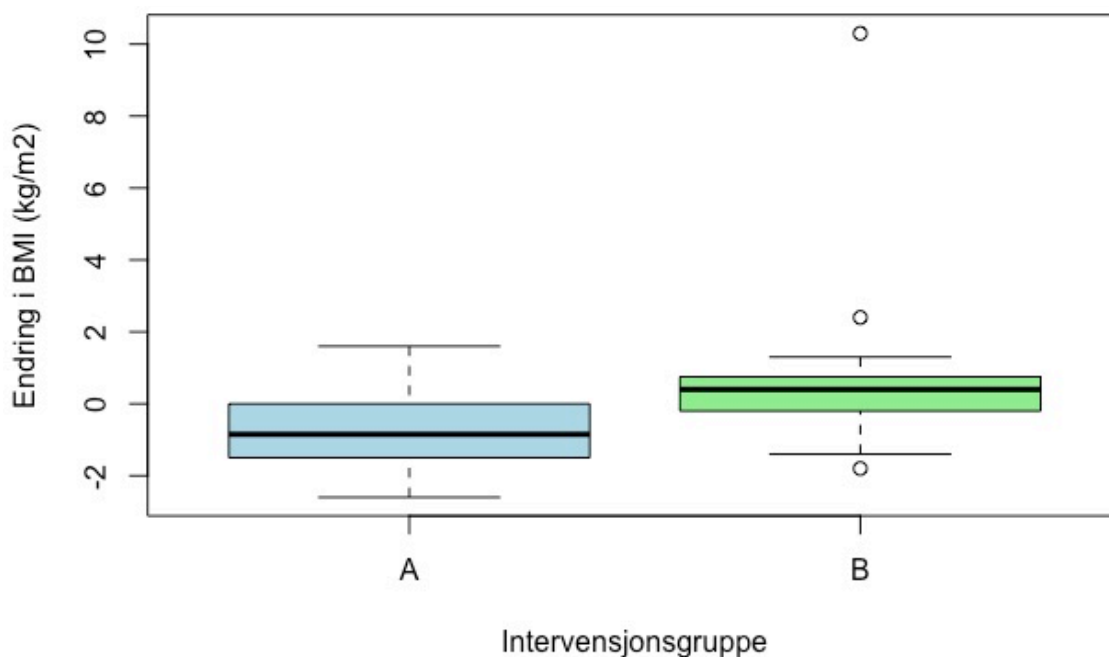
Etter 24 ukers behandling ble kroppsvekten redusert med 2,5 % i gruppe A, mens det i gruppe B var ingen endring fra baseline til uke 24 (Tabell 3.6, p-verdi $< 0,05$). Forskjellen i endring i kroppsvekt mellom gruppene var 2,5 prosentpoeng, og forskjellen mellom gruppene er illustrert i Figur 3.3. Totalt var det 17 pasienter som gikk ned i vekt fra baseline til uke 24, hvorav 12 av pasientene var fra gruppe A.

Resultater



Figur 3.3 Endring i vekt (kg) etter 24 uker i de to intervensjonsgruppene.

Det ble også påvist en signifikant forskjell i BMI mellom gruppene (Tabell 3.6, $p < 0,05$). I gruppe A var det en liten reduksjon (0,7 %) i BMI sammenlignet med gruppe B hvor det ikke var noen endringer (Figur 3.4). I motsetning til kroppsvekt og BMI, var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på midje/hofte-ratio (p -verdi = 0,2).



Figur 3.4 Endring i BMI (kg/m²) etter 24 uker i de to intervensjonsgruppene.

3.3.5 Karstivhet

Karstivhetsmålingsresultatene er basert på 17 pasienter i hver gruppe. Ved baseline var det 2 pasienter (1 pasient i hver gruppe) som ikke kunne utføre denne målingen på grunn av pacemaker og ved uke 24 var det 1 pasient i gruppe B som ikke gjennomførte karstivhetsmålingen på grunn av ESBL ("Extended Spectrum Betalactamase")-bakterier i urin. Disse 3 pasientene ble derfor utelatt fra resultatanalysen, men det ble ikke vist noen signifikant forskjell i endring i karstivheten mellom gruppene (p -verdi = 0,2). Imidlertid ble det observert en reduksjon på 5,4 % (median fra $11,2 \pm 3,2$ m/s til $10,6 \pm 2,8$ m/s) i karstivheten i gruppe A i motsetning til 5,2 % økning i gruppe B. Karstivhetsmålingene for hver enkel pasient er oppført i Appendiks 6f.

3.3.6 Visceralt fett

Resultatene av denne målingen er basert på 34 pasienter fordelt likt mellom gruppene, og de 3 resterende pasientene hadde manglende data og ble dermed utelatt fra resultatanalysen. Det ble observert økning i VAT % i begge gruppene, og det var dermed ingen signifikant forskjell i endring i VAT % mellom gruppene (p -verdi = 0,946). Økningen var mindre i gruppe A som hadde en økning på 4,4 % (fra $7,7 \% \pm 2,4 \%$ til $8,0 \pm 2,4 \%$) sammenlignet med gruppe B som hadde 22,6 % (fra $6,42 \pm 2,4 \%$ til $7,87 \pm 2,5 \%$) økning. Verdier av VAT, total fettmasse og VAT % for hver enkel pasient er oppført i Appendiks 6g.

3.3.7 Insulinsekresjon

Det ble ikke vist noen signifikant forskjell i endring i betacellefunksjonen (insulinsekresjonsindeks, HOMA1-%B) (p -verdi = 0,13) og insulinresistensindeksen (HOMA1-IR) (p -verdi = 0,18). Insulinsekresjonsindeksen økte med 7,9 % i gruppe A, mens det ble redusert med 9,0 % i gruppe B, og 11 pasienter i gruppe A fikk forbedret betacellefunksjon etter 24 uker sammenlignet med 5 pasienter i gruppe B. Insulinresistensindeksen, derimot, hadde en større reduksjon i gruppe B (11,4 %) sammenlignet med gruppe A (3,2 %). Insulinsekresjonen justert for nyrefunksjon og høye glukosekonsentrasjoner (CPGCR) var signifikant (p -verdi = 0,04), og det ble observert en økning på 1,2 % i gruppe A og ingen endring i gruppe B.

3.4 Sikkerhet

3.4.1 Bivirkninger

Noen av studiepasientene opplevde noen milde bivirkninger, men det ble ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger under studien. I løpet av de 24 ukene var det 10 pasienter av totalt 40 pasienter som meldte om bivirkninger, og bivirkningene som ble meldt var hard mage, diare, UVI, soppinfeksjon, svimmelhet, Podagra-anfall (urinsyregikt) og hevelse i ansiktet. Bivirkninger som UVI, soppinfeksjon, Podagra-anfall og hevelse i ansiktet kunne relateres til studielegemiddelet og ble rapportert hos totalt 6 pasienter fordelt på 2 pasienter i gruppe A og 4 pasienter i gruppe B. Årsakene bak de 3 eksklusjonene var tilbaketrekking etter eget ønske, sikkerhetsmessig og etisk årsak (tykktarmskreft) og ikke lenger oppfyllelse av inklusjonskriteriene, og de var dermed ikke relatert til bivirkninger av studielegemiddelet.

3.4.2 Hypoglykemi

Episoder med moderat hypoglykemi, definert som plasmaglukose mellom 2,0 mmol/L og 3,9 mmol/L, ble observert ved hjelp av CGM. Resultater for hypoglykemiske episoder er basert på 36 pasienter i denne interimanalysen på grunn av manglende CGM data for 1 pasient i gruppe B. Det ble observert moderat hypoglykemi hos totalt 12 pasienter, 7 pasienter i gruppe A og 5 pasienter i gruppe B, ved den avsluttende kontrollen etter 24 uker. Imidlertid hadde 7 av disse pasientene (4 pasienter i gruppe A og 3 pasienter i gruppe B) moderat hypoglykemi også ved baseline. I tillegg var det flere av pasientene med moderat hypoglykemi som brukte sulfonylurea (2 pasienter i hver av gruppene) eller DPP-4-hemmere (2 pasienter i gruppe A og 3 pasienter i gruppe B) som tilleggsmedisin til studiemedisinen. Av de resterende pasientene brukte 1 pasient i gruppe A insulin i tillegg, mens to pasienter i gruppe A brukte ingen antidiabetiske legemidler. Det var imidlertid ingen av pasientene som rapporterte om hypoglykemiske episoder eller symptomer knyttet til hypoglykemi.

3.4.3 Nyrefunksjon

eGFR ble redusert i gruppe A, hvor reduksjonen var på 5 % (fra $66,3 \pm 10,5$ ml/min/1,73m² til $63,0 \pm 10,4$ ml/min/1,73m²) både fra baseline til uke 24. Nyrefunksjonen i gruppe B, derimot, var uforandret (fra $59,0$ ml/min/1,73m² $\pm 11,7$ til $59,1$ ml/min/1,73m² $\pm 11,6$). Det samme resultatet ble observert fra baseline til uke 8. Forskjellen i endret nyrefunksjon var ikke signifikant (p-verdi = 0,23) etter 24 ukers behandling, men det var 5 prosentpoeng i forskjell

mellom gruppene. Verdiene av kreatinin, cystatin C og eGFR for hver enkel pasient i studien er oppgitt i Appendiks 6h.

3.4.4 Immunsuppressiv behandling

Totalt 6 pasienter (2 pasienter i gruppe A og 4 pasienter i gruppe B) i denne interimanalysen hadde dosejusteringer og endringer i immunsuppressiva fra baseline til uke 24. Den ene pasienten i gruppe A fikk økt dosen av Advagraf[®] (takrolimus), mens den andre pasienten byttet fra Prograf[®] (takrolimus) til Advagraf[®] (takrolimus) med samme døgndose. I gruppe B var det to pasienter som fikk redusert dosen og en pasient som fikk økt dosen av kalsineurinhemmere, mens en pasient byttet fra Advagraf[®] (takrolimus) til Envarsus[®] (takrolimus) med reduksjon i døgndose. Det var ingen signifikant forskjell i blodkonsentrasjon av de immunsuppressive legemidlene mellom intervensjonsgruppene etter 24 ukers behandling, hvor p-verdiene var 0,696, 0,7 og 0,899 for henholdsvis takrolimus, ciklosporin og mykofenolat (Appendiks 7a). Som tidligere nevnt, er det full oversikt over blodkonsentrasjoner av immunsuppressiva i Appendiks 6b.

3.4.5 Blodparametere

Det ble observert signifikant forskjell mellom gruppene på følgende blodparametere; hemoglobin, erytrocytter, EVF, magnesium, totalkolesterol, HDL og totalprotein. Hemoglobin økte med 3,2 % i gruppe A fra baseline, mens i gruppe B økte det med 2,3 % (Appendiks 7a, p-verdi < 0,05). Det ble også funnet økte konsentrasjoner av hematokrit (EVF) i gruppe A med økning på 2,3 %, mens det i gruppe B ble observert en reduksjon på 2,3 % (Appendiks 7a, p-verdi < 0,05). I tillegg ble det også observert en signifikant forskjell i erytrocyttkonsentrasjonen (Appendiks 7a, p-verdi < 0,05). Når det gjelder magnesium, ble det funnet en signifikant økning i konsentrasjon av magnesium i gruppe A på 8,5 % (fra $0,71 \pm 0,06$ mmol/L til $0,77 \pm 0,07$ mmol/L). I gruppe B ble det sett en reduksjon på 4,0 % (fra $0,75 \pm 0,09$ mmol/L til $0,72 \pm 0,11$ mmol/L). Forskjellen i endret magnesiumkonsentrasjon var 12,5 prosentpoeng (Appendiks 7a, p-verdi < 0,05).

Etter 24 ukers behandling ble det også sett signifikant endring i konsentrasjoner av totalkolesterol og HDL. Totalkolesterol økte med 4,4 % i gruppe A i motsetning til gruppe B, hvor det ble redusert med 6,1 %. Konsentrasjonen av HDL økte med 10 % fra median $1,0 \pm 0,37$ mmol/L til $1,1 \pm 0,35$ mmol/L i gruppe A. I gruppe B ble det observert en reduksjon på 8,3 % fra median $1,2 \pm 0,27$ mmol/L til $1,1 \pm 0,26$ mmol/L. Forskjellen i endringer av

total kolesterol og HDL var henholdsvis 10,5 og 18,3 prosentpoeng (Appendiks 7a, p-verdi < 0,05). En siste blodparameter som hadde signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppene var totalprotein (Appendiks 7a, p-verdi < 0,05). Blodkonsentrasjonene og p-verdiene for alle blodparametere er oppgitt i Appendiks 7a.

3.4.6 Urinsyre

Urinsyre viste en signifikant forskjell mellom gruppe A og gruppe B (Tabell 3.6, p-verdi < 0,05). I gruppe A ble det observert en reduksjon på 16,5 % (median fra $385 \pm 54,6$ $\mu\text{mol/L}$ til $321 \pm 53,7$ $\mu\text{mol/L}$), mens i gruppe B ble det vist en liten økning på 0,8 % (median fra $380 \pm 76,6$ $\mu\text{mol/L}$ til $383 \pm 76,6$ $\mu\text{mol/L}$). Forskjellen i endringer i konsentrasjon av urinsyre mellom gruppene var 17,3 prosentpoeng.

3.4.7 Urinparametere

Resultatene fra urinstix viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene i utslag på ketoner, nitritt, blod, protein og leukocytter. Når det gjelder vanlig urinprøve, ble proteinkonsentrasjonen redusert med 8,3 % i gruppe A og økt med 11,1 % i gruppe B. Denne forskjellen på 19,4 prosentpoeng var signifikant (Appendiks 7b, p-verdi < 0,05). Imidlertid ble det ikke vist noen signifikant forskjell i endringer i kreatinin, albumin, albumin/kreatinin-ratio og protein/kreatinin-ratio. Det var heller ingen signifikant forskjell i urinparametere ved 24t-US. Alle konsentrasjoner av urinparametere og deres p-verdier fra vanlig urinprøve, urinstix og 24t-US er oppsummert i Appendiks 7b.

3.5 Adherence

Det ble utført kapseltelling for alle de 37 pasientene som fullførte de 24 ukene i denne interimanalysen, og under halvparten (48,6 %) av pasientene hadde en adherence på 100 %. Gjennomsnittlig adherence var 85,8 %, og 12 av pasientene (4 i gruppe A og 8 i gruppe B) hadde adherence under 80 %.

4 Diskusjon

4.1 Effekt

Denne interimanalysen av EMPA-RenalTx studien undersøkte om empagliflozin er sikker og effektiv å bruke ved PTDM hos nyretransplanterte pasienter. Siden EMPA-RenalTx studien ennå ikke er fullført, kunne ikke blindingen brytes for å analysere resultatene fra interimanalysen. Det er derfor ingen kjennskap til hvilken av gruppene som fikk aktivt legemiddel eller placebo, men resultatene fra interimanalysen indikerer at gruppe A fikk aktivt legemiddel (empagliflozin) og gruppe B fikk placebo. Videre i denne diskusjonen vil det også antas slik for å lettere kunne diskutere interimanalyseresultatene.

Hovedfunnet i denne interimanalysen var at empagliflozin viste glukosesenkende effekt sammenlignet med placebo etter 24 ukers behandling ved HbA1c og FPG, men ikke ved gjennomsnittsglukose. Det ble også observert signifikant reduksjon i kroppsvekt og BMI, men ingen signifikant forskjell i endring av verken eGFR eller blodkonsentrasjon av immunsuppressiva. Det var kun 2 pasienter i empagliflozingruppen som opplevde bivirkninger og moderat ikke-symptomatiske hypoglykemiske episoder ble observert hos totalt 12 pasienter, hvorav 7 pasienter var i empagliflozingruppen.

4.1.1 Gjennomsnittsglukose

Både gjennomsnittsglukose, HbA1c og FPG er markører for å estimere den glykemiske kontrollen hos pasientene. De måler tre forskjellige ting, men det bør være en sammenheng mellom disse markørene. I denne interimanalysen ble det ikke vist noen signifikant forskjell i endring i gjennomsnittsglukose mellom intervensjonsgruppene etter 24 ukers behandling. Ridderstråle *et.al.* sammenlignet empagliflozin med glimepirid som tilleggshandling til metformin hos DMT2 pasienter, men det ble ikke observert signifikant forskjell i gjennomsnittsglukose mellom gruppene [195]. Interimanalysen viste en median økning i gjennomsnittsglukose i begge gruppene, men økningen var numerisk høyere i empagliflozingruppen enn placebogrupperen. Det ble imidlertid observert store individuelle forskjeller innad i gruppene, hvor 6 av pasientene i empagliflozingruppen og 2 av pasientene i placebogrupperen hadde > 5 % reduksjon i gjennomsnittsglukose. Den største reduksjonen i gjennomsnittsglukose var på 19,2 % og ble observert hos en pasient i placebogrupperen, mens

den største økningen ble observert hos en pasient i empagliflozingruppen med en økning på 75,5 %.

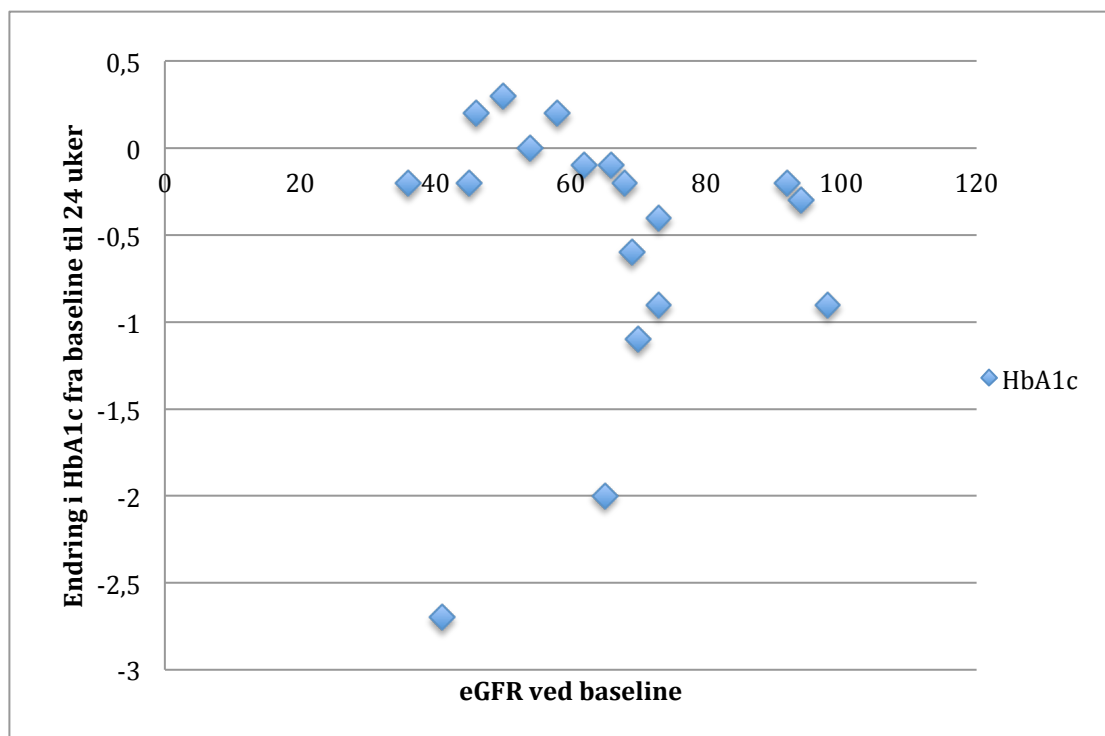
Den glukosesenkende effekten av SGLT2-hemmere har blitt målt ved hjelp av CGM i to andre studier [161, 196]. En av studiene, utført av Nishimura *et.al.*, målte gjennomsnittsglukose ved CGM i 24 timer hos japanske pasienter med DMT2 og eGFR > 60 ml/min^{1,73m²}, og studiens lengde var 28 dager [196]. Det ble observert en reduksjon i gjennomsnittsglukose på 1,0 mmol/L ved bruk av empagliflozin 10 mg [196], mens det i denne interimanalysen ble observert en økning på 0,2 mmol/L. Forskjellen i effekt kan skyldes varigheten av studiene, varigheten av CGM målingene samt ulike pasientgrupper. PTDM karakteriseres av forhøyede postprandiale glukosekonsentrasjoner mens FPG er i normalområdet i mange tilfeller, og dermed kan ikke resultater av effekt hos DMT2 pasienter overføres til nyretransplanterte pasienter med PTDM [65].

CGM resultatene er basert på 20 (12 pasienter i empagliflozingruppen og 6 pasienter i placebogruppen) pasienter i stadium CKD 2 og 16 (8 pasienter i empagliflozingruppen og 10 pasienter i placebogruppen) pasienter i stadium CKD 3. Både studier med empagliflozin og andre SGLT2-hemmere som luseogliflozin og dapagliflozin har vist redusert glukosesenkende effekt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon (CKD 3 eller verre) [160-162]. SGLT2-hemmeres glukoseekskresjon i urin er avhengig av eGFR som vil si jo lavere eGFR, desto mindre legemiddel kan blokkere SGLT2 og dermed gi reduksjon i glukosesenkende effekt ved lav eGFR [197]. I denne interimanalysen ble det observert at 88 % av pasientene i empagliflozingruppen som hadde reduksjon i gjennomsnittsglukose etter 24 ukers behandling var i stadium CKD 2.

4.1.2 HbA1c og FPG

I motsetning til gjennomsnittsglukose har det blitt vist signifikant reduksjon i både HbA1c og FPG i empagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen etter 24 ukers behandling. Empagliflozin som monoterapi og i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler har vist å redusere HbA1c [198, 199], og dette har også blitt observert ved bruk av andre SGLT2-hemmere [200, 201]. Roden *et.al.* sammenlignet empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo og sitagliptin hos pasienter med DMT2, og median endring var -0,74 % ved bruk av empagliflozin 10 mg [199]. Begge studiene varte i 24 uker, men både nyrefunksjonen, den laveste HbA1c verdien (6,5 % i EMPA-RenalTx studien og 7,0 % i den andre studien) for

inkludering og pasientgruppene (DMT2 og PTDM) er forskjellige [199], og dermed kan disse faktorene ha påvirket effekten på HbA1c. I empagliflozingroupen var det totalt 14 pasienter som fikk en reduksjon i HbA1c, og 71 % av disse pasientene var i stadium CKD 2. Flere studier har, som tidligere nevnt, vist at effekten av SGLT2-hemmere på HbA1c påvirkes av eGFR [162, 202]. De fleste av pasientene som fikk god effekt av empagliflozin var i stadium CKD 2, men det var en pasient i stadium CKD 3 som fikk den største reduksjonen i HbA1c (-2,7 %). Dette er vist i Figur 4.1, hvor det er mulig å se at pasienter med eGFR mellom 40 ml/min/1,73m² og 60 ml/min/1,73m² hadde mindre endring i HbA1c fra baseline til 24 uker sammenlignet med pasienter med eGFR mellom 60 ml/min/1,73m² og 100 ml/min/1,73m². I studien til Barnett *et.al.* ble det vist en median reduksjon på -0,68 % for empagliflozin 25 mg etter 24 uker hos pasienter i stadium CKD 2, mens hos pasienter i stadium CKD 3 ble det vist en reduksjon på 0,42 % for empagliflozin 25 mg [160]. Dermed indikerer dette at pasientenes nyrefunksjon påvirker den glukosesenkende effekten av SGLT2-hemmere.



Figur 4.1 Sammenheng mellom endring i HbA1c og eGFR hos nyretransplanterte pasienter med PTDM som behandles med empagliflozin.

I tillegg til at reduksjonen av HbA1c var større hos pasienter i stadium CKD 2, ble det også observert en større reduksjon i HbA1c hos pasienter med HbA1c > 8,0 % ved baseline sammenlignet med pasienter som hadde HbA1c < 8,0 %. Samme funn har blitt observert i andre studier [195, 199]. Den største reduksjonen i HbA1c ble observert hos en pasient som hadde HbA1c på 9,1 % som utgangspunkt og var i stadium CKD 3, og dermed kan dette tyde på at pasientenes glykemiske kontroll har en større betydning for den glukosesenkende effekten av empagliflozin sammenlignet med nyrefunksjonen. Dette kan forklares ved hjelp av virkningsmekanismen til empagliflozin, hvor graden av glykemi påvirker mengden av glukose som blir utskilt i urinen [195]. I likhet med flere andre kliniske studier på empagliflozin og andre SGLT2-hemmere [142, 203-205] er det i denne interimanalysen blitt observert signifikant reduksjon i FPG i empagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen.

Det ble ikke sett samsvar mellom HbA1c og gjennomsnittsglukose på verken gruppenivå eller individnivå i denne interimanalysen. I empagliflozingruppen var det 7 pasienter som hadde reduksjon i HbA1c og samtidig økning i gjennomsnittsglukose, men det var kun en pasient som hadde den motsatte effekten. Manglende samsvar mellom HbA1c og gjennomsnittsglukose ble også observert i placebogruppen. HbA1c, mengde glykert hemoglobin, måler den gjennomsnittlige blodglukosen de siste 2-3 månedene [206], mens gjennomsnittsglukose måler den gjennomsnittlige blodglukosen i de 3 døgnene pasientene bærer glukosesensoren. I noen tilfeller kan HbA1c være falsk lav dersom mengde glykert hemoglobin reduseres på grunn av at ikke-glykert hemoglobin dannes raskere, og økt mengde hemoglobin er et tegn på dette [206, 207]. Signifikant økning i hemoglobin ble observert i denne interimanalysen, men reduksjon i HbA1c ble også observert hos 4 pasienter som hadde reduksjon i hemoglobin. Dermed kan ikke økt hemoglobin være en årsak til manglende samsvar mellom gjennomsnittsglukose og HbA1c. En annen årsak til manglende samsvar mellom gjennomsnittsglukose og HbA1c kan være at CGM kan gi unøyaktige målinger ved stor glykemisk variasjon selv om CGM er best egnet for å avsløre fluktuasjoner sammenlignet med HbA1c [175, 176, 207]. I tillegg er CGM kutane målinger, og ikke blodmålinger, som fører til at gjennomsnittsglukoseverdiene er 10-15 minutter forsinket i forhold til blodkonsentrasjoner som HbA1c, og denne forsinkelsen kan også ha påvirket resultatene.

Store deler av studiene som har undersøkt effekt av empagliflozin og andre SGLT2-hemmere hos pasienter med DMT2 har brukt HbA1c som primært endepunkt og FPG som en av de

sekundære endepunktene [160, 198-201]. Siden HbA1c har god dokumentasjon som primært endepunkt og er den eneste validerte metoden for å estimere langtids glykemisk kontroll og risiko for utvikling av komplikasjoner [207], kunne det kanskje vært gunstig å bruke det som primært endepunkt i denne interimanalysen. Det er vanskelig å forklare hvorfor det ikke samsvarer mellom markørene, noe som også kan skyldes tilfeldigheter.

4.1.3 Blodtrykk

Flere studier har vist at empagliflozin reduserer både SBT og DBT sammenlignet med placebo og andre antidiabetiske legemidler [199, 208, 209], og mekanismen antas å være relatert til vekttap, forbedret glukosekontroll og forbedring i karstivhet [210, 211]. Ved 24t-BT hadde alle pasientene i denne interimanalysen blodtrykk klassifisert som enten normal eller hypertensjon grad 1 (140-159/90-99 mmHg) utenom 1 pasient i empagliflozingroupen som hadde isolert systolisk hypertensjon på 164 mmHg ved baseline [212]. Reduksjon i SBT og DBT var imidlertid ikke signifikant i denne interimanalysen. Søfteland *et.al* fant heller ingen signifikant forskjell i blodtrykksendring ved bruk av empagliflozin eller placebo i kombinasjon med metformin og linagliptin, men blodtrykksreduksjonen var betydelig høyere i empagliflozingroupen sammenlignet med placebogruppen [205]. I denne interimanalysen ble det observert forskjeller mellom resultater fra 24t-BT og sittende blodtrykk. Dette kan forekomme av at pasientene får sluppet av i minst 10 minutter før blodtrykket måles ved sittende blodtrykk sammenlignet med 24t-BT da dette måles automatisk uansett hva de holder på med på det tidspunktet mansjetten blåser seg opp.

EMPA-RenalTx studien består av nyretransplanterte pasienter med PTDM som betyr at denne pasientgruppen har dårligere nyrefunksjon sammenlignet med den generelle befolkningen. Dette kan også være en årsak til at det ikke ble funnet en signifikant forskjell i denne interimanalysen, men Barnett *et.al* har vist at empagliflozin reduserer blodtrykket hos DMT2 pasienter med CKD 2-4 [160]. Det er vanskelig å si nøyaktig hvorfor det ikke ble vist en signifikant forskjell i denne interimanalysen, men blodtrykksreduksjon vil være gunstig for nyretransplanterte pasienter med PTDM. Mesteparten av nyretransplanterte pasienter har hypertensjon, og dette er assosiert med økt kardiovaskulær risiko, økt risiko for rejeksjon av graft og dødelighet [213].

I EMPA-REG BP studien utført av Tikkanen *et.al* ble det vist økt forekomst av ortostatisk hypotensjon, definert som reduksjon i SBT ≥ 20 mmHg eller reduksjon i DBT ≥ 10 mmHg fra

sittende til stående posisjon, ved bruk av empagliflozin sammenlignet med placebo [210, 211]. Hos pasientene som fikk empagliflozin 10 mg økte forekomsten fra 15,4 % i baseline til 25,9 % etter 12 uker, mens det kun økte fra 16,5 % i baseline til 20,1 % etter 12 uker i placebogruppen [210]. I likhet med andre studier som har undersøkt bruk av empagliflozin og andre SGLT2-hemmere sammenlignet med placebo hos DMT2 pasienter ble det i denne interimanalysen ikke vist økt forekomst av ortostatisk hypotensjon [141, 143], men det var mulig å se forskjeller mellom gruppene. I tillegg ble dosen av blodtrykkssenkende legemidler halvert hos 2 av pasientene i empagliflozingruppen som kan tyde på at bruk av empagliflozin kan føre til større risiko for ortostatisk hypotensjon hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.

4.1.4 Kroppsvekt, BMI og midje/hofte-ratio

Siden flere av nyretransplanterte pasienter med PTDM er overvektige, kan det være gunstig å bruke empagliflozin hos denne pasientgruppen, da det også ble observert en signifikant reduksjon i kroppsvekt og BMI. Flere andre studier har vist den samme effekten i kroppsvekt, hvor empagliflozin og andre SGLT2-hemmere har blitt sammenlignet med enten placebo eller andre antidiabetiske legemidler som glimepirid og sitagliptin [85, 141, 142, 195, 214]. Den vektreduserende effekten ved bruk av SGLT2-hemmere skyldes kaloritap som følge av glukoseutskillelse (80-120 g daglig for canagliflozin) i urin [147, 214], men det har blitt foreslått at reduksjon i fettmasse og VAT også kan være årsaker til vekttapet [195, 214]. Noen studier har også vist signifikant reduksjon i midje/hofte-ratio [199, 209], men dette ble ikke observert i denne interimanalysen. Dette kan skyldes at områdene for målingene på midjen og hoften varierte fra baseline til avsluttende kontroll.

4.1.5 Karstivhet

En studie utført av Cherney *et.al.* på 42 pasienter med DMT1 viste en signifikant reduksjon i karstivhet (PWV) etter 8-ukers behandling med empagliflozin [151]. Dette ble også bekreftet i andre studier utført på DMT2 pasienter [152]. Årsaker til manglende signifikant reduksjon i karstivhet i denne interimanalysen kan være bruk av empagliflozin 10 mg, nyretransplanterte pasienter med PTDM som pasientgruppe samt kort observasjonstid. Mekanismen bak effekten av empagliflozin på karstivhet er uklart, men det antas at det kan være vektreduksjon, forbedring av glykemisk kontroll og forbedring av blodtrykk [151, 152, 215].

4.1.6 Visceralt fett

Økt mengde visceralt fett er assosiert med insulinresistens og utvikling av PTDM etter nyretransplantasjon [84, 86, 216, 217], og det analyseres som andel prosent VAT av total fettmasse for å få et bedre bilde av abdominal fedme [84, 86]. Det ble ikke vist noen signifikant forskjell i endring i andel prosent VAT mellom gruppene, men det ble likevel observert en median reduksjon i begge intervensjonsgruppene. Ridderstråle *et.al.* viste at empagliflozin 25 mg i kombinasjon med metformin reduserte VAT og total fettmasse hos DMT2 pasienter etter 104 ukers behandling [195]. Andre SGLT2-hemmere, som dapagliflozin og canagliflozin, har også vist positive resultater i reduksjon av VAT [214, 218]. Flere av pasientene i denne studien var veldig store med tanke på kroppsstørrelse som førte til at kun den ene halvdel av kroppen ble målt. VAT måtte dermed bli estimert ved hjelp av data fra kun den ene kroppshalvdelen, og dette kan ha påvirket resultatet.

4.1.7 Insulinsekresjonsindeks

Svekket insulinsekresjon er en følge av kronisk hyperglykemi som skaper en ubalanse mellom betacelleproliferasjon og apoptose som fører til betacelledød [219]. Dårlig betacellefunksjon er hovedårsaken til utvikling og forverring av hyperglykemi hos pasienter med DMT2 [220]. Både empagliflozin og andre SGLT2-hemmere har vist å forbedre betacellefunksjonen, og produktomtalen til Jardiance[®] har også nevnt forbedring av betacellefunksjon ved bruk av empagliflozin [221]. Mekanismen bak dette antas å være reduksjon av glukosetoksitet, som vil øke betacelleproliferasjon [204, 220, 222]. I denne interimanalysen ble det ikke observert signifikant forbedring i insulinsekresjonen basert på HOMA1-%B, men insulinsekresjonen justert for nyrefunksjon og høye glukosekonsentrasjoner var signifikant forbedret.

4.2 Sikkerhet

4.2.1 Bivirkninger

Selv om 2 av pasientene i empagliflozingruppen opplevde bivirkninger, var ingen av tilfellene alvorlige. Bivirkningene som ble rapportert var UVI, soppinfeksjon og hevelse i ansiktet. Empagliflozin var dermed generelt godt tolerert av pasientene i denne interimanalysen, og dette stemmer med resultater fra andre studier [142, 146]. Ingen av pasientene som ble ekskludert var fra empagliflozingruppen.

Infeksjoner

Det er generelt økt forekomst av infeksjoner hos nyretransplanterte pasienter på grunn av langvarig bruk av immunsuppressive legemidler. Flere kliniske studier har vist at empagliflozin er assosiert med økt fare for genitale infeksjoner og UVI, spesielt hos kvinner [142, 143, 145, 146, 150, 223]. Det var totalt 5 pasienter, 2 pasienter i empagliflozingruppen og 3 pasienter i placebogruppen, som rapporterte om UVI og soppinfeksjon, og en pasient i empagliflozingruppen rapporterte om både UVI og soppinfeksjon. Det er imidlertid viktig å merke seg at denne pasienten har ofte vært plaget med UVI også før inklusjon, og hyppigheten av UVI har ikke økt etter oppstart av behandling med empagliflozin. Liakos *et.al.* viste at behandling med empagliflozin ikke fører til økt forekomst av UVI sammenlignet med placebo [141]. Siden denne interimanalysen hadde få antall pasienter og få antall kvinner, er det vanskelig å si noe om forekomsten av genitale infeksjoner og UVI ved bruk av empagliflozin basert på disse resultatene.

4.2.2 Hypoglykemi

Som tidligere nevnt, ble moderat hypoglykemi observert hos 7 pasienter i empagliflozingruppen. Alle, utenom 2 av pasientene, gikk imidlertid på tilleggsbehandling med enten insulin (1 pasient), SU (2 pasienter) eller DPP-4-hemmer (2 pasienter). De to pasientene som ikke gikk på noen andre antidiabetika hadde moderat hypoglykemi også ved baseline. Empagliflozin gir dermed sjelden hypoglykemi som monoterapi, og dette stemmer med andre studier med empagliflozin og andre SGLT2-hemmere [141, 214, 218]. Lav risiko for hypoglykemi ved bruk av SGLT2-hemmere skyldes at virkningsmekanismen er uavhengig av virkningen til insulin [195, 224], men imidlertid vil risikoen for hypoglykemi øke ved tilleggsbehandling med andre antidiabetiske legemidler, spesielt SU [208, 209].

4.2.3 Nyrefunksjon

Resultatene fra denne interimanalysen viste ingen signifikant forskjell i endring i eGFR mellom gruppene, men reduksjonen var større i empagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen. Flere studier bestående av pasienter med DMT2 og CKD 2-4 har også observert det samme ved bruk av empagliflozin og andre SGLT2-hemmere [146, 160, 202, 225]. I denne interimanalysen var reduksjonen like stor etter både 8 og 24 uker, og dermed er det mest sannsynlig at reduksjonen i eGFR skyldes oppstart av SGLT2-hemmeren empagliflozin. Reduksjon i eGFR ved oppstart av behandling med empagliflozin er normalt, men reduksjonen er reversibel og det kan dermed sies at empagliflozin har en

nyrebeskyttende effekt [143, 150, 195, 223]. Empagliflozin vil være et gunstig valg hos nyretransplanterte pasienter med PTDM dersom det viser seg at empagliflozin også har nyrebeskyttende effekt hos denne pasientgruppen. Det vil imidlertid kreve studier av lengre varighet.

4.2.4 Immunsuppressiv behandling

Studielegemiddelet empagliflozin metaboliseres primært via glukuronidering av glukuronyltransferase (UGT) 2B7, 1A3, 1A8 og 1A9 og har ingen virkning på cytokrom P-450 (CYP) enzymer [226]. Kalsineurinhemmere, derimot, metaboliseres for det meste av CYP 3A4 i tarm og lever [227], og dette stemmer med at empagliflozin ikke påvirker blodkonsentrasjoner av kalsineurinhemmere. Kalsineurinhemmere blir også transportert ut ved hjelp av P-glykoprotein (P-gp), og ciklosporin er en P-gp hemmer [227, 228]. Siden empagliflozin er et P-gp substrat, vil det si at ciklosporin kan potensielt øke eksponering av empagliflozin [221, 228].

Mykofenolat er et annet immunsuppressivt legemiddel som ble brukt av de fleste pasientene i denne interimanalysen. Mykofenolat metaboliseres via glukuronidering av, blant annet, UGT 1A7, 1A8, 1A9, 2B4 og 2B7 [229]. Empagliflozin og mykofenolat metaboliseres av flere av de samme transferasene, men det ble likevel ikke observert noen klinisk relevant endring i blodkonsentrasjon av mykofenolat.

Både hemmere og indukere av CYP 3A4 og P-gp kan påvirke prednisolon, men empagliflozin hemmer ikke P-gp ved terapeutiske doser [221, 227]. Alle, unntatt 1 pasient i empagliflozingruppen, brukte prednisolon på maks 5 mg daglig, og det er liten sannsynlighet for at den ene pasienten påvirket resultatet. Flere studier har vist at seponering av prednisolon fremfor vedlikeholdsdose på 5 mg ikke vil påvirke insulinsensitiviteten ytterligere [28, 43].

4.2.5 Blodparametere

Hemoglobin og hematokrit

Signifikant økning i både hemoglobin og hematokrit har blitt observert i flere andre studier med empagliflozin og dapagliflozin [146, 153, 162, 209, 224], og det samme har også blitt vist i denne interimanalysen. Mekanismen bak dette er usikkert, men redusert oksidativt stress, forbedret erytropoiese i nyrene og redusert blodvolum på grunn av økt diurese antas å være årsaker til økt hematokrit [230]. Det ble også funnet signifikant høyere økning i

erytrocyttkonsentrasjonen i empagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen, men dette ble ikke sett i andre studier og årsaken bak dette er ukjent.

Magnesium

I denne interimanalysen ble det observert en signifikant økning i magnesiumkonsentrasjon i empagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen som det også har blitt observert i flere andre studier [140, 200, 202]. Mekanismen bak dette er ukjent, men det er sannsynligvis en følge av osmotisk diurese forårsaket av empagliflozin [231]. Siden høye magnesiumverdier kan predikere total dødelighet hos pasienter med hjertesvikt og pasienter som får dialyse, bør det vises forsiktighet ved bruk av SGLT2-hemmere ved nedsatt nyrefunksjon (CKD 2 og nedover) [231]. En studie utført av Barnett *et.al.* viste en økning i magnesiumkonsentrasjon ved bruk av empagliflozin 25 mg, men ikke empagliflozin 10 mg, hos pasienter med CKD 2 eller 3 [140, 160]. I tillegg til at høye magnesiumverdier innenfor normalområdet er forbundet med lavere kardiovaskulær risiko i motsetning til lave magnesiumverdier [231], har det blitt hevdet at hypomagnesemi er forbundet med utvikling av PTDM [89, 90].

Totalkolesterol og HDL

Flere studier har vist økte konsentrasjoner av enten HDL, totalkolesterol eller begge biomarkører ved bruk av empagliflozin [142, 196, 199, 205], noe som også ble observert i denne studien. Det var også en signifikant forskjell i endring i totalprotein, men dette ble ikke observert i noen andre studier.

4.2.6 Urinsyre

Høye urinsyrekonsentrasjoner er forbundet med økt risiko for iskemisk hjertesykdom og hjerneslag [140]. Flere kliniske studier har, i likhet med denne interimanalysen, vist redusert urinsyrekonsentrasjon ved bruk av empagliflozin sammenlignet med placebo og andre antidiabetiske legemidler [145, 153, 208]. Denne reduksjonen i urinsyre er antatt å være nyrebeskyttende [157]. Siden empagliflozin har vist å redusere urinsyre, som er assosiert med høy kardiovaskulær risiko og nyretransplanterte pasienter med PTDM har høy risiko for kardiovaskulær sykdom og død, vil det være gunstig å bruke empagliflozin hos denne pasientgruppen.

4.2.7 Urinparametere

Protein

Ved urinprøveanalysen i denne interimanalysen ble det oppdaget en signifikant økning i proteinnivået i urin i empagliflozingruppen. En slik økning er ikke tidligere beskrevet i andre studier, og årsaken til denne økningen er ukjent. Siden protein/kreatinin-ratioen ikke hadde noen signifikant forskjell, vil ikke proteinkonsentrasjonen alene ha noen klinisk relevant betydning.

4.3 Adherence

Gjennomsnittlig adherence (85,8 %) var god. Nyretransplanterte pasienter er en pasientgruppe som generelt er flinke til å ta sine legemidler, og det ble dermed forventet at adherence var god.

4.4 Fordeler og ulemper

EMPA-RenalTx studien er en pågående utprøver-initiert, placebo-kontrollert, dobbelt-blindet, randomisert studie, og randomiserte kontrollerte studier er ansett som gullstandard for å dokumentere effekt av medisinsk behandling [232, 233]. Det er flere fordeler ved en slik type studie, og en av fordelene er randomisering. Randomisering blir utført for å sikre en rettferdig sammenligning av gruppene (gruppe A og gruppe B) og blir brukt for å oppnå tilfeldig fordeling slik at ukjente faktorer som kan påvirke resultatet av studien er tilfeldig fordelt mellom gruppene [233]. En annen fordel er blinding (dobbelt-blindet i denne studien), som betyr verken pasientene eller studiepersonell vet hvem som har fått hva, og dette gjøres for å sikre at personlige antakelser ikke påvirker resultatet og analyseringen av studien [233].

Ulempen ved slike studier er at det kreves tilstrekkelig mange pasienter til å trekke holdbare konklusjoner om størrelsen på effekt av en bestemt behandling. I en studie med få pasienter kan det bli umulig å finne de største forskjellene mellom intervensjonsgruppene, og p-verdien blir påvirket av antall pasienter [233]. I denne interimanalysen er det ikke blitt inkludert nok pasienter for å sikre en teststyrke på 90 % med 5 % signifikansnivå, men selve EMPA-RenalTx studien har inkludert nok pasienter (49 pasienter – 5 ekskluderte = 44 pasienter) for å oppnå en teststyrke på 90 % basert på antagelsene gjort før studien startet. I kliniske utprøvinger er det også viktig å inkludere pasienter som representerer populasjonen som vil

få nytte av studielegemiddelet [233], og i denne studien representerte studiepasientene den generelle populasjonen av nyretransplanterte med PTDM i en nokså god grad.

4.5 Veien videre i studien

Det primære endepunktet i denne interimanalysen er ikke signifikant, men empagliflozin bedret imidlertid glukosemetabolismen ved å redusere både HbA1c og FPG. I tillegg reduserte empagliflozin kroppsvekt og viste lav risiko for hypoglykemi. For å sikre en teststyrke på 90% med 5 % signifikansnivå var det nødvendig å inkludere 42 pasienter, noe som ikke ble oppnådd i denne interimanalysen. Derfor er det viktig å vente på sluttresultater fra EMPA-RenalTx studien før det kan konkluderes om empagliflozin er sikker og effektiv å bruke hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.

5 Konklusjon

EMPA-RenalTx studien er den første studien som undersøker effekt og sikkerhet av empagliflozin hos nyretransplanterte pasienter med PTDM. Denne interimanalysen indikerer at empagliflozin forbedrer den glykemiske kontrollen ved reduksjon i både HbA1c og FPG sammenlignet med placebo, men det ble ikke vist signifikant forbedring ved måling av gjennomsnittsglukose som var det primære endepunktet. I tillegg har empagliflozin vist å ha andre pleiotrope effekter som vektreduksjon og nyrebeskyttende effekt. Sikkerhet ved bruk av empagliflozin hos nyretransplanterte med PTDM er også bra på grunn av få rapporterte bivirkninger og lav risiko for hypoglykemi. Dermed tyder resultatene fra denne interimanalysen på at empagliflozin kan være et godt behandlingsalternativ for nyretransplanterte pasienter med PTDM. Selv om denne interimanalysen viser delvis positive resultater, er det nødvendig å vente på sluttresultater fra EMPA-RenalTx studien før empagliflozin eventuelt kan brukes i klinisk praksis til behandling av PTDM hos nyretransplanterte pasienter.

Litteraturliste

1. Stoumpos, S., A.G. Jardine, and P.B. Mark, *Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation*. *Transpl Int*, 2015. **28**(1): p. 10-21.
2. Hjelmesaeth, J., et al., *The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events*. *Kidney Int*, 2006. **69**(3): p. 588-95.
3. Gonzalez-Posada, J.M., et al., *Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain*. *Clin Transplant*, 2006. **20**(5): p. 650-8.
4. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
5. Helsebiblioteket. *Kronisk nyresvikt*. 07.03.2017 [cited 2017 14.08.2017]; Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/nyrer-og-urinveier/nyresykdom-kronisk>.
6. The Norwegian Renal Registry (Norsk Nyreregister). *Annual Report 2016*. 2017 [cited 2017 28.11.2017]; Available from: <http://www.nephro.no/nnr/AARSM2016.pdf>.
7. Helsedirektoratet. *Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015)*. 2011 [cited 2017 14.08.2017]; Available from: http://www.nephro.no/foreningsnytt/Handlingsplan_forebygging_behandling_kronisk_nyresykdom.pdf.
8. *Protokoll for nyre-transplantasjon og pancreas-transplantasjon*. 2010 [cited 2017 15.08.2017]; Available from: <http://www.nephro.no/foreningsnytt/Tx-Protokoll-total-2010.pdf>.
9. Førli, L., *Ernæringsstatus og risiko etter transplantasjon*. Tidsskriftet: Den norske legeforening, 2003.
10. Oslo-universitetssykehus. *Nyretransplantasjon*. 24.03.2017 [cited 2017 15.08.2017]; Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/nyretransplantasjon-smertelindring-under-og-etter-operasjonen>
11. Vethe, N.T. and S. Bergan. *Immunsuppresjon ved organtransplantasjon*. 14.11.2016 [cited 2017 15.08.2017]; Available from: <https://indremedisineren.no/2016/11/immunsuppresjon-ved-organtransplantasjon/>
12. Kasiske, B.L., et al., *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary*. *Kidney Int*, 2010. **77**(4): p. 299-311.
13. Aukrust, P. and A. Hartmann. *T18 Immunsykdommer og transplantasjoner*. 2017 03.03.2017 [cited 2017 28.11.2017]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/22289>.

14. Keith, D.S., G. Vranic, and A. Nishio-Lucar, *Graft Function and Intermediate-Term Outcomes of Kidney Transplants Improved in the Last Decade: Analysis of the United States Kidney Transplant Database*. *Transplant Direct*, 2017. **3**(6): p. e166.
15. Ekberg, H., et al., *Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(25): p. 2562-75.
16. Jurewicz, W.A., *Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18 Suppl 1**: p. i7-11.
17. Martins, L., et al., *Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplantation: are there differences in nephrotoxicity?* *Transplant Proc*, 2004. **36**(4): p. 877-9.
18. Webster, A., et al., *Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. Cd003961.
19. Moes, D.J., H.J. Guchelaar, and J.W. de Fijter, *Sirolimus and everolimus in kidney transplantation*. *Drug Discov Today*, 2015. **20**(10): p. 1243-9.
20. Pascual, J., *The use of everolimus in renal-transplant patients*. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2009. **2**: p. 9-21.
21. Johnston, O., et al., *Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients*. *J Am Soc Nephrol*, 2008. **19**(7): p. 1411-8.
22. Issa, N., A. Kukla, and H.N. Ibrahim, *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence*. *Am J Nephrol*, 2013. **37**(6): p. 602-12.
23. Hoorn, E.J., et al., *Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension*. *J Nephrol*, 2012. **25**(3): p. 269-75.
24. Mourad, M., et al., *Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil*. *Clin Chem*, 2001. **47**(1): p. 88-94.
25. Kitchin, J.E., et al., *Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses*. *J Am Acad Dermatol*, 1997. **37**(3 Pt 1): p. 445-9.
26. Buchman, A.L., *Side effects of corticosteroid therapy*. *J Clin Gastroenterol*, 2001. **33**(4): p. 289-94.
27. Teutonico, A., P.F. Schena, and S. Di Paolo, *Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(10): p. 3128-35.
28. Jindal, R.M., R.A. Sidner, and M.L. Milgrom, *Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression*. *Drug Saf*, 1997. **16**(4): p. 242-57.
29. Prokai, A., et al., *The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus*. *Pediatr Diabetes*, 2012. **13**(1): p. 81-91.

30. van Hooff, J.P., E.M. van Duijnhoven, and M.H. Christiaans, *Tacrolimus and glucose metabolism*. *Transplant Proc*, 1999. **31**(7a): p. 49s-50s.
31. Heisel, O., et al., *New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(4): p. 583-95.
32. Repaske, D.R., *Medication-induced diabetes mellitus*. *Pediatr Diabetes*, 2016. **17**(6): p. 392-7.
33. Heit, J.J., *Calcineurin/NFAT signaling in the beta-cell: From diabetes to new therapeutics*. *Bioessays*, 2007. **29**(10): p. 1011-21.
34. Chakkerla, H.A., Y. Kudva, and B. Kaplan, *Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus*. *Clin Pharmacol Ther*, 2017. **101**(1): p. 114-120.
35. Kasiske, B.L., et al., *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States*. *Am J Transplant*, 2003. **3**(2): p. 178-85.
36. van Hooff, J.P., M.H. Christiaans, and E.M. van Duijnhoven, *Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation*. *Transplantation*, 2005. **79**(11): p. 1465-9.
37. Ferris, H.A. and C.R. Kahn, *New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it*. *J Clin Invest*, 2012. **122**(11): p. 3854-7.
38. Schacke, H., W.D. Docke, and K. Asadullah, *Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids*. *Pharmacol Ther*, 2002. **96**(1): p. 23-43.
39. Razeghi, E., et al., *The risk factors for diabetes mellitus after kidney transplantation*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010. **21**(6): p. 1038-43.
40. van Raalte, D.H., et al., *Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men*. *Eur J Endocrinol*, 2010. **162**(4): p. 729-35.
41. Øyen, O. *Protokoll for nyre-, pancreas- og øycelletransplantasjon*. 2014-2015 [cited 2018 29.01.2018]; Available from: <http://www.nephro.no/foreningsnytt/Tx-Protokoll-2015.pdf>.
42. Hwang, J.L. and R.E. Weiss, *Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014. **30**(2): p. 96-102.
43. Midtvedt, K., et al., *Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(12): p. 3233-9.
44. Gyurus, E., Z. Kaposztas, and B.D. Kahan, *Sirolimus therapy predisposes to new-onset diabetes mellitus after renal transplantation: a long-term analysis of various treatment regimens*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(5): p. 1583-92.
45. Prasad, N., et al., *Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients?* *Nephrology (Carlton)*, 2014. **19**(4): p. 244-50.

46. Davidson, J., et al., *New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003*. *Transplantation*, 2003. **75**(10 Suppl): p. S3-24.
47. Wilkinson, A., et al., *Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation*. *Clin Transplant*, 2005. **19**(3): p. 291-8.
48. Kamath, A., P.M. Pham, and P.T. Pham, *Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation - An Overview*. 2016.
49. Sharif, A., et al., *Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(9): p. 1992-2000.
50. Han, E., et al., *Risk assessment and management of post-transplant diabetes mellitus*. *Metabolism*, 2016. **65**(10): p. 1559-69.
51. Bansal, N., *Prediabetes diagnosis and treatment: A review*. *World J Diabetes*, 2015. **6**(2): p. 296-303.
52. Porrini, E.L., et al., *Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus*. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. **31**(3): p. 495-505.
53. First, M.R., et al., *New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials*. *Transplantation*, 2013. **96**(1): p. 58-64.
54. *Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012*. *Diabetes Care*, 2012. **35 Suppl 1**: p. S4-s10.
55. Diabetesförbundet. *HbA1c*. 2015 21.02.2018 [cited 2018 11.05.2018]; Available from: <https://www.diabetes.no/leksikon/h/hba1c/>.
56. Organization, W.H. *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus, Abbreviated Report of a WHO Consultation*. 2011 [cited 2018 29.01.2018]; Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.
57. Langsford, D. and K. Dwyer, *Dysglycemia after renal transplantation: Definition, pathogenesis, outcomes and implications for management*. *World J Diabetes*, 2015. **6**(10): p. 1132-51.
58. Pimentel, A.L., et al., *Role of glycated hemoglobin in the screening and diagnosis of posttransplantation diabetes mellitus after renal transplantation: A diagnostic accuracy study*. *Clin Chim Acta*, 2015. **445**: p. 48-53.
59. Eide, I.A., et al., *Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria*. *Transpl Int*, 2016. **29**(5): p. 568-78.
60. Eide, I.A., et al., *Limitations of hemoglobin A1c for the diagnosis of posttransplant diabetes mellitus*. *Transplantation*, 2015. **99**(3): p. 629-35.

61. Shabir, S., et al., *Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation*. *Transpl Int*, 2013. **26**(3): p. 315-21.
62. Sinangil, A., et al., *The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience*. *Nefrologia*, 2017. **37**(2): p. 181-188.
63. Armstrong, K.A., et al., *Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients?* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. **1**(1): p. 100-8.
64. Sharif, A., R. Moore, and K. Baboolal, *Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia*. *Transplantation*, 2008. **85**(3): p. 353-8.
65. Valderhaug, T.G., et al., *Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation*. *Transplantation*, 2009. **88**(3): p. 429-34.
66. Montori, V.M., et al., *Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(3): p. 583-92.
67. Bonato, V., et al., *Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(6): p. 1888-90.
68. Zbiti, N., et al., *Post-transplantation diabetes mellitus*. 2012. **23**(5): p. 1104-1108.
69. Baltar, J., et al., *Posttransplantation diabetes mellitus: prevalence and risk factors*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(9): p. 3817-8.
70. Hecking, M., et al., *Glucose metabolism after renal transplantation*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(9): p. 2763-71.
71. Valderhaug, T.G., et al., *Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade*. *Transplantation*, 2007. **84**(9): p. 1125-30.
72. Hjelmessaeth, J., et al., *Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(12): p. 2121-6.
73. Ekstrand, A.V., et al., *Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man*. *Transplantation*, 1992. **53**(3): p. 563-9.
74. van Hooff, J.P., M.H. Christiaans, and E.M. van Duijnhoven, *Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19 Suppl 6**: p. vi8-vi12.
75. Midtvedt, K., et al., *Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients*. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. **13**(2): p. 427-31.
76. Jenssen, T. and A. Hartmann, *Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus*. *Nat Rev Nephrol*, 2015. **11**(8): p. 465-77.

77. Hagen, M., et al., *A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**: p. 2154-2159.
78. Zelle, D.M., et al., *Pancreatic beta-cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(7): p. 1926-32.
79. Hjelmessaeth, J., et al., *The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation*. *Clin Transplant*, 2002. **16**(6): p. 389-96.
80. Tura, A., et al., *Assessment of beta-cell function and insulin secretion in subjects that underwent renal transplantation*. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015. **2015**: p. 2371-4.
81. Halden, T.A., et al., *GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes*. *Diabetes Care*, 2016. **39**(4): p. 617-24.
82. Hecking, M., et al., *Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment*. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. **28**(3): p. 550-66.
83. Cron, D.C., et al., *Using analytic morphomics to describe body composition associated with post-kidney transplantation diabetes mellitus*. *Clin Transplant*, 2017. **31**(9).
84. von Doring, M.E., et al., *Visceral fat is strongly associated with post-transplant diabetes mellitus and glucose metabolism 1 year after kidney transplantation*. *Clin Transplant*, 2017. **31**(1).
85. Neeland, I.J., et al., *Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Diab Vasc Dis Res*, 2016. **13**(2): p. 119-26.
86. von Doring, M.E., et al., *Visceral fat is better related to impaired glucose metabolism than body mass index after kidney transplantation*. *Transpl Int*, 2015. **28**(10): p. 1162-71.
87. Therasse, A., A. Wallia, and M.E. Molitch, *Management of post-transplant diabetes*. *Curr Diab Rep*, 2013. **13**(1): p. 121-9.
88. Tobin, G.S., N.D. Tanenbaum, and D.C. Brennan. *Post-transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients*. 2011; Available from: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?22/6/22625>.
89. Cheungpasitporn, W., et al., *Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis*. *Endocr Res*, 2016. **41**(2): p. 142-7.
90. Huang, J.W., et al., *Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2016. **27**(6): p. 1793-800.
91. Shivaswamy, V., B. Boerner, and J. Larsen, *Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes*. *Endocr Rev*, 2016. **37**(1): p. 37-61.
92. Hecking, M., et al., *Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2012. **23**(4): p. 739-49.

93. Chakkerla, H.A., et al., *Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented?* Diabetes Care, 2013. **36**(5): p. 1406-12.
94. Wilcox, J., et al., *Comparing glycaemic benefits of Active Versus passive lifestyle intervention in kidney Allograft Recipients (CAVIAR): study protocol for a randomised controlled trial.* Trials, 2016. **17**(1): p. 417.
95. Orazio, L., et al., *Higher levels of physical activity are associated with a lower risk of abnormal glucose tolerance in renal transplant recipients.* J Ren Nutr, 2009. **19**(4): p. 304-13.
96. Langsford, D., A. Steinberg, and K.M. Dwyer, *Diabetes Mellitus Following Renal Transplantation: Clinical and Pharmacological Considerations for the Elderly Patient.* Drugs Aging, 2017. **34**(8): p. 589-601.
97. Pimentel, A.L., A.C. Bauer, and J.L. Camargo, *Renal posttransplantation diabetes mellitus: An overview.* Clin Chim Acta, 2015. **450**: p. 327-32.
98. Veroux, M., et al., *New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: the role of immunosuppression.* Transplant Proc, 2008. **40**(6): p. 1885-7.
99. Seidell, J.C., et al., *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels.* Metabolism, 1990. **39**(9): p. 897-901.
100. Ghisdal, L., et al., *New-Onset Diabetes After Renal Transplantation: Risk assessment and management.* Diabetes Care, 2012. **35**(1): p. 181-188.
101. Hornum, M., et al., *Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation: a position statement from the Nordic Transplantation Societies.* Transpl Int, 2013. **26**(11): p. 1049-60.
102. Palepu, S. and G.V. Prasad, *New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions.* World J Diabetes, 2015. **6**(3): p. 445-55.
103. Stephen, J., et al., *Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study.* Am J Nephrol, 2014. **40**(6): p. 546-53.
104. Chowdhury, T.A., et al., *Could metformin be used in patients with diabetes and advanced chronic kidney disease?* Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(2): p. 156-161.
105. Pilmore, H.L., *Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease.* Nephrology (Carlton), 2010. **15**(4): p. 412-8.
106. Alnasrallah, B., H. Pilmore, and P. Manley, *Protocol for a pilot randomised controlled trial of metformin in pre-diabetes after kidney transplantation: the Transplantation and Diabetes (Transdiab) study.* BMJ Open, 2017. **7**.
107. Werzowa, J., et al., *Antidiabetic therapy in post kidney transplantation diabetes mellitus.* Transplant Rev (Orlando), 2015. **29**(3): p. 145-53.

108. Kurian, B., R. Joshi, and A. Helmuth, *Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients*. *Endocr Pract*, 2008. **14**(8): p. 979-84.
109. Bloom, R.D. and M.F. Crutchlow, *New-Onset Diabetes Mellitus in the Kidney Recipient: Diagnosis and Management Strategies*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2008. **3**(2): p. 38-48.
110. Tobin, G.S., C.L. Klein, and D.C. Brennan. *New-onset diabetes after transplant (NODAT) in renal transplant recipients 2017*; Available from: https://www.uptodate.com/contents/new-onset-diabetes-after-transplant-nodat-in-renal-transplant-recipients?source=related_link.
111. Kase, E.T. and K.I. Birkeland, *Antidiabetika som påvirker inkretinsystemet*. *Tidsskriftet: Den norske legeforening*, 2008.
112. Gautier, J.F., S.P. Choukem, and J. Girard, *Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes*. *Diabetes Metab*, 2008. **34 Suppl 2**: p. S65-72.
113. Drucker, D.J., *The biology of incretin hormones*. *Cell Metab*, 2006. **3**(3): p. 153-65.
114. Perez-Saez, M.J., M. Marin-Casino, and J. Pascual, *Treating posttransplantation diabetes mellitus*. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. **16**(10): p. 1435-48.
115. Ioannidis, I., *Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough?* *World Journal of Diabetes*, 2014. **5**(5): p. 651-658.
116. Seino, Y., M. Fukushima, and D. Yabe, *GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences*. *J Diabetes Investig*, 2010. **1**(1-2): p. 8-23.
117. Haidinger, M., et al., *Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(1): p. 115-23.
118. Boulton, D.W., et al., *Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin*. *Clin Pharmacokinet*, 2011. **50**(4): p. 253-65.
119. Lukashevich, V., et al., *Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial*. *Diabetes Obes Metab*, 2011. **13**(10): p. 947-54.
120. Lane, J.T., et al., *Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation*. *Transplantation*, 2011. **92**(10): p. e56-7.
121. Werzowa, J., et al., *Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial*. *Transplantation*, 2013. **95**(3): p. 456-62.
122. Strom Halden, T.A., et al., *Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. **29**(4): p. 926-33.

123. Birkeland, K.I., *Glitazoner - et nytt behandlingsprinsipp ved diabetes*. Tidsskriftet: Den norske legeforening, 2001.
124. Snyder, R.W. and J.S. Berns, *Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease*. Semin Dial, 2004. **17**(5): p. 365-70.
125. Dormandy, J.A., et al., *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1279-89.
126. Luther, P. and D. Baldwin, Jr., *Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation*. Am J Transplant, 2004. **4**(12): p. 2135-8.
127. Turk, T., et al., *Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation*. Am J Transplant, 2006. **6**(4): p. 842-6.
128. Marbury, T.C., et al., *Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment*. Clin Pharmacol Ther, 2000. **67**(1): p. 7-15.
129. Levetan, C., *Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(4): p. 945-52.
130. Gerich, J.E., *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. Diabet Med, 2010. **27**(2): p. 136-42.
131. Triplitt, C.L., *Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation*. Am J Manag Care, 2012. **18**(1 Suppl): p. S11-6.
132. Mitrakou, A., *Kidney: its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **93** Suppl 1: p. S66-72.
133. Marsenic, O., *Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(5): p. 875-83.
134. Wilding, J.P., *The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors*. Metabolism, 2014. **63**(10): p. 1228-37.
135. Chao, E.C. and R.R. Henry, *SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment*. Nat Rev Drug Discov, 2010. **9**(7): p. 551-9.
136. Nair, S. and J.P. Wilding, *Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(1): p. 34-42.
137. Macha, S., et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment*. Diabetes Obes Metab, 2014. **16**(3): p. 215-22.
138. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. The New England Journal of Medicine, 2016. **375**: p. 323-334.

139. Michel, M.C., E. Mayoux, and V. Vallon, *A comprehensive review of the pharmacodynamics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in animals and humans*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2015. **388**(8): p. 801-16.
140. Levine, M.J., *Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials*. *Curr Diabetes Rev*, 2017. **13**(4): p. 405-423.
141. Liakos, A., et al., *Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab*, 2014. **16**(10): p. 984-93.
142. Roden, M., et al., *Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial*. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. **14**: p. 154.
143. Kadowaki, T., et al., *Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial*. *Adv Ther*, 2014. **31**(6): p. 621-38.
144. Ross, S., et al., *Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial*. *Diabetes Obes Metab*, 2015. **17**(7): p. 699-702.
145. Ferrannini, E., et al., *A Phase IIB, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*, 2013. **15**(8): p. 721-8.
146. Kohler, S., et al., *Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes*. *Clin Ther*, 2016. **38**(6): p. 1299-1313.
147. Kovacs, C.S., et al., *Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial*. *Diabetes Obes Metab*, 2014. **16**(2): p. 147-58.
148. Zhao, X., et al., *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Tolerability of Single- and multiple-dose Once-daily Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. *Clin Ther*, 2015. **37**(7): p. 1493-502.
149. Kovacs, C.S., et al., *Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. *Clin Ther*, 2015. **37**(8): p. 1773-88.e1.
150. Rosenstock, J., et al., *Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia*. *Diabetes Obes Metab*, 2013. **15**(12): p. 1154-60.
151. Cherney, D.Z., et al., *The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus*. *Cardiovasc Diabetol*, 2014. **13**: p. 28.
152. Chilton, R., et al., *Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*, 2015. **17**(12): p. 1180-93.

153. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
154. Fitchett, D., et al., *Effect of Empagliflozin on Mortality and Causes of Death in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk*. Can J Diabetes, 2016. **40**(5): p. 4-5.
155. Fitchett, D., et al., *Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial*. Eur Heart J, 2017.
156. Perseghin, G. and A. Solini, *The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications*. Cardiovasc Diabetol, 2016. **15**: p. 85.
157. Skrtic, M. and D.Z. Cherney, *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015. **24**(1): p. 96-103.
158. Vallon, V., et al., *SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice*. Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **306**(2): p. F194-204.
159. Sarashina, A., et al., *Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus*. Clin Ther, 2014. **36**(11): p. 1606-15.
160. Barnett, A.H., et al., *Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(5): p. 369-84.
161. Jinnouchi, H., et al., *Impact of Reduced Renal Function on the Glucose-Lowering Effects of Luseogliflozin, a Selective SGLT2 Inhibitor, Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. Adv Ther, 2016. **33**(3): p. 460-79.
162. Petrykiv, S., et al., *Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(5): p. 751-759.
163. Klonoff, D.C., *Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy*. Diabetes Care, 2005. **28**(5): p. 1231-9.
164. Rodbard, D., *Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes*. Diabetes Technol Ther, 2017. **19**(S3): p. S25-s37.
165. Carlson, A.L., D.M. Mullen, and R.M. Bergenstal, *Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes*. Diabetes Technol Ther, 2017. **19**(S2): p. S4-s11.

166. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi. *Glukose, B/P*. 2016 [cited 2017 20.11.2017]; Available from: http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=2731ba46bd01915df012&book_request=biokjemi&highlight=true.
167. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi. *C-peptid, P*. 2014 [cited 2017 20.11.2017]; Available from: http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=d2aa87b1f014a824d57c&book_request=biokjemi&highlight=true.
168. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi. *Insulin, P*. 2014 [cited 2017 20.11.2017]; Available from: http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=563f3ca6290d94695b6e&book_request=biokjemi&highlight=true.
169. World Health Organization. *BMI classification*. 2017 [cited 2017 18.11.2017]; Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
170. World Health Organization. *Obesity and overweight*. 2017 [cited 2017 18.11.2017]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
171. World Health Organization *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8.-11.december 2008*. 2011.
172. American Association for Clinical Chemistry. *Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)*. 2016 [cited 2017 18.11.2017]; Available from: <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/gfr/tab/test/>.
173. Laboratorium, F.M. *Nyrefunksjon*. [cited 2017 18.11.2017]; Available from: <http://www.furst.no/analyse-og-klinikk/kliniske-problemstillinger/nyrefunksjon/>.
174. Cecelja, M. and P. Chowienczyk, *Role of arterial stiffness in cardiovascular disease*. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2012. **1**(4).
175. Medtronic. *Uncover More in Less Time - iPro2 Professional Continuous Glucose Monitoring (CGM)*. 2017 [cited 2017 10.12.2017]; Available from: <http://professional.medtronicdiabetes.com/ipro2-professional-cgm>.
176. Medtronic. *What is iPro2 Professional CGM?* 2017 [cited 2017 10.12.2017]; Available from: <https://hcp.medtronic-diabetes.com.au/ipro2>.
177. Medtronic. *A Simple Way To Better Control Your Diabetes*. 2017 [cited 2017 10.12.2017]; Available from: <https://www.medtronicdiabetes.com/products/i-pro-evaluation>.
178. U.S. Food & Drug Administration. 2017 24.10.2017 [cited 2017 10.12.2017]; Available from: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm517304.htm>.
179. Wang, X., et al., *Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk*. *Cardiovasc Ther*, 2008. **26**(3): p. 214-23.

180. SphygmoCor - AtCor Medical. *Products*. 2017 [cited 2017 11.12.2017]; Available from: <http://atcormedical.com/healthcare-professionals/products/>.
181. SphygmoCor - AtCor Medical. *The SphygmoCor CPV System*. [cited 2017 11.12.2017]; Available from: http://www.smartmedical.co.uk/images/Upload/Product_Literature/Atcor/SphygmoCor_CPV.pdf.
182. Kaul, S., et al., *Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat*. Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(6): p. 1313-8.
183. RadiologyInfor.org For patients. *Bone Densitometry (DEXA)*. 2016 30.05.2016 [cited 2017 13.12.2017]; Available from: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=dexa>.
184. NHS choices - Your health, y.c. *DEXA (DXA) scan*. 2016 10.05.2016 [cited 2017 13.12.2017]; Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/dexa-scan/what-happens/>.
185. Inker, L.A., et al., *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*. N Engl J Med, 2012. **367**(1): p. 20-9.
186. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
187. Ye, X., et al., *Estimating glomerular filtration rate by serum creatinine or/and cystatin C equations: An analysis of multi-centre Chinese subjects*. Nephrology (Carlton), 2016. **21**(5): p. 372-8.
188. Faradji, R.N., et al., *Simple measures to monitor beta-cell mass and assess islet graft dysfunction*. Am J Transplant, 2007. **7**(2): p. 303-8.
189. Midtvedt, K., et al., *No change in insulin sensitivity in renal transplant recipients converted from standard to once-daily prolonged release tacrolimus*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(11): p. 3767-72.
190. Qu, H.Q., et al., *The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning*. PLoS One, 2011. **6**(6): p. e21041.
191. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *Use and abuse of HOMA modeling*. Diabetes Care, 2004. **27**(6): p. 1487-95.
192. Brown, M.T. and J.K. Bussell, *Medication adherence: WHO cares?* Mayo Clin Proc, 2011. **86**(4): p. 304-14.
193. Brazg, R., et al., *Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab, 2007. **9**(2): p. 186-93.
194. Rauch, T., et al., *Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Ther, 2012. **3**(1): p. 10.

195. Ridderstrale, M., et al., *Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. **2**(9): p. 691-700.
196. Nishimura, R., et al., *Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study*. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. **14**: p. 11.
197. Ferrannini, E., et al., *Renal Glucose Handling: Impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(5): p. 1260-1265.
198. Lewin, A., et al., *Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(3): p. 394-402.
199. Roden, M., et al., *Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013. **1**(3): p. 208-19.
200. Yale, J.F., et al., *Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease*. *Diabetes Obes Metab*, 2014. **16**(10): p. 1016-27.
201. Wilding, J.P., et al., *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years*. *Diabetes Obes Metab*, 2014. **16**(2): p. 124-36.
202. Kashiwagi, A., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study*. *Diabetes Obes Metab*, 2015. **17**(2): p. 152-60.
203. Bode, B., et al., *Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*, 2015. **17**(3): p. 294-303.
204. Merovci, A., et al., *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta-cell function*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(5): p. 1927-32.
205. Softeland, E., et al., *Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial*. *Diabetes Care*, 2017. **40**(2): p. 201-209.
206. Sherwani, S.I., et al., *Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients*. *Biomark Insights*, 2016. **11**: p. 95-104.
207. Radin, M.S., *Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading*. *J Gen Intern Med*, 2014. **29**(2): p. 388-94.

208. Araki, E., et al., *Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Obes Metab*, 2015. **17**(7): p. 665-74.
209. Haring, H.U., et al., *Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Diabetes Care*, 2014. **37**(6): p. 1650-9.
210. Tikkanen, I., et al., *Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(3): p. 420-8.
211. Reed, J.W., *Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure*. *Vasc Health Risk Manag*, 2016. **12**: p. 393-405.
212. *T8.1 Hypertensjon*. 2016 24.06.2016 [cited 2018 20.04.2018]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/11340>.
213. Weir, M.R., *Blood pressure management in the kidney transplant recipient*. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2004. **11**(2): p. 172-83.
214. Cefalu, W.T., et al., *Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial*. *Lancet*, 2013. **382**(9896): p. 941-50.
215. Ferreira, M.T., et al., *Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(5): p. 897-904.
216. Hayashi, T., et al., *Visceral adiposity, not abdominal subcutaneous fat area, is associated with an increase in future insulin resistance in Japanese Americans*. *Diabetes*, 2008. **57**(5): p. 1269-75.
217. Indulekha, K., et al., *Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113)*. *Clin Biochem*, 2011. **44**(4): p. 281-7.
218. Bolinder, J., et al., *Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(3): p. 1020-31.
219. Jurczak, M.J., et al., *SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function*. *Diabetes*, 2011. **60**(3): p. 890-8.
220. Al Jobori, H., et al., *Empagliflozin Treatment is Associated with Improved Beta Cell Function in T2DM*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018.
221. (EMA, E.M.A. *Jardiance: EPAR - Product information*. 2014 [cited 2018 15.04.2018]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf.

222. Polidori, D., A. Mari, and E. Ferrannini, *Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2014. **57**(5): p. 891-901.
223. Rosenstock, J., et al., *Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2014. **37**(7): p. 1815-23.
224. DeFronzo, R.A., et al., *Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(3): p. 384-93.
225. Fioretto, P., A. Giaccari, and G. Sesti, *Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus*. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. **14**: p. 142.
226. Ndefo, U.A., et al., *Empagliflozin (Jardiance): A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes*. *P t*, 2015. **40**(6): p. 364-8.
227. Vethe, N.T., et al., *[Drug interactions and immunosuppression in organ transplant recipients]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2011. **131**(20): p. 2000-3.
228. Spigset, O., *Interaksjonstyper og eksempler*. *Norsk Legemiddelhåndbok*, 2015.
229. Picard, N., et al., *Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism*. *Drug Metab Dispos*, 2005. **33**(1): p. 139-46.
230. Sano, M., et al., *Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys*. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2016. **8**(12): p. 844-847.
231. Tang, H., et al., *Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Diabetologia*, 2016. **59**(12): p. 2546-2551.
232. Rashidi, K., *Gullstandarder er ikke for alle*. *Tidsskriftet: Den norske legeforening*, 2014.
233. Lindbæk, M. and E. Skovlund, *Kontrollerte kliniske forsøk - jakten på sann effekt av behandling*. *Tidsskriftet: Den norske legeforening*, 2002.

Appendiks 1: Regional Etisk Komite

Appendiks 1a: Godkjennelse fra Regional Etisk Komite



Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Mariann Glenna Davidsen	Telefon: 22845526	Vår dato: 11.10.2016	Vår referanse: 2016/911 REK sør-øst B
			Deres dato: 18.08.2016	Deres referanse: 2016-001705-17

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Trond Jenssen
Oslo universitetssykehus HF

2016/911 Effekt av empagliflozin på diabetes etter nyretransplantasjon

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF
Prosjektleder: Trond Jenssen

Vi viser til tilbakemelding på ovennevnte forskningsprosjekt. Tilbakemeldingen ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 14.09.2016. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikkloven § 4.

Prosjektleders prosjektbeskrivelse

"Blant nyretransplanterte pasienter utvikler 10-13% post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM), til dels på grunn av immundepende legemidler som brukes for å hindre at den nye nyren avstøtes. Det antas at PTDM er en variant av diabetes type 2 og det er i dag et stort fokus på å forebygge og behandle denne tilstanden. Empagliflozin er et nytt legemiddel som virker ved å blokkere et protein i nyrene kalt natriumglukose kotransportør 2 (SGLT2). SGLT2 hindrer at glukose skilles ut i urinen ved å absorbere glukose inn i blodstrømmen når blodet filtreres i nyrene. Ved å blokkere dette proteinet sørger dette legemiddelet for at glukose fjernes gjennom urinen, og blodsukkeret blir redusert. Vi ønsker å utføre en randomisert klinisk studie hvor hensikten er å undersøke om empagliflozin sikkert og effektivt bedrer glukosemetabolismen hos nyretransplanterte pasienter med PTDM som også bruker immundepende legemidler. Studien er en nasjonal studie som prosjektleder har tatt initiativ til."

Saksgang

Søknaden ble behandlet første gang på komiteens møte den 01.06.2016. I brev datert 01.07.2016, skrev komiteen at den ønsket prosjektleders tilbakemelding på flere punkter før den tar endelig stilling til søknaden.

Prosjektleder oversendte en skriftlig tilbakemelding til komiteen den 18.08.2016.

Komiteens vurdering ved førstegangs behandling

Komiteens vurdering

Studien er en forsker-initiert studie ved nyremedisinsk avdeling, Rikshospitalet, der man skal undersøke virkning av et antidiabetikum, Jardiance, hos pasienter med post-transplantasjonsdiabetes. Det er planlagt å gjennomføre som en samtykkebasert, randomisert dobbeltblindet kontrollert studie med Jardiance vs. placebo hos 50 pasienter (25 i hver gruppe). Pasientene skal behandles i 24 uker, og delta på 2 studiebesøk der man skal gjøre grundige vurderinger av glukose-toleranse hos pasientene. Det skal blant annet monteres en glukosesensor for kontinuerlig blodsukkermåling i 3 døgn (subcutant) samt 24 timers

Besøksadresse:
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i
saksbehandlingen, bes adressert til REK
sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to
the Regional Ethics Committee, REK
sør-øst, not to individual staff

blodtrykksmåler. Pasientene skal samle urin samt kontrollmåle blodsukker. I tillegg skal det undersøkes nyrefunksjon, vekt og blodtrykk. Boehringer Ingelheim sponser studien med medikament og placebo medisin. Etter behandlingsperioden vil pasientene/deltakerne bli fulgt opp i ytterligere 24 uker.

Informasjons- og samtykkeskriv: Alle deltakere skal samtykke, og vil være over 18 år. Komiteen mener for øvrig at informasjonsskrivet er noe uoversiktlig, og at det ikke fremkommer tydelig nok hva placebobehandlingen innebærer. Vil deltakerne i placebogruppen få dårligere kontroll på blodsukkeret sitt? Vil deltakerne bli fratatt standardbehandling?

Sikkerhet: Komiteen kan ikke se at det foreligger noen dosemodifikasjonsprosedyre ved adverse event. Hvordan skal dette eventuelt håndteres? Komiteen finner imidlertid en prosedyre for rapportering av adverse event i protokollen, men ingen ytterligere prosedyrer er beskrevet.

Komiteen ber prosjektleder gi en nærmere redegjørelse for hvordan adverse events skal håndteres, samt utbedre informasjonsskriv slik at det fremgår tydelig hva studien innebærer for deltakerne i placebo-gruppen.

Revidert infoskriv og protokoll må oversendes komiteen til gjennomgang før det fattes en beslutning. Vi ber om at det benyttes tilbakemeldingsskjema i saksportalen.

Prosjektleders tilbakemelding

Informasjons- og samtykkeskriv: Det foreligger ingen etablert gullstandard når det gjelder behandling av PTDM i nyretransplanterte pasienter. Når diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, baseres valg av farmakologisk behandling på dokumentasjon fra få og korte kliniske studier utført i denne populasjonen. Alle medikamenter, inkludert etablert farmakologisk behandling og ikke-farmakologisk oppfølging av PTDM, slik som diett og fysisk aktivitet, vil holdes stabilt under hele studieperioden. I tillegg til relativt kort studieperiode anser vi det derfor som etisk uproblematisk å benytte placebo som komparator, da empagliflozin eller placebo vil gis i tillegg til allerede etablert oppfølging av disse pasientenes PTDM. I protokollen understrekes det at: "All concomitant medication, diet and exercise will be kept stable during the study period. The patients will follow standard follow-up procedures and this protocol will not determine any other intervention of the patients than the addition of empagliflozin/placebo".

I det reviderte informasjons- og samtykkeskrivet understreker vi at empagliflozin eller placebo vil bli gitt i tillegg til allerede etablert behandling. Følgende setninger er også satt inn: "Oppfølgingen av din diabetes vil ikke endres selv om du deltar i denne studien. Derfor vil du ikke få dårligere kontroll på blodsukkeret selv om du får tildelt placebo". *Sikkerhet:* Alle pasienter i studien vil bli satt på 10 mg empagliflozin (eller placebo) 1 gang daglig i 24 uker. Siden dette er den laveste dosen av dette legemiddelet, foreligger det ingen dosemodifikasjonsprosedyre ved adverse event. Under kapittel 5.3 "Duration of Therapy" i protokollen, står følgende: "10 mg empagliflozin or placebo will be given for 24 weeks unless unacceptable toxicity is encountered". Adverse event er et av kriteriene listet under kapittel 6.3 "Criteria for Patient Discontinuation": "Deterioration in the patients condition which in the opinion of the Principal Investigator warrants study medication discontinuation (to be records as an AE or under Investigator Discretion)". Pasienter som faller bort fra studien av enhver årsak vil stoppe videre behandling med empagliflozin/placebo og følges opp av deres lokale nefrolog. Årsaken til at pasienten bryter ut av studien vil bli ført opp i pasientens CRF. Dette er redegjort for i protokollen under kapittel 6.4 "Procedures for Discontinuation".

Komiteens vurdering

Prosjektleder har svart tilfredsstillende på komiteens merknader. Komiteen har ingen innvendinger til at prosjektet gjennomføres slik det nå fremstår.

Vedtak

Komiteen godkjenner prosjektet i henhold til helseforskningsloven § 9 og § 33.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden.

Tillatelsen gjelder til 01.09.2017. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 01.05.2032. Opplysningene skal lagres aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder ”Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren”

Sluttmelding og søknad om prosjektendring

Dersom det skal gjøres endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, se helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst B. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst B, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Med vennlig hilsen

Grete Dyb
professor, dr. med.
leder REK sør-øst B

Mariann Glenna Davidsen
rådgiver

Kopi til:

- Statens legemiddelverk
- Oslo universitetssykehus HF ved øverste administrative ledelse
- Forskningsdirektør Erlend B. Smeland, Oslo universitetssykehus HF

Appendiks 1b: Svar på søknad om amendement



Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Marianne Glenna Davidsen	Telefon: 22845526	Vår dato: 23.11.2016	Vår referanse: 2016/911/REK sør-øst B
			Deres dato: 01.11.2016	Deres referanse: 2016-001705-17

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Trond Jenssen
Oslo universitetssykehus HF

2016/911 Effekt av empagliflozin på diabetes etter nyretransplantasjon

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF
Prosjektleder: Trond Jenssen

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 01.11.2016 for ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er behandlet av leder for REK sør-øst på fullmakt, med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

De omsøkte endringene er beskrevet i skjema for prosjektendringer og slik vi forstår gjelder endringen å fjerne inklusjonskriteriet om avgrenset kroppsmasseindeks (18,5 -29,9 kg/m²), samt legge til karstivhetsmåler SpygmoCor (en pulstrykksmåler mot blodkar på underarmen, i lyske og hals i 10 minutter).

Det vises til at måling av karstivhet er uansett en standard klinisk oppfølging av nyretransplanterte pasienter, men på et noe senere tidspunkt i forløpet.

Revidert informasjonsskriv og protokoll er vedlagt endringsmeldingen.

Komiteens vurdering

Komiteen har ingen innvendinger til de omsøkte endringene.

Vedtak

Komiteen har vurdert endringsmeldingen og godkjenner prosjektet slik det nå foreligger med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i endringsmeldingen.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. Forvaltningslovens § 28 flg. Eventuell klage sendes til REK Sør-øst. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal: <http://helseforskning.etikkom.no> eller på e-post til post@helseforskning.etikkom.no.

Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Besøksadresse:
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Med vennlig hilsen

Grete Dyb
professor, dr. med.
leder REK sør-øst B

Mariann Glenna Davidsen
rådgiver

Kopi til:

- *Statens legemiddelverk*
- *Oslo universitetssykehus HF ved øverste administrative ledelse*
- *Forskningsdirektør Erlend B. Smeland, Oslo universitetssykehus HF*

Appendiks 2: Godkjennelse fra Statens Legemiddelverk

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency



Oslo universitetssykehus HF - Rikshospitalet
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo
Att.: Trond Jenssen

Unntatt offentlighet jf.
Offl §13 første ledd, jf. fvl. §13 første
ledd nr2, jf. lml. §30

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Seksjon/saksbehandler:
	06.10.2016	16/05837-11	Preklinisk utprøving/ Elin Bjørnhaug

EMPAGLIFLOZIN – KLINISK UTPRØVING (EUDRACTNR. 2016-001705-17)

Vi viser til tidligere korrespondanse, senest vårt brev av 2016-06-29 og e-post fra dere av 2016-08-18, 2016-08-24 og 2016-09-16, med vedlegg.

Vurderingen er gjort med hjemmel i *Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker av 30. oktober 2009 («FOR-2009-10-30-1321»)*, § 1-4 og kapittel 4.

Vi har ingenting imot at forsøket startes, men vil gjerne komme med følgende kommentarer:

Farmasøytisk/kjemisk dokumentasjon

- Kvalitet til studielegemidlene (IMP) er tilfredsstillende dokumentert.

Protokoll

- Vi har i prinsippet ingen innvendinger til den reviderte protokollen, versjon 2, datert 2016-08-16.

Vi vil imidlertid bemerke at opplysningene som er tatt inn i protokollens kap. 17.1/side 32 og som omhandler merkingen av studielegemidlene, ikke er i samsvar med merkingsforslaget som er vedlagt som et separat dokument utarbeidet av Kragerø tablettproduksjon AS (datert 2016-08-24). Dette er uheldig.

Vi ber derfor om at protokollens kap. 17.1/side 32 erstattes med (en kopi av) merkingsforslaget som er utarbeidet av Kragerø tablettproduksjon AS.

Det forutsettes at dette gjøres før studien igangsettes.

Merking og legemiddelhåndtering

- Vi har ingen innvendinger til det innsendte merkingsforslaget utarbeidet av Kragerø tablettproduksjon AS, datert 2016-08-24.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Postboks 63, Kalbakken, 0901 Oslo
Besøksadresse: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Tlf.: 22 89 77 00
Kto. 7694 05 00903
Org.nr . 974 761 122



06.10.2016

16/05837-11

Preklinisk utprøving/ Elin Bjørnhaug

side 2 av 2

Vi ønsker lykke til med studien og ser fram til å motta årsrapport(er) og/eller sluttrapport når disse foreligger.

Vi gjør oppmerksom på at godkjenningen ikke omfatter eventuelle tillatelser til tilvirkning og/eller import. Mer informasjon om tilvirkning og import kan finnes på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Ingvild Aaløkken (e.f.)
Seksjonssjef (sign.)

Elin H. J. Bjørnhaug
Seniorrådgiver,
Cand. Pharm. (sign.)

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Legemiddelverkets vedtak kan påklages, jf. forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til Legemiddelverket. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jf. forvaltningsloven § 29. Klageskjema kan lastes ned fra vår nettside www.legemiddelverket.no (se under "Klage på forvaltningsvedtak").

Kopi:
REK Sør-Øst - Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

Appendiks 3: Pasientinformasjon og samtykkeerklæring

Forespørsel om deltakelse i legemiddelutprøving

”Effekten av empagliflozinbehandling på glukosemetabolisme hos nyretransplanterte pasienter”

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg som er nyretransplantert og har fått diabetes etter transplantasjonen, men som ikke hadde diabetes før transplantasjonen, om å delta i et forskningsprosjekt som innebærer utprøving av legemiddelet: empagliflozin (Jardiance®). Blant nyretransplanterte personer utvikler 10-13 % post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM), til dels på grunn av de immundempende legemidlene som brukes for å hindre at den nye nyren avstøtes. Det antas at PTDM er en variant av diabetes type 2 og det er i dag et stort fokus på å forebygge og behandle denne tilstanden. Empagliflozin er et nytt legemiddel som virker ved å blokkere et protein i nyrene kalt natriumglukose kotransportør 2 (SGLT2). SGLT2 hindrer at glukose skilles ut i urinen ved å absorbere glukose tilbake i blodstrømmen etter at blodet er blitt filtrert i nyrene. Ved å blokkere dette proteinet sørger dette legemiddelet for at glukose blir med ut gjennom urinen, og glukosenivået i blodet (blodsukkeret) blir redusert. Hensikten med denne studien er å undersøke hvordan empagliflozin virker hos nyretransplanterte pasienter. Studien er en nasjonal studie som leger ved Rikshospitalet har tatt initiativ til, i samarbeid med forskere ved Farmasøytisk institutt ved Universitetet i Oslo.

Hva innebærer studien?

Studien omfatter 24 uker, hvor du enten vil få aktivt legemiddel (empagliflozin) eller placebo. Dette blir bestemt ved trekking, og hverken du eller studiepersonellet vil vite om du får aktivt legemiddel eller ikke. Du vil ikke bli tatt av noen behandling som du bruker nå. Om du allerede bruker tabletter for behandling av din diabetes, vil du få den nye tablettene i tillegg. Hvis du er kvinne og er i fertil alder må du bruke sikker prevensjon under, og inntil 90 dager etter, studien. Hvis du er gravid eller ammer, kan du ikke delta i studien. Hvis du bruker, eller under studien begynner å bruke helsekostpreparater, naturmidler eller legemidler som er forskrevet fra en lege som ikke er din faste nyrelege, må du si fra til studielegen om dette.. Før du får den nye tablettene (aktivt legemiddel eller placebo) vil vi undersøke glukoseomsetningen i kroppen med en oral glukosebelastning. Det vil bli tatt fastende blodprøver før du får 75g sukker oppløst i vann å drikke. Nye blodprøver tas igjen etter 30 minutter og 2 timer for analyse av blodsukker, insulin og C-peptid. Etter glukosebelastningen vil vi måle beintetthet og kroppssammensetning ved en røntgenundersøkelse (DEXA/CoreScan). Undersøkelsen innebærer intet ubehag og strålebelastningen er lav, men du må ligge stille i ryggleie i flere minutter. Før du går for dagen vil du få satt på en 24 timers blodtrykksmåler samt en sensor under huden (iProTM2) som vil måle vevssukkeret ditt (i huden) kontinuerlig i 3 døgn. Dine arbeidsoppgaver når du bærer sensoren vil være å måle blodsukkeret ditt 4 ganger per dag ved et stikk i fingeren, samt notere ned på eget skjema når du spiser og når du utøver fysisk aktivitet. For å se på mengde glukose fjernet via urinen skal du ved to anledninger samle urin i 24 timer. Alle disse undersøkelsene vil utføres på Rikshospitalet ved studiestart og etter 24 uker (hvert av disse besøkene vil ta ca. tre timer). I tillegg må du til to korte kontrollbesøk primært hos din faste nyrelege ved uke 8 og uke 16 for å sikre at du ikke får noen farlige bivirkninger. Ved uke 8 vil det på nytt monteres en glukosesensor (iProTM2) for å måle blodsukkeret ditt kontinuerlig i 3 døgn.

Mulige fordeler, ulemper og alvorlige bivirkninger

Du vil sannsynligvis få bedre kontroll på blodsukkeret dersom du får tildelt aktivt legemiddel, noe som er positivt for din generelle helsetilstand. Oppfølgingen av din diabetes vil ikke endres selv om du deltar i denne studien. Derfor vil du ikke få dårligere kontroll på blodsukkeret selv om du får tildelt placebo. Du vil også bli grundig undersøkt med tanke på din glukosemetabolisme. I tillegg vil du bidra til å øke kunnskapen om hvordan empagliflozin virker på nyretransplanterte pasienter, og denne kunnskapen kan på lengre sikt føre til en bedre og mer individualisert behandling av transplanterte pasienter. Ulempen ved å delta er at det vil bli tatt noe ekstra blod og at du vil være nødt til å komme til Rikshospitalet noen ekstra undersøkelsesdager.

Empagliflozin er generelt godt tolerert. Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De vanligste bivirkningene rapportert så langt er; urinveisinfeksjon, trøske eller soppinfeksjon i underlivet, mer urin enn normalt eller behov for oftere vannlating, kløe og lavt blodsukker (hypoglykemi). I sjeldne tilfeller er det rapportert syreforgiftning (ketoacidose) ved bruk av medikamentet. Dersom du tar empagliflozin sammen med et annet legemiddel som kan forårsake lavt blodsukker, som for eksempel et sulfonylureapreparat eller insulin, er det større risiko for at du får lavt blodsukker. Nye bivirkninger som enda ikke er beskrevet kan forekomme da dette er et relativt nylig godkjent legemiddel. Hvis du føler noe ubehag ved behandlingen må du melde fra til din studielege så fort som mulig. Hvis vi oppdager noe ved din helse under denne studien som krever videre oppfølging vil vi sørge for at du får det.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien og hva den innebærer. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble ditt navn til koden vil kun bli oppbevart på Rikshospitalet og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne.

Dataene og prøvene dine vil lagres i 15 år etter at sluttrapport for studien er skrevet. Etter det vil dataene bli anonymisert og prøvene destruert. Tidspunktet for dette vil være avhengig av hvor lang tid det tar før studien er ferdig, men ca. år 2033.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side.

Dersom du har spørsmål til studien, kan du kontakte;

Professor Trond Jenssen (23 07 19 07) eller PhD Thea Halden (23 07 35 44).

Ytterligere informasjon om biobank, personvern, økonomi og forsikring finnes i kapittel A – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel A. – *Signeres av både dem som samtykker til å delta i studien. Personen, som har informert om studien, kan bekrefte at informasjonen er gitt.*

Kapittel A - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er generelle helseopplysninger og din sykehistorie i tillegg til data fra analysene og blodprøvene tatt av deg under studien.

Representanter fra sponsor, Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt.

Forskningsbiobank

Blodprøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en

forskningsbiobank. Prøver og resultater blir lagret i forskningsbiobanken som Oslo

Universitetssykehus Rikshospitalet ved forskningsdirektør Erlend Smeland er ansvarlig for.

De oppbevares til 2033 før de blir destruert og slettet.

Innsynsrett og oppbevaring av materiale

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger eller mer materiale. Opplysninger som allerede er innsamlet fra deg vil ikke bli slettet.

Finansiering

Studien og biobanken er finansiert av forskerne bak studien som jobber ved Universitetet i Oslo og ved Rikshospitalet. Det blir ikke utbetalt noen kompensasjon utover direkte utlegg i forbindelse med studien til deltakere eller forskere.

Forsikring

Du er forsikret i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelforsikringen og i henhold til pasientskadeerstatningsordningen.

Informasjon om utfallet av studien

Du vil etter hvert kunne få informasjon om studiens resultater ved henvendelse til hovedansvarlig lege for denne studien, professor Trond Jenssen ved Nyreseksjonen, Rikshospitalet.

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Appendiks 5: Case Report Forms

Oslo University Hospital
Rikshospitalet

Confidential

EMPA-RenalTx study

EudraCT Number: 2016-001705-17

**EFFICACY AND SAFETY OF EMPAGLIFLOZIN IN
RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH
POST-TRANSPLANTATION DIABETES MELLITUS**

CASE REPORT FORM

Study randomization number:

Patient initials:

Recruiting doctor's initials:

Instructions is found in the CRF Instruction Form

EFFICACY AND SAFETY OF EMPAGLIFLOZIN IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH POST-TRANSPLANTATION DIABETES MELLITUS

CASE REPORT FORM

Principal investigator:

Trond Jenssen, MD, PhD. Professor of Medicine

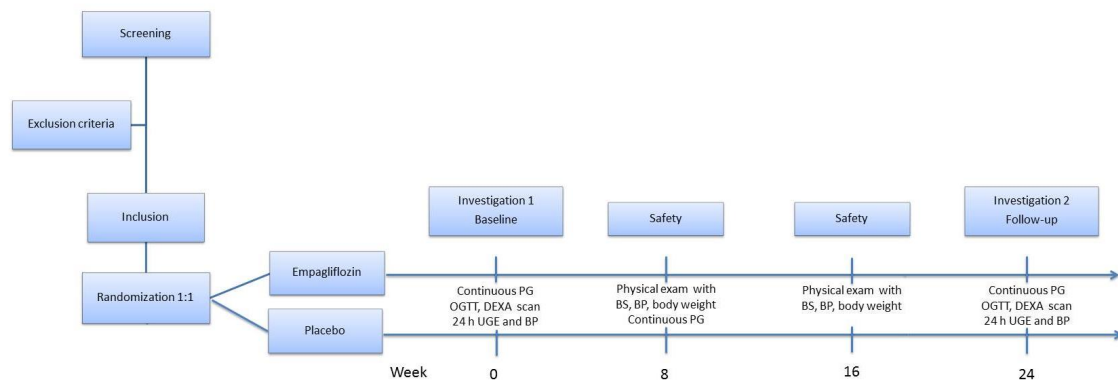
Department of Transplant Medicine, Section of Nephrology,
Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway

Metabolic and Renal Research Group, UiT,
The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

Project group:

Trond Jenssen	Rikshospitalet, Oslo.
Thea Anine Strøm Halden	Rikshospitalet, Oslo.
Anders Åsberg	Rikshospitalet, Oslo.
Kine Eide Kvitne	University of Oslo
Anders Hartmann	Rikshospitalet, Oslo.
Karsten Midtvedt	Rikshospitalet, Oslo.
Sebastian Müller	Rikshospitalet, Oslo.
Helga G. Sørhøy	Rikshospitalet, Oslo.
Hanne Ravnskov	Rikshospitalet, Oslo.

STUDY DESIGN



FLOWCHART OF THE EMPA-RenaITx STUDY

WEEK	Screening period	Treatment period				Follow-up
		Investigation 1 BASELINE 0	Safety 8	Safety 16	Investigation 2 End of study 24	
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion Evaluation	X					
Medical History	X					
Prior treatment	X					
Treatment dispensation		X				
Physical Examination ¹⁾		X	X	X	X	
Vital signs ²⁾		X	X	X	X	
Blood samples ³⁾		X	X	X	X	
Urine sample ⁴⁾		X	X	X	X	
eGFR ⁵⁾		X			X	
OGTT		X			X	
CGM ⁶⁾		X	X		X	
DEXA/CoreScan ⁷⁾		X			X	
SphygmoCor ⁸⁾		X			X	
24 h blood pressure		X			X	
Urinary glucose excretion		X			X	
Adverse event		X	X	X	X	
Record of concomitant medication	X	X			X	
Adherence					X	
Safety assessment						X

1. General appearance, skin, height, weight, waist-hip-ratio.

2. Blood pressure (incl. orthostatic), pulse.

3. Hb, Eryt, EVF, Tromb, Leuc, INR, Na, K, Ca, Phos, ASAT, ALAT, LD, ALP, GT, albumin, bilirubin, creatinine, glucose, insulin, C-peptide, HbA1c, HDL, LDL, triglycerides, PTH, CRP, trough levels of immunosuppressive drugs.

4. Urine stix (glucose, ketones, blood, pH, protein, nitrite, leucocytes), creatinine, albumin.

5. Creatinine and cystatin C-based estimated GFR by the CKD-EPI formula.

6. Continuous plasma glucose monitoring (G4 CGM, iProTM2) for three days, including home measurements of plasma glucose 4 times each day (Bayer Contour®) as well as documenting meals and physical activity on a separate form.

7. Measurement of bone mineral density and body composition.

8. Measurement of arterial stiffness; pulse wave velocity and analysis.

RECRUITMENT

	Day	Month	Year
Date of renal transplantation			2011
Date of signed informed consent			2011
Investigation 1: Baseline 0 weeks			2011
Safety: 8 weeks			2011
Safety: 16 weeks			2011
Investigation 2: End of study 24 weeks			2011

Inclusion criteria	Renal transplant recipient transplanted more than 1 year ago	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Stable renal function (less than 20 % deviation in serum creatinine within the last 2 months)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Stable immunosuppressive therapy ≥3 months before inclusion	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Diagnosed with PTDM (fasting plasma glucose ≥7.0 mmol/l and/or 2-hour plasma glucose ≥11.1 mmol/l after OGTT)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	>18 years of age	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Signed informed consent and expected cooperation of the patient for the treatment and follow up	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Exclusion criteria	Estimated GFR <30 ml/min/1.73 m²	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Pregnant or nursing mother	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Hypersensitivity to the active substance (IMP) or to any of the excipients	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Any reason why, in the opinion of the investigator, the patient should not participate	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Complete	Completed the study?	1)Yes <input type="checkbox"/>	2)No <input type="checkbox"/>
Withdraw	Withdrawal from study?	1)Yes <input type="checkbox"/>	2)No <input type="checkbox"/>
Graftloss	Graft loss?	1)Yes <input type="checkbox"/>	2)No <input type="checkbox"/>
Death	Death?	1)Yes <input type="checkbox"/>	2)No <input type="checkbox"/>
	Assessment of adherence to treatment recorded?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Source data completed?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Adverse event form completed?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

BASELINE

PHYSICAL EXAMINATION

Nr		Value	Unit	Normal range	ND
Gender	Gender	1) Female <input type="checkbox"/>			
		2) Male <input type="checkbox"/>			
Age	Recipient age (years)	<input type="text"/> <input type="text"/>			
Height	Height	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Weight	Weight	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	kg	NA	<input type="checkbox"/>
BMI	Body Mass Index	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	kg/m ²	18,5 – 25,0	<input type="checkbox"/>
Waist	Waist circumference	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Hip	Hip circumference	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
SBT	Systolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
DBT	Diastolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
Pulse	Pulse	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP1	Orthostatic systolic blood pressure after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP1	Orthostatic diastolic blood pressure after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls1	Orthostatic pulse after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP3	Orthostatic systolic blood pressure after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP3	Orthostatic diastolic blood pressure after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls3	Orthostatic pulse after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>

ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST

Nr	Value	Unit	Normal range	ND	UN	NA	
Glu0	P-glucose 0 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	mmol/L	< 4,9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glu30	P-glucose 30 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	mmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glu120	P-glucose 120 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	mmol/L	< 7,8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-pep0	S-C-peptide 0 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-pep30	S-C-peptide 30 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-pep120	S-C-peptide 120 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ins0	S-insulin 0 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ins30	S-insulin 30 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ins120	S-insulin 120 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PATIENT INTERVIEW: BASELINE REGISTRATION

Nr		ND	NA
Diabetes	Duration of PTDM (years) <input type="text"/> <input type="text"/>		
IndicatTx	Indication for renal Tx.		
	1) Nephrosclerosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2) Glomerulonephritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3) Polycystic kidney disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4) None of the above 1-3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basecoronar	Coronary disease at baseline?		
	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basestroke	Stroke at baseline?		
	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BasehighBP	Hypertension at baseline?		
	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basedyslip	Dyslipidemia at baseline?		
	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basearrhythm	Arrhythmia at baseline?		
	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BaseGI	Gastrointestinal disease at baseline?		
	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baseosteop	Osteoporosis at baseline?		
	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nrtx	Number of previous renal transplantations	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ischtime	Cold ischemia time in hours	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
HLA	Number of HLA mismatch	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ABO	ABO incompatible transplantation	1) Yes <input type="text"/>	2) No <input type="text"/>
DSA	DSA positive transplant recipient?	1) Yes <input type="text"/>	2) No <input type="text"/>
PRA	PRA titer > 30?	1) Yes <input type="text"/>	2) No <input type="text"/>
CMVRec	CMV IgG positive recipient?	1) Yes <input type="text"/>	2) No <input type="text"/>
CMVDon	CMV IgG positive donor?	1) Yes <input type="text"/>	2) No <input type="text"/>
DDon	Deceased donor?	1) Yes <input type="text"/>	2) No <input type="text"/>

PATIENT INTERVIEW: LIFE STYLE FACTORS

Nr			ND	UN
Smoke	Smoking habits	1) Heavy smoker	<input type="text"/>	
		2) Present daily smoker	<input type="text"/>	
		3) Present non-daily smoker	<input type="text"/>	
		4) Ex heavy smoker	<input type="text"/>	
		5) Ex modest or light smoker	<input type="text"/>	
		6) Never smoked	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Exhibit	Exercise habits	1) Mod/intense ≥ 2 days/week	<input type="text"/>	
		2) Mod/intense <2 days/week	<input type="text"/>	
		3) Light ≥ 2 days/week	<input type="text"/>	
		4) Light <2 days/week	<input type="text"/>	
		5) None	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Educat	Educational level	1) >3 years at University	<input type="text"/>	
		2) 0-3 years at University	<input type="text"/>	
		3) Secondary school	<input type="text"/>	
		4) Primary school	<input type="text"/>	<input type="text"/>

PATIENT INTERVIEW: CONCOMITANT MEDICATION

Nr				ND
BaseCyA	Ciklosporin treatment at baseline?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BaseASA	Platelet inhibitor treatment at baseline?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basestatin	Statin treatment at baseline?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BaseantiHT	Number of antihypertensive medication at baseline?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Baseantiptot	Antiproteinuric treatment at baseline?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baseantiarryt	Antiarrhythmic treatment at baseline?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baseantiost	Antiosteoporotic treatment at baseline?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MEDICATIONS AND DOSING (free text)

PULSE WAVE ANALYSIS AND VELOCITY

Nr	Value	Unit	Normal range	ND	UN	
AoAIx	Aortic Augmentation Index	[][] [][]	%	NA	[] []	
AoAIx75	Aortic AI@75bpm	[][] [][]	%	NA	[] []	
AoSBP	Aortic Systolic blood pressure	[][] [][]	mm Hg	NA	[] []	
AoPP	Aortic Pulse pressure	[][] [][]	mm Hg	NA	[] []	
Nr	Pulse wave velocity	Value	Unit	Normal range	ND	UN
PWV	PWV car/fem	[][] [][] , [][] +/- [][] [][]	m/s	NA	[] []	[] []

URINARY GLUCOSE EXCRETION

			ND	UN
Urine bottle given to patient?	Yes	[]	No	[]
Urine bottle received from patient?	Yes	[]	No	[]
Urine sample drawn and sent for analysis?	Yes	[]	No	[]
Time start	[][] [][] :	[][]	[]	[]
Time end	[][] [][] :	[][]	[]	[]
Sample period	[][] [][] :	[][]	[]	[]
Total urine	[][] [][] [][] [][]	ml	[]	[]

24 HOUR BLOOD PRESSURE

Signature

ND

Apparatus connected to patient?

Yes No

Apparatus disconnected from patient?

Yes No

Data uploaded to computer?

Yes No

Results printed from computer?

Yes No

Unit

Normal range

ND

M24SBP	Mean 24 hour systolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ± <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
M24DBP	Mean 24 hour diastolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ± <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
M24Puls	Mean 24 hour pulse	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ± <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

Signature

ND

Apparatus connected to patient?

Yes No

Apparatus received from patient?

Yes No

Data uploaded to computer?

Yes No

Results printed from computer?

Yes No

Unit

Normal range

ND

TotSensor	Total sensor values	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Number	≥ 864	
HighGluc	Highest glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	NA	
LowGluc	Lowest glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	> 3,9	
MeanGluc	Mean glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	< 6,5	
SDGluc	Standard deviation	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	NA	
MAD	Mean absolute difference between sensor and meter readings	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	%	< 28	

TREATMENT DISPENSATION

Signature

ND

Capsules given to patient?

Yes No

SAFETY WEEK 8

PHYSICAL EXAMINATION WEEK 8

Nr		Value	Unit	Normal range	ND
Height	Height	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Weight	Weight	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	kg	NA	<input type="checkbox"/>
BMI	Body Mass Index	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	kg/m ²	18,5 – 25,0	<input type="checkbox"/>
Waist	Waist circumference	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Hip	Hip circumference	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
SBP	Systolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
DBP	Diastolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
Pulse	Pulse	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP1	Orthostatic systolic blood pressure after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP1	Orthostatic diastolic blood pressure after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls1	Orthostatic pulse after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP3	Orthostatic systolic blood pressure after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP3	Orthostatic diastolic blood pressure after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls3	Orthostatic pulse after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>

ADVERSE EVENT WEEK 0-8

Adverse event?

Yes

No

If "Yes" record on the Adverse Events Form.

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

Signature ND

Apparatus connected to patient?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Apparatus received from patient?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Data uploaded to computer?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Results printed from computer?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

			Unit	Normal range	ND
TotSensor	Total sensor values	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Number	≥ 864	
HighGluc	Highest glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	NA	
LowGluc	Lowest glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	> 3,9	
MeanGluc	Mean glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	< 6,5	
SDGluc	Standard deviation	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	NA	
MAD	Mean absolute difference between sensor and meter readings	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	%	< 28	

SAFETY WEEK 16

PHYSICAL EXAMINATION WEEK 16

Nr	Value	Unit	Normal range	ND
Height	Height <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Weight	Weight <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	kg	NA	<input type="checkbox"/>
BMI	Body Mass Index <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	kg/m ²	18,5 – 25,0	<input type="checkbox"/>
Waist	Waist circumference <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Hip	Hip circumference <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
SBP	Systolic blood pressure <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
DBP	Diastolic blood pressure <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
Pulse	Pulse <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP1	Orthostatic systolic blood pressure after 1 minute <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP1	Orthostatic diastolic blood pressure after 1 minute <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls1	Orthostatic pulse after 1 minute <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP3	Orthostatic systolic blood pressure after 3 minutes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP3	Orthostatic diastolic blood pressure after 3 minutes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls3	Orthostatic pulse after 3 minutes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>

ADVERSE EVENT WEEK 8-16

Adverse event?

Yes

No

If "Yes" record on the Adverse Events Form.

END OF STUDY

PHYSICAL EXAMINATION

Nr		Value	Unit	Normal range	ND
Height	Height	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Weight	Weight	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	kg	NA	<input type="checkbox"/>
BMI	Body Mass Index	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	kg/m ²	18,5 – 25,0	<input type="checkbox"/>
Waist	Waist circumference	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
Hip	Hip circumference	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cm	NA	<input type="checkbox"/>
SBT	Systolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
DBT	Diastolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
Pulse	Pulse	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP1	Orthostatic systolic blood pressure after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP1	Orthostatic diastolic blood pressure after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls1	Orthostatic pulse after 1 minute	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>
OrtSBP3	Orthostatic systolic blood pressure after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
OrtDBP3	Orthostatic diastolic blood pressure after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
OrtPuls3	Orthostatic pulse after 3 minutes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>

ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST

Nr		Value	Unit	Normal range	ND	UN	NA
Glu0	P-glucose 0 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	mmol/L	< 4,9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glu30	P-glucose 30 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	mmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glu120	P-glucose 120 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ,	mmol/L	< 7,8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-pep0	S-C-peptide 0 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-pep30	S-C-peptide 30 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-pep120	S-C-peptide 120 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ins0	S-insulin 0 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ins30	S-insulin 30 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ins120	S-insulin 120 min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/L	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PATIENT INTERVIEW: LIFE STYLE FACTORS

Nr			ND	UN
Smoke	Smoking habits	1) Heavy smoker	<input type="checkbox"/>	
		2) Present daily smoker	<input type="checkbox"/>	
		3) Present non-daily smoker	<input type="checkbox"/>	
		4) Ex heavy smoker	<input type="checkbox"/>	
		5) Ex modest or light smoker	<input type="checkbox"/>	
		6) Never smoked	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exhibit	Exercise habits	1) Mod/intense ≥ 2 days/week	<input type="checkbox"/>	
		2) Mod/intense < 2 days/week	<input type="checkbox"/>	
		3) Light ≥ 2 days/week	<input type="checkbox"/>	
		4) Light < 2 days/week	<input type="checkbox"/>	
		5) None	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PATIENT INTERVIEW: END OF STUDY REGISTRATION

Nr				ND	NA
StudyCoronar	Coronary disease 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyStroke	Stroke 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyHighBP	Hypertension 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyDyslip	Dyslipidemia 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyArrhythm	Arrhythmia 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyGI	Gastrointestinal disease 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyOsteop	Osteoporosis 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

PATIENT INTERVIEW: CONCOMITANT MEDICATION

Nr				ND	
StudyCyA	Ciklosporin treatment 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyASA	Platelet inhibitor treatment 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyStatin	Statin treatment 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyantiHT	Number of antihypertensive medication 0-24 weeks?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
StudyantiProt	Antiproteinuric treatment 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyantiArryt	Antiarrhythmic treatment 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
StudyantiOst	Antiosteoporotic treatment 0-24 weeks?	1) Yes <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

CHANGES IN MEDICATION AND DOSING FROM BASELINE?

PULSE WAVE ANALYSIS AND VELOCITY

Nr	Value	Unit	Normal range	ND	UN	
AoAIx	Aortic Augmentation Index <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	%	NA	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	
AoAIx75	Aortic AI@75bpm <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	%	NA	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	
AoSBP	Aortic Systolic blood pressure <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	mm Hg	NA	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	
AoPP	Aortic Pulse pressure <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	mm Hg	NA	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	
Nr	Pulse wave velocity	Value	Unit	Normal range	ND	UN
PWV	PWV car/fem	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> +/- <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	m/s	NA	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>

URINARY GLUCOSE EXCRETION

			ND	UN
Urine bottle given to patient?	Yes <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>		
Urine bottle received from patient?	Yes <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>		
Urine sample drawn and sent for analysis?	Yes <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>		
Time start	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> : <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	hours:min	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>
Time end	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> : <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	hours:min	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>
Sample period	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> : <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	hours:min	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>
Total urine	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ml	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>

24 HOUR BLOOD PRESSURE

Signature

ND

Apparatus connected to patient?

Yes No

Apparatus disconnected from patient?

Yes No

Data uploaded to computer?

Yes No

Results printed from computer?

Yes No

			Unit	Normal range	ND
M24SBP	Mean 24 hour systolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ± <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<140	<input type="checkbox"/>
M24DBP	Mean 24 hour diastolic blood pressure	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ± <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	mm Hg	<90	<input type="checkbox"/>
M24Puls	Mean 24 hour pulse	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ± <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	bpm	NA	<input type="checkbox"/>

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

Signature

ND

Apparatus connected to patient?

Yes No

Apparatus received from patient?

Yes No

Data uploaded to computer?

Yes No

Results printed from computer?

Yes No

			Unit	Normal range	ND
TotSensor	Total sensor values	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Number	≥ 864	
HighGluc	Highest glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	NA	
LowGluc	Lowest glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	> 3,9	
MeanGluc	Mean glucose	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	< 6,5	
SDGluc	Standard deviation	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L	NA	
MAD	Mean absolute difference between sensor and meter readings	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	%	< 28	

ADVERSE EVENT WEEK 16-24

Adverse event?

Yes

No

If "Yes" record
on the Adverse
Events Form.

ADHERENCE ASSESSMENT

Nr	Unit	Normal range	ND	UN	NA
The participant has delivered remaining capsules?					
1) Yes	<input type="checkbox"/>	2) No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of capsules remaining?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Number	NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adher	Number of capsules remaining minus estimated remaining capsules?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Number	NA	<input type="checkbox"/>

Attachments

- Body composition
- Bone mineral density
- Blood and urine samples
- Adverse event form

Appendiks 6: Individuelle data fra interimanalysen (EMPA-RenalTx)

Appendiks 6a: Oversikt over døgndose av immunsuppressive legemidler hos hver enkelt pasient i studien, oppgitt som mg/døgn

Pasient nr.	Prednisolon	Ciklosporin	Takrolimus	Everolimus	MF mofetil	MF natrium
1	5		6		1500	
2	2,5	200			1000	
3	5		3		1500	
4	5		3			1080
5	5	175			2000	
6	5		2		1500	
7	5		3		1000	
8	5		3			720
9		100			2000	
10	5		5,5			540
11	5			2,5	1500	
12	5		2,5		1500	
13	5			3	1000	
14	5		2		1500	
15	5		3		1500	
16	5		4		1000	
17	5	200			2000	
18	5	250			1500	
19	5		3,5		750	
20	5		1,5		1250	
21	5		1,5			
22	5		5		1500	
23	5		10			
24	5		3		2000	

Pasient nr.	Prednisolon	Ciklosporin	Takrolimus	Everolimus	MF mofetil	MF natrium
25	5		3,5		1500	
26	5		3			
27	5		2		<i>1500</i>	
28	5		2		<i>1000</i>	
29	5	200				1440
30	5		2		1500	
31	5				2000	
32	5		3		1500	
33	5		10		1500	
34	5		11		2000	
35	5		3		1500	
36	5		3,5		1500	
37	5		3		1000	
38	5		3		1000	
39	5		4		1000	
40	5		6			

Forkortelser: MF, mykofenolat.

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

**Appendiks 6b: Oversikt over blodkonsentrasjon av
immunsuppressive legemidler hos hver enkelt pasient under
studien, oppgitt som µg/L**

Pasient nr.	Type legemiddel	Baseline	24 uker	Δ
1	Takrolimus	3,5	6	2,5
	Mykofenolat	1,9	1,6	-0,3
2	Ciklosporin	100	127	27
	Mykofenolat	0,8	0,6	-0,2
3	Takrolimus	8,1	5	-3,1
	Mykofenolat	3,8	1,6	-2,2
4	Takrolimus	7	4,2	-2,8
	Mykofenolat	0,9	2,6	1,7
5	Ciklosporin	88	53	-35
	Mykofenolat	1,5	2	0,5
6	Takrolimus	6,1	4,4	-1,7
	Mykofenolat	1,3	1,8	0,5
7	Takrolimus	6,2	4,3	-1,9
	Mykofenolat	1	0,8	-0,2
8	Takrolimus	7	4,7	-2,3
	Mykofenolat	4,4	2,3	-2,1
9	Ciklosporin	66	70	4
	Mykofenolat	1,1	1,8	0,7
10	Takrolimus	6,7	5,2	-1,5
	Mykofenolat	2	3,2	1,2
11	Everolimus	10	7	-3
	Mykofenolat	2,5	2,4	-0,1
12	Takrolimus	5,7	6	0,3
	Mykofenolat	1,7	1,9	0,2
13	Everolimus	6,2	5,8	-0,4
	Mykofenolat	1	1,9	0,9
14	Takrolimus	3,6	3,5	-0,1
	Mykofenolat	2,3	1,6	-0,7

Pasient nr.	Type legemiddel	Baseline	24 uker	Δ
15	Takrolimus	6,2	6,3	0,1
	Mykofenolat	2,7	3	0,3
16	Takrolimus	4,7	5,6	0,9
	Mykofenolat	1,9	2,4	0,5
17	Ciklosporin	115	106	-9
	Mykofenolat	1	0,4	-0,6
18	Ciklosporin	100	76	-24
	Mykofenolat	1,1	1,4	0,3
19	Takrolimus	3,4	4,2	1
	Mykofenolat	1,2	1,4	0,2
20	Takrolimus	7,6	6,7	-0,9
	Mykofenolat	1,5	2,4	0,9
21	Takrolimus	4,7	4,4	-0,3
22	<i>Takrolimus</i>	6,8	-	-
	<i>Mykofenolat</i>	1		
23	Takrolimus	9,2	6,8	-2,4
24	Takrolimus	6,9	6,6	-0,3
	Mykofenolat	1,3	0,7	-0,6
25	Takrolimus	6,8	7,4	0,6
	Mykofenolat	1,2	1,3	0,1
26	Takrolimus	4,3	5,2	0,9
27	<i>Takrolimus</i>	5	-	-
	<i>Mykofenolat</i>	1,3		
28	<i>Takrolimus</i>	4,8	-	-
	<i>Mykofenolat</i>	2		
29	Ciklosporin	94	88	-6
	Mykofenolat	1	6,1	5,1
30	Takrolimus	5,5	5,6	0,1
	Mykofenolat	2,1	2,4	0,3
31	Mykofenolat	4,5	3,5	-1
32	Takrolimus	6,4	5,7	-0,7
	Mykofenolat	1,3	2,2	0,9

Pasient nr.	Type legemiddel	Baseline	24 uker	Δ
33	Takrolimus	4,9	5,8	0,9
	Mykofenolat	1,3	2,2	0,7
34	Takrolimus	5,3	6,6	1,3
	Mykofenolat	2,4	1,5	-0,9
35	Takrolimus	4,8	4,5	-0,3
	Mykofenolat	0,7	1,7	1
36	Takrolimus	5	8,9	3,9
	Mykofenolat	2,3	2,1	-0,2
37	Takrolimus	3,3	5,3	2,0
	Mykofenolat	1,5	1,9	0,4
38	Takrolimus	5,5	5,8	0,3
	Mykofenolat	2,8	3,3	0,5
39	Takrolimus	3,9	4,6	0,7
	Mykofenolat	1,3	1,7	0,4
40	Takrolimus	7,6	7,6	0

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

**Appendiks 6c: Oversikt over gjennomsnittsglukose målt med
kontinuerlig glukosemonitorering i 3 døgn, oppgitt som mmol/L**

Pasient nr.	Baseline	24 uker	Δ
1	7,83	9,33	1,5
2	10,02	8,1	-1,92
3	9,68	8,91	-0,77
4	8,17	11,72	3,55
5	7,64	7,03	-0,61
6	7,41	8,27	0,86
7	10,45	12,56	2,11
8	8,37	8,56	0,19
9	8,1	7,56	-0,54
10	6,13	7,19	1,06
11	6,79	NA	NA
12	8,96	8,79	-0,17
13	7,49	6,9	-0,59
14	7,14	12,53	5,39
15	7,1	6,95	-0,15
16	9,19	10,96	1,77
17	6,64	6,63	-0,01
18	9,29	8,88	-0,41
19	10,8	11,89	1,09
20	6,89	6,74	-0,15
21	7,89	8,12	0,26
22	-	-	-
23	8,1	9,08	0,98
24	8,09	8,69	0,6
25	9,12	9,17	0,05
26	11,64	12,59	0,95
27	-	-	-
28	-	-	-
29	9,01	8,14	-0,87

Pasient nr.	Baseline	24 uker	Δ
30	8,03	8,99	0,96
31	6,88	6,73	-0,58
32	7,56	7,74	0,18
33	7,38	7,97	0,59
34	10,08	9,57	-0,51
35	6,68	6,26	-0,42
36	5,82	6,19	0,37
37	10,24	13,0	2,76
38	7,85	7,76	-0,09
39	6,73	10,07	3,34
40	8,56	8,32	-0,24

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

Appendiks 6d: Oversikt over konsentrasjon av fastende plasmaglukose (FPG), fastende plasmainsulin (FPI) og glykert hemoglobin (HbA1c) hos hver enkelt pasient under studien

Pasient nr.	FPG (mmol/L)			FPI (pmol/L)			HbA1c (%)		
	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ
1	8,5	8,8	0,3	183	71	-112	6,9	6,7	-0,2
2	9,0	8,3	-0,7	86	104	18	6,8	6,9	0,1
3	10,2	6,2	-4,0	344	357	13	9,7	7,7	-2,0
4	9,8	10,2	0,4	1062	996	-66	8,4	9,4	1,0
5	6,9	5,9	-1,0	114	69	-42	6,7	6,6	-0,1
6	6,0	7,6	1,6	79	108	29	6,8	6,8	0
7	9,1	9,4	0,3	107	118	11	8,8	9,6	0,8
8	8,3	6,3	-2,0	113	45	-68	7,2	7,0	-0,2
9	7,3	6,6	-0,7	118	123	5	6,8	6,7	-0,1
10	6,9	6,6	-0,3	199	237	38	6,3	6,5	0,2
11	6,3	7,4	1,1	293	259	-37	5,9	6,5	0,6
12	8,2	8,1	-0,1	142	94	-48	6,7	6,9	0,2
13	6,3	5,6	-0,7	135	86	-49	6,4	6,0	-0,4
14	8,1	13,7	5,6	359	322	-37	9,2	8,9	-0,3
15	6,0	6,3	0,3	58	86	28	6,0	6,1	0,1
16	4,5	7,6	3,1	266	370	104	7,5	7,5	0
17	7,0	6,0	-1,0	63	74	11	6,3	6,1	-0,2
18	12,5	11,2	-1,3	556	326	-230	7,2	6,9	-0,3
19	13,1	11,9	-1,2	110	114	4	8,8	8,2	-0,6
20	5,0	6,7	1,7	180	135	-45	9,1	6,4	-2,7
21	7,4	7,3	-0,1	49	77	28	6,5	6,3	-0,2
22	6,2	-	-	117	-	-	4,9	-	-
23	8,7	9,9	1,2	112	101	-11	7,2	7,5	0,3
24	8,5	8,8	0,3	140	165	25	6,9	7,2	0,3
25	8,1	8,4	0,3	284	167	-117	7,2	7,2	0

Pasient nr.	FPG (mmol/L)			FPI (pmol/L)			HbA1c (%)		
	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ
26	11,5	8,9	-2,6	82	116	34	8,9	8,0	-0,9
27	8,7	-	-	48	-	-	7,0	-	-
28	<i>10,0</i>	-	-	<i>67</i>	-	-	7,0	-	-
29	9,6	8,0	-1,6	126	94	-32	8,3	7,2	-1,1
30	8,6	7,4	-1,2	280	173	-107	6,5	6,5	0
31	5,6	6,4	0,8	111	139	28	6,4	6,4	0
32	7,3	7,0	-0,3	177	263	86	6,0	6,4	0,4
33	7,7	7,1	-0,6	216	208	-8	6,8	5,9	-0,9
34	8,1	6,7	-1,4	118	144	26	7,7	7,9	0,2
35	6,8	6,5	-0,3	50	68	18	5,6	5,5	-0,1
36	5,8	5,8	0	23	31	8	5,8	5,3	-0,5
37	9,7	12,5	2,8	39	35	-4	7,2	7,6	0,4
38	7,9	6,9	-1,0	133	77	-56	7,5	6,8	-0,7
39	7,1	7,7	0,6	89	88	-1	6,9	8,0	1,1
40	6,9	7,1	0,2	120	83	-37	5,8	6,1	0,3

Forkortelser: FPG, fastende plasmaglukose; FPI, fastende plasmainsulin; HbA1c, glykert hemoglobin.

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

Appendiks 6e: Oversikt over blodtrykksmålinger og puls hos hver enkelt pasient under studien, oppgitt som mmHg (blodtrykk)

Pasient nr.	Systolisk blodtrykk			Diastolisk blodtrykk			Puls		
	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ
1	131	129	-2	80	73	-7	67	65	-2
2	124	131	7	75	71	-4	74	72	-2
3	131	126	-5	72	67	-5	70	72	2
4	131	132	1	82	86	4	100	95	-5
5	155	147	-8	79	76	-3	69	67	-2
6	120	122	2	71	73	2	60	56	-4
7	137	132	-5	80	84	4	75	79	4
8	109	112	3	69	68	-1	82	84	2
9	131	138	7	74	75	1	60	63	3
10	132	138	6	77	84	7	74	78	4
11	131	129	-2	75	75	0	67	74	7
12	149	155	6	84	90	6	77	77	0
13	127	120	-7	70	70	0	76	75	-1
14	126	122	-4	81	74	-7	84	85	1
15	124	134	10	78	82	4	79	81	2
16	135	141	6	86	88	2	86	86	0
17	130	130	0	76	76	0	77	74	-3
18	118	141	23	68	83	15	89	87	-2
19	141	146	5	65	69	4	58	52	-6
20	152	153	1	77	78	1	61	61	0
21	164	151	-13	88	81	-7	74	81	7
22	135	-	-	76	-	-	64	-	-
23	136	142	6	75	82	7	70	70	0
24	134	138	4	73	73	0	72	77	5
25	126	132	6	75	76	1	74	72	-2
26	141	151	10	90	97	7	84	77	-7

Pasient nr.	Systolisk blodtrykk			Diastolisk blodtrykk			Puls		
	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ
<i>27</i>	<i>132</i>	-	-	<i>71</i>	-	-	<i>73</i>	-	-
<i>28</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	148	152	4	86	88	2	79	77	-2
30	146	148	2	91	86	-5	66	62	-4
31	110	116	6	70	72	2	71	72	1
32	153	144	-9	85	78	-7	73	75	2
33	147	126	-21	76	71	-5	80	84	4
34	148	142	-6	96	95	-1	82	82	0
35	136	145	9	71	78	7	58	57	-1
36	135	146	11	74	85	11	65	61	-4
37	137	136	-1	72	70	-2	59	58	-1
38	150	143	-7	92	91	-1	72	83	11
39	143	126	-17	78	71	-7	62	62	0
40	147	132	-15	88	85	-3	73	76	3

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

**Appendiks 6f: Oversikt over resultater fra karstivhetsmålingen
(PWV) hos hver enkelt pasient i studien, oppgitt som m/s**

Pasient nr.	Baseline	24 uker	Δ
1	NA	13,4	NA
2	11,6	6,3	-5,3
3	19,0	18,6	-0,4
4	11,4	11,9	0,5
5	NA	9,8	NA
6	7,4	8,8	1,4
7	5,9	7,6	1,7
8	11,2	7,9	-3,3
9	10,9	9,1	-1,8
10	8,1	8,7	0,6
11	9,7	10,4	0,7
12	8,8	9,0	0,2
13	15,1	9,9	-5,2
14	15,3	10,9	-4,4
15	12,4	12,8	0,4
16	7,7	10,5	2,8
17	9,6	10,2	0,6
18	7,3	8,2	0,9
19	11,5	12,0	0,5
20	9,8	10,6	0,8
21	15,7	16,3	0,6
22	7,8	-	-
23	13,0	12,3	-0,7
24	16,3	16,6	0,3
25	9,4	9,5	0,1
26	11,7	11,2	-0,5
27	11,2	-	-
28	23,0	-	-

Pasient nr.	Baseline	24 uker	Δ
29	14,3	12,3	-2,0
30	7,0	8,7	1,7
31	11,1	10,2	-0,9
32	11,6	11,3	-0,3
33	9,9	11,0	1,1
34	10,2	9,7	-0,5
35	7,7	8,1	0,4
36	9,8	NA	NA
37	13,9	12,5	-1,5
38	8,1	8,4	0,3
39	10,2	10,8	0,6
40	6,8	7,8	1,0

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

Appendiks 6g: Oversikt over estimert visceralt fett, totalt kroppsfett og prosent visceralt fett av totalt kroppsfett hos hver enkelt pasient i studien

Pasient nr.	Visceralt fett (kg)			Totalt kroppsfett (kg)			Visceralt fett (%)		
	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ
1	4,12	3,17	-0,95	53,5	50,57	-2,93	7,7	6,27	-1,43
2	3,4	2,52	-0,88	33,89	31,05	-2,84	10,05	8,12	-1,93
3	2,12	2,11	-0,01	26,95	24,99	-1,96	7,87	8,43	0,56
4	3,37	4,03	0,66	54,2	57,65	3,45	6,21	6,98	0,77
5	1,14	1,41	0,27	17,81	17,91	0,1	6,42	7,87	1,45
6	2,15	2,54	0,39	26,49	26,16	-0,33	8,13	9,71	1,58
7	1,25	1,25	0	22,84	24,43	1,59	5,46	5,13	-0,33
8	0,79	0,47	-0,32	26,89	23,5	-3,36	2,95	2,0	-0,95
9	2,83	3,01	0,18	32,12	30,6	-1,52	8,8	9,0	0,2
10	2,29	2,2	-0,09	37,26	36,17	-1,09	6,15	6,09	-0,06
11	2,1	1,76	-0,34	37,29	37,84	0,55	5,62	4,66	-0,96
12	2,0	1,47	-0,53	31,58	31,05	-0,53	6,32	4,74	-1,58
13	3,94	3,01	-0,93	35,06	31,75	-3,31	11,23	9,48	-1,75
14	4,24	4,51	0,27	43,83	45,71	1,88	9,67	9,88	0,21
15	3,73	3,49	-0,24	29,1	28,73	-0,37	12,82	12,14	-0,68
16	3,16	3,45	0,29	32,66	34,4	1,74	9,66	10,02	0,36
17	1,69	1,44	-0,25	43,37	41,23	-2,14	3,89	3,5	-0,39
18	2,83	2,80	-0,03	71,29	70,87	-0,42	3,98	3,95	-0,03
19	3,13	3,82	0,69	51,43	50,2	-1,23	6,09	7,61	1,52
20	NA	3,51	NA	NA	30,83	NA	NA	11,56	NA
21	3,26	2,1	-1,16	32,05	28,97	-3,08	10,18	7,26	-2,92
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	1,88	1,77	-0,11	31,98	31,67	-0,31	5,86	5,58	-0,28
24	2,74	1,71	-1,03	43,05	38,78	-4,27	6,36	4,42	-1,94
25	NA	2,50	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
26	2,3	2,28	-0,02	38,28	43,32	5,04	6,01	5,25	-0,76

Pasient nr.	Visceralt fett (kg)			Totalt kroppsfett (kg)			Visceralt fett (%)		
	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	3,39	3,02	-0,37	32,58	31,14	-1,44	10,39	9,7	-0,69
30	4,08	4,35	0,27	37,46	38,9	1,44	10,9	11,14	0,24
31	3,2	2,98	-0,22	30,22	28,59	-1,63	10,59	10,42	-0,17
32	3,28	4,14	0,86	46,25	45,69	-0,56	7,09	9,06	1,97
33	4,5	4,17	-0,33	55,9	47,69	-8,21	8,05	8,74	0,69
34	2,84	2,84	0	37,67	35,33	-2,34	7,53	8,04	0,51
35	2,32	2,99	0,67	30,28	33,44	3,16	7,66	8,94	1,28
36	0,67	0,76	0,09	16,38	18,02	1,64	4,12	4,2	0,08
37	2,43	1,97	-0,46	24,91	24,86	-0,05	9,77	7,92	-1,85
38	1,48	1,5	0,02	24,99	25,57	0,58	5,91	5,87	-0,04
39	1,95	2,43	0,48	24,71	28,47	3,76	7,87	8,52	0,65
40	NA	0,88	NA	NA	25,05	NA	NA	3,53	NA

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

Appendiks 6h: Oversikt over estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) og konsentrasjon av cystatin C og kreatinin hos hver enkelt pasient i studien

Pasient nr.	eGFR (ml/min/1,73m ²)			Cystatin C (mg/L)			Kreatinin (µmol/L)		
	Baseline	24 uker	Δ	Baseline	24 uker	Δ	Baseline	24 uker	Δ
1	68,4	73,9	5,5	1,24	1,12	-0,12	100	91	-9
2	69,7	65,8	-3,9	1,15	1,19	0,04	102	114	12
3	67,1	66,8	-0,3	1,22	1,31	0,09	101	95	-6
4	49,8	59,1	9,3	1,68	1,30	-0,38	120	101	-19
5	43,6	46,0	2,5	2,11	1,94	-0,17	167	158	-9
6	72,9	76,3	3,4	1,08	1,02	-0,06	108	102	-6
7	82,4	81,5	-0,9	1,04	1,07	0,03	103	103	0
8	51,3	58,3	7,1	1,54	1,44	-0,1	117	90	-27
9	67,9	64,8	-3,0	1,12	1,22	0,1	104	107	3
10	65,1	59,0	-6,2	1,41	1,68	0,27	169	182	13
11	50,0	47,7	-2,3	1,54	1,76	0,22	117	115	-2
12	56,3	56,4	0,1	1,30	1,31	0,01	91	90	-1
13	71,7	62,2	-9,5	1,21	1,50	0,29	99	114	15
14	81,4	71,5	-9,9	1,13	1,47	0,34	82	87	5
15	59,3	57,5	-1,7	1,31	1,40	0,09	145	146	1
16	45,4	44,0	-1,4	2,18	2,35	0,17	184	184	0
17	82,2	71,4	-10,8	0,85	1,07	0,22	54	61	7
18	59,0	52,5	-6,6	1,87	2,09	0,22	116	140	24
19	58,6	56,4	-2,2	1,43	1,59	0,16	76	75	-1
20	55,6	52,9	-2,7	1,37	1,46	0,09	152	162	10
21	46,0	41,1	-4,9	1,99	2,41	0,42	170	186	16
22	55,8	-	-	1,70	-	-	140	-	-
23	51,9	47,6	-4,4	1,60	1,81	0,21	106	117	11
24	72,1	67,1	-5,1	1,19	1,29	0,10	92	102	10
25	56,9	50,6	-6,3	1,32	1,40	0,08	88	112	24

Pasient nr.	eGFR (ml/min/1,73m ²)			Cystatin C (mg/L)			Kreatinin (µmol/L)		
	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ	<i>Baseline</i>	<i>24 uker</i>	Δ
26	82,9	76,2	3,3	1,12	1,03	-0,09	80	79	-1
27	<i>71,5</i>	-	-	<i>1,20</i>	-	-	80	-	-
28	<i>44,1</i>	-	-	<i>1,91</i>	-	-	<i>112</i>	-	-
29	66,3	64,3	-2,0	1,31	1,37	0,06	94	97	3
30	58,0	56,0	-1,9	1,59	1,55	-0,04	124	139	15
31	78,5	75,2	-3,3	1,08	1,06	-0,02	86	98	12
32	59,0	54,2	-4,8	1,68	1,71	0,03	108	132	24
33	69,3	61,8	-7,5	1,26	1,48	0,22	95	108	13
34	64,9	70,4	5,5	1,44	1,36	-0,08	129	111	-18
35	66,3	63,7	-2,6	1,32	1,37	0,05	104	111	7
36	49,9	49,0	-0,9	1,92	1,82	-0,1	138	153	15
37	65,3	66,2	0,9	1,21	1,19	-0,02	103	101	-2
38	58,6	61,8	3,2	1,44	1,39	-0,05	137	124	-13
39	71,7	71,1	-0,6	1,22	1,18	-0,04	87	92	5
40	77,5	77,5	0	1,39	1,35	-0,04	91	94	3

Forkortelser: eGFR, estimert glomerulær filtrasjonsrate.

*Ekskluderte pasienter er skrevet i kursiv.

Appendiks 7: Resultater fra interimanalysen (EMPA-RenalTx)

Appendiks 7a: Resultater fra blodprøveanalyser under studien, oppgitt som median (range)

Parameter	Gruppe A			Gruppe B			P-verdi
	Baseline	24 uker	Δ	Baseline	24 uker	Δ	
Hb (g/dL)	14,05 (11,5-15,4)	14,5 (10,4-15,5)	0,55 (-1,1-1,6)	13,2 (10,7-16,3)	13,5 (10,9-16,2)	-0,1 (-1,4-0,8)	0,008
Erytrocytter (10 ¹² /L)	4,9 (3,4-5,5)	5,25 (3,2-6,0)	0,2 (-0,2-0,7)	4,8 (4,2-5,6)	4,7 (4,1-5,6)	0 (-0,3-0,5)	0,005
EVF (Hematokrit)	0,435 (0,35-0,48)	0,445 (0,33-0,48)	0,005 (-0,04-0,05)	0,43 (0,35-0,49)	0,42 (0,34-0,49)	-0,01 (-0,04-0,03)	0,012
Leukocyttter (10 ⁹ /L)	7,6 (4,5-11,0)	6,85 (3,1-11,3)	-0,35 (-1,9-1,8)	7,1 (4,6-12,5)	6,9 (5,1-10,4)	-0,2 (-3,5-1,5)	0,649
Trombocyttter (10 ⁹ /L)	214 (121-437)	217,5 (128-418)	-1,5 (-37-34)	221 (144-431)	222 (119-358)	1 (-109-132)	0,773
Natrium (mmol/L)	140 (135-146)	141 (136-146)	1 (-6,0-8,0)	141 (135-144)	140 (136-146)	0 (-3,0-3,0)	0,44
Kalium (mmol/L)	3,9 (3,4-4,2)	3,85 (3,4-4,1)	-0,1 (-0,5-0,5)	4,0 (3,6-4,3)	3,9 (3,6-4,6)	0,1 (-0,5-0,6)	0,376
Kalsium (mmol/L)	2,345 (2,08-2,49)	2,375 (2,15-2,6)	0,04 (-0,16-0,19)	2,38 (1,27-2,53)	2,34 (2,2-2,63)	-0,03 (-0,21-0,96)	0,186
Fosfat (mmol/L)	1 (0,7-1,4)	1 (0,7-1,4)	0 (-0,1-0,2)	1,0 (0,6-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	0 (-0,4-0,3)	0,866
Magnesium (mmol/L)	0,71 (0,62-0,82)	0,77 (0,63-0,9)	0,05 (-0,05-0,18)	0,75 (0,61-0,90)	0,72 (0,47-0,93)	-0,03 (-0,15-0,14)	0,0009
ASAT (U/L)	21 (14-43)	22 (10-34)	0 (-14,0-8,0)	19 (11-27)	20 (12-29)	1 (-7,0-8,0)	0,4013
ALAT (U/L)	25,5 (12-108)	23,5 (13-73)	-1 (-42,0-17,0)	22 (11-39)	22 (0,47-49)	0 (-16,5-10,0)	0,393
LD (U/L)	180 (143-261)	179 (129-258)	0,5 (-30,0-27,0)	176 (123-284)	181 (139-297)	0 (-78,0-27,0)	0,963
ALP (U/L)	65 (38-172)	64,5 (39-153)	1 (-19,0-16,0)	64 (38-150)	67 (38-146)	0 (-30,0-20,0)	0,796
GT (U/L)	49 (21-125)	42,5 (18-102)	-3,5 (-72,0-7,0)	36 (15-141)	35 (13-198)	-1 (-15,0-67,0)	0,0911
Bilirubin* (μmol/L)	7 (4-14)	8 (3-15)	0,5 (-3,0-2,0)	10 (4-15)	10 (4-15)	0 (-6,0-6,0)	0,3318
Cystatin C (mg/L)	1,345 (0,85-100)	1,45 (1,03-2,41)	0,095 (-0,12-0,42)	1,32 (1,04-2,18)	1,35 (1,02-2,35)	0,01 (-0,38-0,22)	0,0637

Parameter	Gruppe A			Gruppe B			P-verdi
	Baseline	24 uker	Δ	Baseline	24 uker	Δ	
Karbamid (mmol/L)	6,55 (4,8-11,2)	7,2 (4,3-11,2)	0,65 (-1,6-4,5)	8,8 (5,2-12,4)	8,3 (5,1-12,6)	0,1 (-2,2-3,9)	0,2419
Kreatinin (μmol/L)	102,5 (54-170)	107,5 (61-186)	6 (-27,0-16,0)	108 (86-184)	112 (90-184)	1 (-19,0-24,0)	0,8195
Totalkolesterol (mmol/L)	4,5 (3,1-5,7)	4,7 (3,1-6,4)	0,1 (-0,5-0,9)	4,9 (3,5-5,9)	4,6 (3,4-6,9)	-0,1 (-1,9-1,9)	0,0263
HDL (mmol/L)	1,0 (0,7-2,0)	1,1 (0,7-1,7)	0 (-0,4-0,2)	1,2 (0,8-1,7)	1,1 (0,7-1,7)	-0,1 (-0,5-0,1)	0,0079
LDL (mmol/L)	2,6 (1,2-3,9)	2,6 (1,5-4,5)	0 (-0,7-0,8)	2,8 (2,0-3,8)	2,6 (1,6-3,4)	-0,2 (-1,6-0,4)	0,0632
Triglyserider (mmol/L)	1,8 (1,1-3,2)	1,95 (0,9-4,0)	0,25 (-0,7-2,1)	2,1 (1,1-5,6)	1,9 (1,2-11,7)	0,1 (-0,9-6,1)	0,14
CRP** (mg/L)	2,45 (1,1-11,0)	4,1 (1,0-12,0)	0,65 (-5,0-7,3)	2,6 (0,7-76)	4,0 (0,9-35)	0 (-72,6-16,0)	0,3698
PTH (pmol/L)	10,2 (6,2-24,9)	10,6 (6,2-21,5)	-0,6 (-6,7-5,7)	12,5 (5,2-34,6)	12,4 (5,0-41,4)	0,2 (-8,6-10,9)	0,1211
Takrolimus (μg/L)	5,1 (3,4-9,2)	5,2 (3,5-6,8)	-0,2 (-3,1-2,5)	6,15 (3,3-7,6)	5,75 (4,2-8,9)	0,2 (-2,8-3,9)	0,696
Ciklosporin (μg/L)	94 (66-115)	88 (70-106)	-6 (-9,0-4,0)	100 (88-100)	76 (53-127)	-24 (-35,0-27,0)	0,7
Everolimus (μg/L)	6,2 (-)	5,8 (-)	-0,4 (-)	10 (-)	7 (-)	-3 (-)	1,0
Mykofenolat (μg/L)	1,5 (0,7-4,4)	1,8 (0,4-6,1)	0,3 (-2,2-5,1)	1,4 (0,8-4,5)	1,95 (0,6-3,5)	0,3 (-1,0-1,7)	0,899
Albumin (g/L)	41,5 (37-48)	42,5 (38-49)	1 (-3,0-2,0)	43 (40-47)	43 (40-46)	0 (-6,0-3,0)	0,1654
Totalprotein (g/L)	68,5 (61-77)	70 (60-80)	0,5 (-3,0-11,0)	69 (62-85)	67 (61-83)	-2 (-7,0-5,0)	0,0204
INR	0,95 (0,9-1,9)	0,9 (0,8-1,7)	0 (-0,2-0,1)	1,0 (0,9-3,3)	1,0 (0,8-2,9)	0 (-0,4-1,2)	0,9437

Forkortelser: ALAT, alanin aminotransferase; ALP, alkalisk fosfatase; ASAT, aspartat

aminotransferase; CRP, C-reaktivt protein; EVF, erytrocyttvolumfraksjon; Hb, hemoglobin; GT, gamma-glutamyl transferase; HDL, high-density lipoprotein; INR, international normalized ratio; LD, laktat dehydrogenase; LDL, low-density lipoprotein; PTH, paratyreoideahormon.

*Konsentrasjoner av bilirubin < 3 ble regnet som 0 ved utregningen.

**CRP-konsentrasjoner < 0,6 ble regnet som 0 ved utregningen.

Appendiks 7b: Resultater fra urinprøveanalyser under studien

- Urinparametere fra urinstix, oppgitt som antall pasienter med utslag (positivt/negativt)

Parameter Urinstix*	Gruppe A		Gruppe B		p-verdi
	Baseline N = 17**	24 uker N = 18	Baseline N = 19	24 uker N = 19	
Ketoner	1/16	2/16	1/18	0/19	0,4433
Protein	4/13	3/15	0/19	2/17	0,9482
Blod	2/15	2/16	5/14	3/16	1,0
Leukocytter	0/17	0/18	3/16	4/15	0,1256
Nitritt	0/17	0/18	0/19	0/19	0,8694

*Utslag på stix: positivt dersom prøvesvaret var 1+, 2+, 3+ eller 4+ og negativt dersom prøvesvaret var negativ eller spor.

** En pasient i gruppe A avla ikke urinprøve ved baseline.

- Urinparametere, oppgitt som median (range)

Parameter	Gruppe A			Gruppe B			p-verdi
	Baseline	24 uker	Δ	Baseline	24 uker	Δ	
Kreatinin* (mmol/L)	10,96 (1,69-26,9)	8,31 (3,37-15,4)	-2,45 (-22,4-2,14)	10,15 (3,87-18,6)	8,97 (4,16-18,5)	-0,41 (-4,79-13,5)	0,05246
Albumin* ** (mg/L)	16 (3-699)	25 (4-345)	-2 (-354-36)	17 (0-91)	17 (0-221)	2 (-61-130)	0,1126
Protein* (g/L)	0,12 (0,04-0,96)	0,11 (0,06-0,47)	-0,02 (-0,84-0,08)	0,09 (0,04-0,21)	0,1 (0,04-0,29)	0,02 (-0,08-0,12)	0,02052
Albumin/kreatinin-ratio* (mg/mmol)	2 (0,2-121,0)	3,2 (0,5-77,0)	0,3 (-44,0-51,0)	1,5 (0-24,0)	2 (0-44,0)	0,2 (-10,5-20,0)	0,6687
Totalprotein/kreatinin-ratio* (mg/mmol)	11 (6,0-153,0)	11 (6,0-105,0)	2 (-53,0-69,0)	9 (5,0-44,0)	10 (4,0-57,0)	1 (-13,0-13,0)	0,4823

*En pasient i gruppe A avla ikke urinprøve ved baseline og denne pasienten er dermed ikke tatt i betraktning under analysen av urinprøveresultater.

**Konsentrasjoner av albumin < 3 ble regnet som 0 ved utregningen.

- Urinparametere fra 24t-US, oppgitt som median (range)

Parameter	Gruppe A			Gruppe B			p-verdi
	Baseline	24 uker	Δ	Baseline	24 uker	Δ	
Magnesium* (mmol/L)	1,835 (0,68-3,44)	1,44 (0-2,91)	-0,56 (-1,71-0,67)	1,61 (0,83-3,97)	1,37 (0,65-3,4)	-0,36 (-1,41-1,11)	0,6054
Kreatinin (mmol/L)	6,49 (2,86-14,1)	5,34 (2,75-10,3)	-0,945 (-9,7-1,53)	7,01 (4,52-19,0)	7,37 (3,73-12,0)	-0,02 (-11,6-5,3)	0,1621
Protein** (g/L)	0,06 (0-0,73)	0,05 (0-0,37)	-0,005 (-0,59-0,04)	0,05 (0-0,16)	0,05 (0-0,13)	0 (-0,09-0,05)	0,6915
Albumin*** (mg/L)	5,5 (0-789)	6 (0-366)	0 (-610-45)	5 (0-105)	8 (0-149)	0 (-65-44)	0,7665
Albumin/kreatinin (mg/mmol)****	1,55 (0-99)	0,95 (0-82)	0 (-72-55)	0,7 (0-23)	0,7 (0-40)	0 (-3,2-17,0)	0,8888
Protein/kreatinin (mg/mmol)****	7 (0-92)	9 (0-83)	0,5 (-71-51)	7 (0-31)	6 (0-35)	0 (-8,0-9,0)	0,7479

* Konsentrasjoner av magnesium < 0,60 ble regnet som 0 ved utregningen.

** Proteinkonsentrasjon < 0,40 ble regnet som 0 ved utregningen.

*** Albumin < 3 ble regnet som 0 ved utregningen.

**** Verdier av albumin/kreatinin-ratio og protein/kreatinin-ratio som ikke kunne beregnes ble regnet som 0 ved utregningen.

Appendiks 8: Poster Vintermøtet 2018

Sikkerhet ved bruk av SGLT2-hemmeren empagliflozin hos nyretransplanterte pasienter med post-transplantasjonsdiabetes mellitus

Laavanyaah Rajakumar^{1,2}, Anders Årsberg^{1,2}, Trond Jenssen¹, Anders Hartmann¹, Karsten Midtvedt¹, Sebastian Müller¹, Hanne Moldskred¹, Helga Sørhøy¹, Thea Halden^{1,2}.

¹Avdeling for transplantasjonsmedisin, Seksjon for nyremedisin, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet
²Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo

BAKGRUNN

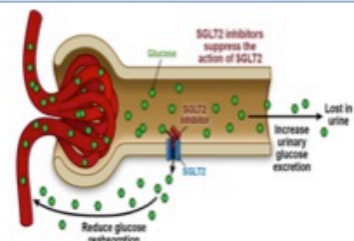
Utvikling av post-transplantasjonsdiabetes mellitus (PTDM) hos nyretransplanterte pasienter er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og tidlig død; 1,5 til 3 ganger høyere sammenlignet med nyretransplanterte pasienter uten PTDM. I Norge utvikler 10 – 15 % av nyretransplanterte PTDM^{1,2}. Det er derfor et relevant fokus å forebygge og behandle PTDM for å bedre langtidsutsiktene til denne pasientgruppen.

SGLT2-hemmeren empagliflozin har vist flere gunstige effekter hos pasienter med diabetes type 2 og høy kardiovaskulær risiko som også vil være relevante for pasienter med PTDM^{3,4}:

- Redusert vekt
- Redusert blodtrykk
- Redusert kardiovaskulær og total dødelighet
- Nyrebeskyttende effekt

HENSIKT

Undersøke om empagliflozin er sikker og effektiv ved bruk hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.



MATERIALE OG METODE

En placebokontrollert, dobbeltblindet studie over 24 uker der pasienter med PTDM randomiseres 1:1 til placebo eller 10 mg empagliflozin 1 gang daglig.

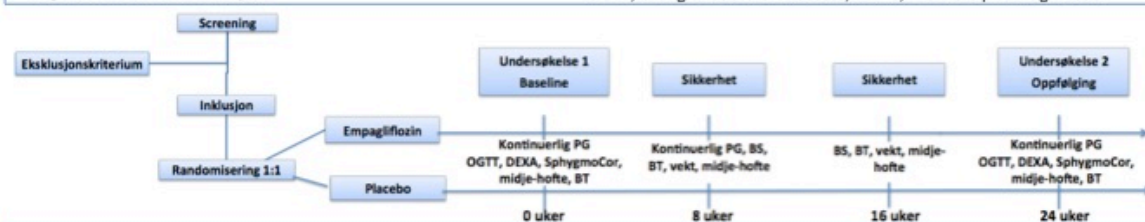
Inklusjonskriterier:

- Nyretransplantert > 1 år
- Stabil nyrefunksjon
- Stabil immunsuppressiv behandling
- FPG $\geq 7,0$ mmol/L og/eller 2t-PG $\geq 11,1$ mmol/L etter OGTT
- > 18 år
- eGFR > 30 ml/min/1,73m²
- Signert informert samtykke

Primært endepunkt: Endring i gjennomsnittsglukose fra baseline til 24 uker sammenlignet med placebo

Sekundære endepunkt: Endring i FPG, 2t-PG, HbA1c, kroppsvekt, midje/hofte-ratio, kroppssammensetning, BT, eGFR fra baseline til 24 uker sammenlignet med placebo

Forkortelser: BS, blodsukker; BT, blodtrykk; eGFR, estimert glomerulær filtrasjonsrate; FPG, fastende plasmaglukose; OGTT, oral glukosetoleransetest; 2t-PG, 2-timers plasmaglukose



RESULTATER

Hittil er 46 pasienter inkludert, hvorav 35 menn og 11 kvinner. Gjennomsnittsalderen på studiedeltakerne er 59 ± 12 år og gjennomsnittlig tid siden transplantasjon er $4,4 \pm 4,6$ år. 26 av pasientene har fullført studien så langt, men denne interimanalysen fokuserer på sikkerhet i studien.

Fire pasienter har blitt ekskludert enten på grunn av sikkerhetsmessige årsaker (påvist urosepsis eller tykktarmskreft), frivillig tilbaketrekkning eller ikke lenger oppfyllelse av inklusjonskriteriene.

Ingen alvorlige bivirkninger er rapportert, men moderat hypoglykemi (plasmaglukose mellom 2,0 og 3,9 mmol/L) har blitt observert hos seks pasienter som bruker sulfonylurea og/eller DPP-4 hemmer i tillegg. Tre pasienter har rapportert urinveisinfeksjon og en av disse fikk i tillegg soppinfeksjon i underlivet.

KONKLUSJON

Foreløpige resultater indikerer at bruken av empagliflozin er trygg hos nyretransplanterte pasienter med PTDM.