

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie
Sektion Nieren- und Hochdruckerkrankungen

**Veränderung des Volumenstatus und der
Körperzusammensetzung unter Therapie mit SGLT2-
Inhibitoren bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Eberbach, Margarethe Sophie Marie Luise

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

2. Berichterstatter: Professor J. S. Tchorz, PhD

Tag der Disputation 15.09.2026

In dieser Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet, das sowohl männliche, weibliche als auch andere Geschlechtsidentitäten einschließt. Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird auf die separate Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

I Inhaltsverzeichnis

I	INHALTSVERZEICHNIS	I
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
III	TABELLENVERZEICHNIS	VI
IV	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
V	FORMELZEICHEN UND EINHEITEN	X
1	EINLEITUNG	1
1.1	Chronische Nierenkrankheit	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Stadieneinteilung.....	3
1.1.3	Ätiologie	5
1.1.4	Pathophysiologie und Komplikationen	6
1.1.5	Nieren-Transplantation.....	8
1.2	Der Wasserhaushalt und seine Regulation	10
1.3	Der Amilorid-sensitive epitheliale Natrium-Kanal (ENaC)	12
1.4	Die Bedeutung der Proteasurie für den Salz- und Wasserhaushalt	14
1.5	Body Composition Monitor (BCM) und Bioimpedanzspektroskopie (BIS)	15
1.6	SGLT2-Inhibitoren	18
1.6.1	Aktuelle Studienlage und Wissensstand	20
1.6.2	Einfluss von SGLT2-Inhibitoren auf Körperzusammensetzung und Flüssigkeitshaushalt basierend auf klinischen Studien und BCM-Messungen	23
1.7	Zielsetzung der Studie	26
2	MATERIAL UND METHODEN	27
2.1	Studienpopulation.....	27
2.2	Studienablauf.....	28
2.3	Klinische Untersuchungen	29
2.3.1	BCM-Messung	29
2.3.2	Weitere klinische Untersuchungen.....	32
2.4	Laborchemische Messungen.....	32
2.4.1	Blutparameter.....	32
2.4.2	Urinparameter	34
2.5	Statistik.....	35
2.5.1	Deskriptive Statistik.....	36
2.5.2	Schließende Statistik.....	36
3	ERGEBNISSE.....	38

3.1	Patientencharakteristika	38
3.1.1	<i>Patientenkollektiv</i>	38
3.1.2	<i>Demographische und klinische Charakteristika</i>	40
3.1.3	<i>BCM-Ergebnisse der Probandengruppen</i>	43
3.1.4	<i>Laborchemische Charakteristika</i>	45
3.2	Ergebnisse der Messung des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung im Verlauf	47
3.2.1	<i>Veränderungen des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung im Verlauf</i>	47
3.2.2	<i>Veränderungen des Gewichts im Verlauf</i>	55
3.3	Ergebnisse der laborchemischen Charakteristika im Verlauf	56
3.3.1	<i>Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Verlauf</i>	56
3.3.2	<i>Veränderungen der Renin-Aktivität und der Aldosteron- Konzentration im Verlauf</i>	58
3.3.3	<i>Veränderungen der NT-pro-BNP-Konzentration im Verlauf</i>	60
3.3.4	<i>Veränderungen der Hämoglobinkonzentration im Verlauf</i>	63
3.3.5	<i>Verlauf der Glukosurie</i>	64
3.3.6	<i>Verlauf der Albuminurie</i>	68
3.3.7	<i>Verlauf der Natriurese und Kaliurese</i>	71
3.4	Quantifizierung der Proteasurie in der CKD-Kohorte	74
3.4.1	<i>Verlauf der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin</i>	74
3.4.2	<i>Zusammenhang zwischen der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität, der Albuminurie und der Überwässerung (OH) ..</i>	77
3.5	Korrelation der Überwässerung mit laborchemischen Parametern sowie demographischen und klinischen Charakteristika	79
3.5.1	<i>Zusammenfassung univariate Korrelation der Überwässerung</i>	79
3.5.2	<i>Multivariate Korrelation des Volumenstatus</i>	80
4	DISKUSSION	82
4.1	Der Einfluss von SGLT2-Inhibitoren auf die Überwässerung und Körperzusammensetzung	82
4.2	Regulationsmechanismen zur Stabilisierung des Flüssigkeitshaushalts unter SGLT2-Inhibition	86
4.3	Effekte der SGLT2-Inhibition auf Natriurese, Blutdruck und Hämatokrit bzw. Hämoglobin	89
4.3.1	<i>Natriurese</i>	89
4.3.2	<i>Blutdruck</i>	90
4.3.3	<i>Hämatokrit und Hämoglobin</i>	91
4.4	Der Einfluss von SGLT2-Inhibitoren auf die Proteinurie und Proteasurie sowie deren Rolle bei der Entstehung der Überwässerung	92
4.5	Bedeutung der Bioimpedanzspektroskopie zur Beurteilung des Volumenstatus bei CKD-Patienten unter SGLT2-Inhibitor-Therapie	96
4.6	Diskussion des Studienaufbaus	97
5	ZUSAMMENFASSUNG	100

VI	LITERATURVERZEICHNIS	XII
VII	VERÖFFENTLICHUNGEN	XXV
VIII	ANHANG.....	XXVI
IX	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	XXXVIII
X	DANKSAGUNG.....	XXXIX

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1: Einteilung und Risikoabschätzung der CKD anhand der GFR- und Albuminurie-Kategorie nach KDIGO [10]	3
Abb. 1-2: Ätiologie der chronischen Nierenkrankheit nach den Daten der GCKD-Studie 2015 [15]	5
Abb. 1-3: Aufbau und proteolytische Spaltung des ENaC im distalen Tubulus, modifiziert nach [36]	13
Abb. 1-4: Prinzip der Bioimpedanzspektroskopie [56]	16
Abb. 1-5: Körperzusammensetzungs- und Volumenmodell [56]	17
Abb. 1-6: Glukosetransport im proximalen Tubulus und Wirkmechanismus der SGLT2-Inhibitoren, modifiziert nach [65, 71, 72]	19
Abb. 2-1: Zeitlicher Ablauf der Studie	29
Abb. 2-2: Durchführung BCM-Messung [49]	31
Abb. 2-3: Positionierung der Elektroden [49]	31
Abb. 3-1: Flussdiagramm CKD-Patientenkollektiv, modifiziert nach [114]	39
Abb. 3-2: Flussdiagramm NTx-Patientenkollektiv, modifiziert nach [115]	40
Abb. 3-3: Renale Grunderkrankung der CKD-Kohorte (n = 42)	42
Abb. 3-4: Verlauf der Überwässerung (OH) (A + B veröffentlicht in [114]), des Extrazellulärwassers (ECW) (C) und der Fettgewebssmasse (ATM) (D) in der CKD-Kohorte (n = 42)	50
Abb. 3-5: Verlauf der Überwässerung (OH) (A veröffentlicht in [115] + B), des Extrazellulärwassers (ECW) (C) und der Fettgewebssmasse (ATM) (D) in der NTx-Kohorte (n = 22)	53
Abb. 3-6: Korrelation zwischen der Überwässerung (OH) zu Studienbeginn (BL) und Delta-OH nach drei Monaten in der CKD-Kohorte (A) und NTx-Kohorte (B)	54
Abb. 3-7: Korrelation zwischen der Überwässerung (OH) zu Studienbeginn (BL) und Delta-OH nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (B, veröffentlicht in [115])	54
Abb. 3-8: Verlauf des Gewichts in der CKD-Kohorte (n = 42) (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (n = 22) (B)	56
Abb. 3-9: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in der CKD-Kohorte (n = 22) (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (n = 42) (B)	57
Abb. 3-10: Faktorwerte der P-Renin-Aktivität (A) und der S-Aldosteron-Konzentration (B) in der CKD-Kohorte (n = 42), veröffentlicht in [114]	59
Abb. 3-11: Faktorwerte der P-Renin-Aktivität (A, veröffentlicht in [114]) und der S-Aldosteron-Konzentration (B) in der NTx-Kohorte (n = 22)	60
Abb. 3-12: Verlauf der NT-pro-BNP-Konzentration in der CKD-Kohorte (n = 42) (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (n = 22) (B)	61

Abb. 3-13: Korrelation zwischen Delta-OH nach sechs Monaten und NT-pro-BNP-Konzentration zu Studienbeginn (BL) in der CKD-Kohorte (A) und der NTx-Kohorte (B).....	62
Abb. 3-14: Korrelation zwischen Delta-OH und Delta NT-pro-BNP-Konzentration nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A) und der NTx-Kohorte (B).....	62
Abb. 3-15: Verlauf der Hämoglobinkonzentration in der CKD-Kohorte (n = 42) (A) und NTx-Kohorte (n = 22) (B).....	64
Abb. 3-16: Verlauf der Glukosurie in der CKD-Kohorte (n = 42) (A, veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (n = 22) (B, veröffentlicht in [115])	65
Abb. 3-17: Korrelation zwischen dem Mittelwert der Glukosurie und eGFR zu Studienbeginn (BL) in der CKD-Kohorte (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (B, veröffentlicht in [115])	66
Abb. 3-18: Korrelation zwischen dem Mittelwert der Glukosurie und Delta-OH nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (B)	67
Abb. 3-19: Verlauf der Albuminurie in der CKD-Kohorte (n = 42) (A + C veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (n = 22) (B + D).....	69
Abb. 3-20: Korrelation zwischen Delta-OH und Delta Albumin nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (B).....	70
Abb. 3-21: Schaumbildung im Spontanurin eines CKD-Patienten eine Woche vor Beginn (A) und eine Woche nach Beginn (B) mit einem SGLT2-Inhibitor.....	70
Abb. 3-22: Verlauf der U-Natrium-Konzentration in der CKD-Kohorte (n = 42) (A, veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (n = 22) (B)	73
Abb. 3-23: Histogramm Wahrscheinlichkeitsdichte der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin zu Studienbeginn (BL) (A) und Tag 180 (B), veröffentlicht in [114]	75
Abb. 3-24: Verlauf der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin über alle Nachbeobachtungszeitpunkte (A) und vom Ausgangswert (BL) zu Tag 180 (B, veröffentlicht in [114])	76
Abb. 3-25: Albuminurie der Patienten mit (n = 30) und ohne (n = 6) Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität zu Studienbeginn (BL) (A) und Korrelation zwischen Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität und Albuminurie zu Studienbeginn (BL) (B, veröffentlicht in [114]).....	77
Abb. 3-26: Überwässerung (OH) bei Patienten mit (n = 30) und ohne (n = 6) Aprotinin-sensitiver Protease-aktivität im Urin zu Studienbeginn (BL)	78
Abb. 3-27: Korrelation zwischen Aprotinin-sensitiver Proteaseaktivität und der OH zu Studienbeginn (BL) (A) und Delta-OH nach sechs Monaten (B), veröffentlicht in [114]	78

III Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.....	27
Tab. 2-2: Studienrelevante Messparameter	31
Tab. 3-1: Demographische und klinische Charakteristika der CKD- und NTx-Patienten	41
Tab. 3-2: Arzneimittelannahme im CKD- und NTx-Patientenkollektiv	42
Tab. 3-3: BCM-Ergebnisse der CKD- und NTx-Patienten	44
Tab. 3-4: Laborparameter aus Plasma und Serum der CKD- und NTx-Patienten	45
Tab. 3-5: GFR-Stadien der CKD- und NTx-Patienten	46
Tab. 3-6: Albuminurie-Stadien der CKD- und NTx-Patienten	46
Tab. 3-7: Laborergebnisse aus dem Spontanurin der CKD- und NTx-Patienten	47
Tab. 3-8: Verlauf des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung in der CKD-Kohorte (n = 42)	49
Tab. 3-9: Verlauf der BCM-Ergebnisse in der NTx-Kohorte (n = 22).....	52
Tab. 3-10: Verlauf des Gewichts und des Body-Mass-Index in der CKD-Kohorte (n = 42)	55
Tab. 3-11: Verlauf des Gewichts und des Body-Mass-Index in der NTx-Kohorte (n = 22)	55
Tab. 3-12: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in der CKD-Kohorte (n = 42)	56
Tab. 3-13: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in der NTx-Kohorte (n = 22)	57
Tab. 3-14: Verlauf der P-Renin-Aktivität und der S-Aldosteron-Konzentration in der CKD-Kohorte (n = 42)	58
Tab. 3-15: Verlauf der P-Renin-Aktivität und der S-Aldosteron-Konzentration in der NTx-Kohorte (n = 22)	59
Tab. 3-16: Verlauf der NT-pro-BNP-Konzentration in der CKD- und NTx-Kohorte	61
Tab. 3-17: Verlauf der Hämoglobinkonzentration in der CKD- und NTx-Kohorte.....	63
Tab. 3-18: Verlauf der Glukosurie in der CKD- und NTx-Kohorte	65
Tab. 3-19: Verlauf der Albuminurie in der CKD- und NTx-Kohorte	68
Tab. 3-20: Verlauf der Natriurese und Kaliurese in der CKD-Kohorte (n = 42)	71
Tab. 3-21: Verlauf der Natriurese und Kaliurese in der NTx-Kohorte (n = 22)	72
Tab. 3-22: Verlauf der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin der CKD-Kohorte (n = 36)	75
Tab. 3-23: Univariate Korrelationen der Überwässerung (OH) nach sechs Monaten, modifiziert nach [114]	79
Tab. 3-24: Multivariates Modell mit schrittweiser Anpassung für Delta-OH Tag 180, modifiziert nach [114]	81

IV Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-positive Vaskulitis.
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	Albumin-to-creatinine ratio, Albumin/Kreatinin-Quotient
ADH	Antidiuretisches Hormon
AER	Albumin excretion rate, Albuminausscheidungsrate
AG	Aktiengesellschaft
AKI	Acute Kidney Injury, Akutes Nierenversagen
Ang I	Angiotensin I
ASDN	Aldosteron-sensitive distale Nephron
ATM	Adipose tissue mass, Fettgewebemasse
BCM	Body Composition Monitor von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
BIS	Bioimpedanzspektroskopie
BL	Baseline, Ausgangswert
BMI	Body mass index, Körpermassenindex
BNP	Brain natriuretic peptide, Natriuretisches Peptid vom brain-Typ
bzw.	beziehungsweise
CKD	Chronic kidney disease, Chronische Nierenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
Diab.	Diabetes
ECW	Extracellular water, extrazelluläres Wasser
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ENaC	Epithelialer Natrium-Kanal
EPI	Epidemiology Collaboration
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
FTI	Fat tissue index, Fettgewebeindex
FU	Follow-up, Nachuntersuchungstermin
GLUT	Glukosetransporter
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c

HCT	Hydrochlorothiazid
Hkt	Hämatokrit
Hyper	Hypertension
ICW	Intracellular water, intrazelluläres Wasser
IgAN	Immunglobulin A-Nephropathie
IgG	Immunglobulin G
IQR	Interquartilbereich
K	Symbol der chemischen Elemente für Kalium
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Krea	Kreatinin
LTI	Lean tissue index, Magergewebeindex
LTM	Lean tissue mass, Magergewebemasse
m	männlich
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
Na	Symbol der chemischen Elemente für Natrium
NS	Nephrotisches Syndrom
NT-pro-BNP	N-terminales-pro-BNP
NTx	Nierentransplantation
OH	Overhydration, Überwässerung
P	Plasma
PTDM	Post Transplantation Diabetes mellitus
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR diast.	Diastolischer arterieller Blutdruck
RR syst.	Systolischer arterieller Blutdruck
RU	Relative Units, relative Einheiten
S	Serum
SGLT2I	Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor, Sodium-Glukose-Transporter-2-Inhibitor
SKr	Serumkreatinin
SGK1	Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle

TBW	Total body water, Gesamtkörperwasser
u-PA	Urokinase-type plasminogen activator, Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (= Urokinase)
UE	Untereinheit
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
vgl.	vergleiche
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel

V Formelzeichen und Einheiten

<	Kleiner als	Mathematisches Formelzeichen
=	Gleich	Mathematisches Formelzeichen
>	Größer als	Mathematisches Formelzeichen
≤	Kleiner oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
≥	Größer oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
-	Minus	Mathematisches Formelzeichen
+	Plus	Mathematisches Formelzeichen
*	Mal	Mathematisches Formelzeichen
–	bis	Formelzeichen
%	Prozent	Mathematische Berechnungsgröße, 1 % = 0,01
kg	Kilogramm	SI-Basisseinheit des Gewichts
g	Gramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ g} = 10^{-3}\text{ kg}$
mg	Milligramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ mg} = 10^{-6}\text{ kg}$
ng	Nanogramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ ng} = 10^{-9}\text{ kg}$
pg	Picogramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ pg} = 10^{-15}\text{ kg}$
m	Meter	SI-Basiseinheit der Länge
cm	Zentimeter	SI-Einheit der Länge, $1\text{ cm} = 10^{-2}\text{ m}$
mm	Millimeter	SI-Einheit der Länge, $1\text{ mm} = 10^{-3}\text{ m}$
nm	Nanometer	SI-Einheit der Länge, $1\text{ nm} = 10^{-9}\text{ m}$
l, L	Liter	Einheit des Volumens
dl	Deziliter	Einheit des Volumens, $1\text{ dl} = 10^{-1}\text{ l}$
ml	Milliliter	Einheit des Volumens, $1\text{ ml} = 10^{-3}\text{ l}$
mmol	Millimol	SI-Einheit der Stoffmenge, SI-Basiseinheit ist mol, $1\text{ mmol} = 10^{-3}\text{ mol}$
s	Sekunde	SI-Basisseinheit der Zeit
min	Minute	SI-Einheit der Zeit, $1\text{ min} = 60\text{ s}$

h	Stunde	SI-Einheit der Zeit, 1 h = 3600 s
m ²	Quadratmeter	Einheit der Fläche
kDa	Kilodalton	Atomare Masseneinheit, Basiseinheit ist Dalton, 1kDa = 10 ³ Da
kHz	Kilohertz	Einheit für die Frequenz, 1 kHz = 1000/s
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	Einheit des statischen Drucks
RU	Relative Units	Relative Einheitengröße

1 Einleitung

1.1 Chronische Nierenkrankheit

Die chronische Nierenkrankheit (CKD) ist durch ihre hohe und wachsende Prävalenz global bedeutsam. Weltweit und in Deutschland liegt die Prävalenz von chronisch Nierenkranken bei circa 10 % und steigt mit zunehmendem Alter an [1, 2]. Die Inzidenz in Europa liegt aktuell bei 13,5/100.000/Jahr [3]. Die CKD stellt aufgrund ihrer weitreichenden Auswirkungen auf nahezu alle Organsysteme, insbesondere auf das kardiovaskuläre System, eine signifikante klinische Herausforderung dar [4]. Eine frühe Diagnosestellung, geeignete Risikostratifizierung und entsprechende Therapie sind deshalb maßgeblich, um eine Progression zu verhindern oder zu verlangsamen.

1.1.1 Definition

Die CKD wird nach den Leitlinien der Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) als eine über mindestens drei Monate persistierende Einschränkung der Nierenfunktion oder Veränderungen der Nierenstruktur definiert [4]. Zu den Kriterien einer funktionellen oder strukturellen Nierenschädigung zählen laut KDIGO eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, eine Albuminurie (AER, Albumin excretion rate) $\geq 30 \text{ mg/24h}$ oder Albumin/Kreatinin-Quotient (ACR, Albumin-to-creatinine ratio) $\geq 30 \text{ mg/g}$, ein abnormes Urinsediment, eine persistierende Hämaturie, Elektrolyt- und andere Anomalien aufgrund von tubulärer Störungen, eine abnorme Histologie, eine Strukturauffälligkeit in der Bildgebung oder eine Nierentransplantation in der Vorgeschichte [4].

Als wichtigste Größe zur Abschätzung der exkretorischen Nierenfunktion wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) herangezogen. Sie ist definiert als die Menge an Primärharn, die durch glomeruläre Filtration pro Zeit produziert wird [4]. Um die GFR bzw. die Nierenfunktion einzuschätzen, eignet sich die Messung der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Cystatin C. Dabei sind unter anderem die Variabilität der Muskelmasse und der Ernährungsweise bei der

Bestimmung von Kreatinin, sowie höhere Kosten und Beeinflussung durch Nebenerkrankungen (z. B. Hyper-/Hypothyreose) bei der Bestimmung von Cystatin C zu bedenken. Die Einschätzung der GFR über die Messung der Kreatinin-Clearance ist zeitaufwändig und fehleranfällig und hat daher an Bedeutung verloren [4, 5]. Für die Praxis empfohlen und etabliert ist die Berechnung der GFR aus Kreatinin und / oder Cystatin C über näherungsweise Schätzformeln [4].

Die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) war eine der ersten Formeln zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Sie beinhaltet den Kreatininwert, das Alter, das Geschlecht und die Ethnie [6].

MDRD-GFR (ml/min/1,73m²) = 175 x Serum Kreatinin (mg/dl)^{-1,154} x Alter (Jahre)^{-0,203} x (0,742 wenn weiblich) x (1,210 wenn African American)

Diese Formel eignet sich zur Schätzung der GFR bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² und ist ebenfalls für Patienten nach einer Nierentransplantation geeignet. Die MDRD-Formel unterschätzt die GFR im Bereich > 45ml/min/1,73m² und führt daher tendenziell zur Überdiagnose einer Nierenerkrankung [6]. Im Jahr 2009 wurde die CKD-EPI (Epidemiology Collaboration) - Formel vorgestellt, in die ebenfalls Alter, Geschlecht und Serum-Kreatinin in anderer Gewichtung eingehen [7]. In Studien konnte die CKD-EPI-Formel die GFR im Bereich > 60 ml/min/1,73m² zuverlässiger abschätzen und die MDRD-Formel im Bereich mit niedrigeren GFR-Werten [8]. Insgesamt hat sich in den letzten Jahren die CKD-EPI-Formel als bevorzugte Schätzformel für die GFR etabliert.

CKD-EPI-GFR = 141 x min (SKr/κ, 1)^α x max (SKr/κ, 1)^{-1.209} x 0,993^{Alter (Jahre)} x (1,018 wenn weiblich) x (1,159 wenn African American)

Legende: Faktor κ = 0,7 (Frau) bzw. 0,9 (Mann); Faktor α = -0,329 (Frau) bzw. -0,411 (Mann); min = Minimum von Serum Kreatinin/κ und 1; max= Maximum von Serum Kreatinin/κ und 1

Wenn zusätzlich zur Serum-Kreatinin-Konzentration die Serum-Cystatin C-Konzentration verfügbar ist, empfiehlt die aktuelle KDIGO-Leitlinie die Berechnung der eGFR nach der CKD-EPI-Formel unter Verwendung von Kreatinin und Cystatin C. Dies ermöglicht eine noch validere GFR-Bestimmung als die Schätzformeln basierend auf Kreatinin allein [4, 9].

1.1.2 Stadieneinteilung

Die CKD wird gemäß der KDIGO anhand der Ursache (C = Cause), der geschätzten glomerulären Filtrationsrate eGFR (G1 bis G5) und der Albuminurie (A1 bis A3) klassifiziert. (vgl. Abb. 1-1) Die Klassifizierung wird abgekürzt mit „CGA“. [4].

Risiko für schwere Verläufe und Komplikationen:  geringes Risiko (sofern keine anderen Zeichen einer Nierenfunktionsstörung vorliegen),  moderates Risiko,  hohes Risiko,  sehr hohes Risiko				Albuminurie-Kategorie (mg/g)		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht < 30	mäßig erhöht 30–300	stark erhöht > 300
GFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)	G1	normal oder hoch	≥ 90			
	G2	leicht verringert	60–89			
	G3a	leicht bis mäßig verringert	45–59			
	G3b	mäßig bis stark verringert	30–44			
	G4	stark verringert	15–29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

Abb. 1-1: Einteilung und Risikoabschätzung der CKD anhand der GFR- und Albuminurie-Kategorie nach KDIGO [10]

Die Beschreibung der GFR-Kategorie wird im Verhältnis zu jungen gesunden Erwachsenen angegeben. Die farbkodierte Darstellung verdeutlicht die Assoziationen eines erhöhten Risikos in den einzelnen CKD-Stadien für die Endpunkte Gesamtmortalität, terminales Nierenversagen, akutes Nierenversagen und kardiovaskuläre Mortalität [4]. Adaptiert aus Braun et al. (2022) [10]

In den Stadien G1 (GFR > 90 ml/min/1,73m²) und G2 (GFR 60-89 ml/min/1,73m²) liegt die glomeruläre Filtrationsrate im normalen bis leicht verminderten Bereich. Eine CKD in diesen Stadien ist nur dann zu diagnostizieren, wenn eine funktionelle oder strukturelle Nierenschädigung vorliegt. Das Stadium G3 wird weiter in G3a (45-59 ml/min/1,73m²) und G3b (30-44

ml/min/1,73m²) unterteilt. Studien haben gezeigt, dass sich die Prognose, das Ausmaß der Komplikationen und die notwendigen Therapiemaßnahmen in diesen Gruppen unterscheiden [4]. Im Stadium G5 fällt die Filtrationsrate der Nieren auf weniger als 15 ml/min/1,73m² ab. Die Erkrankung erreicht das Stadium eines terminalen Nierenversagens, bei dem der Beginn eines Nierenersatzverfahrens erforderlich werden kann.

Albumin ist ein Markerprotein der CKD und macht den größten Anteil der Proteinurie aus. Sein Molekulargewicht liegt bei circa 69 kDa, weshalb es bereits bei leichten Schäden der glomerulären Basalmembran im Urin nachgewiesen wird [3, 11]. Laut der KDIGO ist Albuminurie in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung und Progression der CKD nachgewiesen worden und wurde daher als eigene Kategorie in die Stadieneinteilung aufgenommen. Die Albuminurie trägt durch die tubuläre Eiweißbelastung zu spezifischen Schädigungsmechanismen bei, die das Fortschreiten der Nierenschädigung weiter fördern [4, 12]. Die Albuminurie-Kategorie wird in die Stadien A1 bis A3 eingeteilt und mithilfe der Albuminausscheidung (AER, Albumin excretion rate) im 24h-Urin oder anhand der Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR, Albumin-to-creatinine ratio) im Morgenurin bestimmt. Im Stadium A1 ist die Albuminausscheidung normal oder nur geringfügig bis maximal 30 mg/24h (ACR < 30 mg/g) erhöht. Bei einer Albuminausscheidung von 30-300 mg/24h (ACR 30-300 mg/g) spricht man von einer Mikroalbuminurie. Dieses Stadium stellt bereits ein erhöhtes Risiko für eine CKD-Progression dar und wird oft in der klinischen Praxis mit herkömmlichen Urinteststreifen nicht erkannt [13]. Ab dem Stadium A3 (> 300 mg/24h, ACR > 300mg/g) liegt eine Makroalbuminurie vor. Dieses Stadium ist mit einer insgesamt schlechten Prognose und einem signifikant erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden [4]. Eine Proteinurie verläuft häufig asymptomatisch und wird daher meist nicht anhand spezifischer klinischer Symptome, sondern primär durch laborchemische Untersuchungen diagnostiziert [3]. Klinisch kann eine Proteinurie durch Schaumbildung des Urins auffallen. Proteine wie z. B. Albumin setzen die Oberflächenspannung des Urins herab. Je höher die Proteinkonzentration im Urin, desto stärker und

stabiler ist die Schaumbildung [14]. Eine Albuminurie von $> 3000 \text{ mg/24h}$ definiert das nephrotische Syndrom. Dieses ist klinisch durch Ödeme, Hypoproteinämie und Hyperlipoproteinämie charakterisiert [3].

1.1.3 Ätiologie

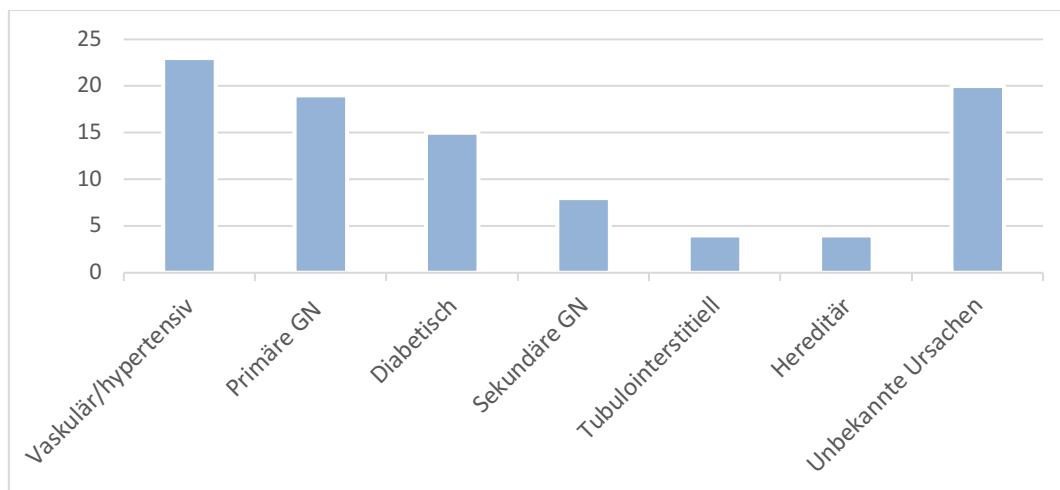


Abb. 1-2: Ätiologie der chronischen Nierenkrankheit nach den Daten der GCKD-Studie 2015 [15]

Abkürzung: GN, Glomerulonephritis

Angaben: Prozentzahl

Zu den wichtigsten Ursachen der chronischen Nierenkrankheit gehören die behandelbaren Risikofaktoren Diabetes und die arterielle Hypertonie [16], vgl. Abb. 1-2. Laut den Daten der German-Chronic-Kidney-Disease-Studie im Jahr 2015 macht die vaskuläre hypertensive Nephropathie mit einem Anteil von 23 % den Großteil der Patienten mit CKD aus. Die primären Glomerulonephritiden (Minimal Change Glomerulonephritis, proliferative Glomerulonephritis, fokale- und segmentale Glomerulosklerose, membranöse Nephropathie) sind in 19 % die Ursache einer CKD. 35 % der Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit sind an Diabetes erkrankt, jedoch haben davon nur 15 % eine diabetische Nephropathie. Seltener Ursachen wie sekundäre Glomerulonephritiden im Rahmen von Systemerkrankungen (z. B. Vaskulitiden, Kollagenosen, Neoplasien inklusive Amyloidose), tubulointerstitielle Nephritiden (z. B. Infektionen, Medikamente) oder hereditäre Nierenkrankheiten machen nur einen geringen Prozentsatz aus ($< 10 \%$). In 20 % ist die Ursache der CKD unbekannt. [15].

1.1.4 Pathophysiologie und Komplikationen

Pathophysiologisch führt die chronische Nierenkrankheit zu einer konsekutiven Abnahme der Anzahl an funktionstüchtigen Nephronen. Um die Gesamtfiltrationsmenge aufrechtzuerhalten, kommt es in den verbleibenden intakten Nephronen zu einer Hyperfiltration. Die daraus resultierende intraglomeruläre Hypertonie führt zu einer glomerulären Hypertrophie, Podozytenverlust und zunehmender Glomerulosklerose [3]. Die konsekutive Destruktion des Nierengewebes verursacht im Verlauf eine Abnahme der sekretorischen und inkretorischen Nierenfunktion.

Durch die Abnahme der sekretorischen Funktion kommt es zu Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. Die Retention von Natriumionen führt zu einer Expansion des Extrazellulärvolumens und trägt so zur Entstehung einer renalen Hypertonie bei. Das Plasma-Kalium steigt an und erhöht das Risiko von lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen. Die verminderte Ausscheidung von Protonen und die eingeschränkte Rückresorption von Bicarbonat führen zu einer metabolischen Azidose [17, 18]. Etwa ab einem Verlust von mehr als 50 % der Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) kommt es zur Akkumulation von harnpflichtig eliminierten Metaboliten, wie Kreatinin, Harnstoff und Guanidinderivaten sowie vielen anderen Metaboliten. Diese Akkumulation führt zu einer direkten oder indirekten Schädigung multipler Organsysteme und kann in der Folge zu einer Manifestation eines urämischen Syndroms führen. Auch die Ausscheidung von renal eliminierten Medikamenten wird vermindert. Dies kann sowohl eine direkte Schädigung der Nieren als auch andere unerwünschte systemische Wirkungen verursachen [19].

Durch die Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion kommt es zu einer verminderten Sekretion des Peptidhormons Erythropoetin und aktivem Vitamin D (1,25-(OH)₂-Cholecalciferol). Infolgedessen leiden CKD-Patienten an einer renalen Anämie und metabolischen Knochenerkrankungen mit veränderten Serumkonzentrationen von Calcium, Phosphat und Parathormon [17, 18]. Mit steigendem CKD-Stadium erhöht sich das Risiko für Infektionen, akute Nieren-

krankheiten (AKI, Acute Kidney Injury), kognitive Defizite, Fragilität, Hospitalisation und Mortalität [19].

Laut der KDIGO wird eine Progression der CKD über die Abnahme der GFR oder den Anstieg der Albuminurie definiert. Minimale Fluktuationen der GFR sind nicht indikativ für eine Progression. Ein GFR-Abfall von $\geq 25\%$ vom Ausgangswert oder eine anhaltende GFR-Abnahme von mehr als $5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{Jahr}$ werden als eine schnelle Progression definiert. Faktoren, die mit einer Progression assoziiert sind, sind die Ursache der CKD, die Höhe der GFR, die Konzentration der Albuminurie, Auftreten eines akuten Nierenversagens, junges Alter, männliches Geschlecht, afroamerikanische Herkunft und arterielle Hypertonie. Weitere Prädiktoren für eine stärkere Progression sind gemäß der KDIGO eine Hyperglykämie, Dyslipidämie, Rauchen, Fettleibigkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen, Überaktivität des sympathischen Nervensystems, erhöhte Salzzufuhr und fortgesetzte Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen [4, 20, 21].

In der Therapie der chronischen Nierenkrankheit werden zwei Hauptsätze verfolgt: Zum einen die Behandlung der zugrundeliegenden Ursache („Cause“), die im Vordergrund steht. Zum anderen die Reduktion der Progression der CKD und Behandlung von Begleiterkrankungen, wie z. B. einer renalen Anämie. Sollte es zu einem terminalen Nierenversagen kommen, stehen Nierenersatzverfahren als letzte Option zur Verfügung [4]. Dazu zählen die verschiedenen Arten der Dialyse (Hämodialyse, Hämofiltration und Peritonealdialyse) und die Nierentransplantation (NTx). Welche Art der Nierenersatztherapie verwendet wird, sollte individuell unter Berücksichtigung der klinischen und persönlichen Situation des Patienten erfolgen. Zu den Indikationen für einen Dialysebeginn bei terminaler CKD, die bis zu einer Nierentransplantation durchgeführt wird, gehören: urämische Symptome (z. B. urämische Perikarditis oder Enzephalopathie), therapierefraktäre Hypertonie, Hypervolämie (z. B. Lungenödem), Hyperkaliämie ($> 6,5 \text{ mmol/l}$ als Notfallindikation), renale Azidose ($\text{pH} < 7,2$; Base excess $> -10 \text{ mmol/l}$), renale Anämie ($\text{Hb} < 8,5 \text{ g/dl}$ trotz Substitution) und eine $\text{GFR} < 7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [3].

1.1.5 Nieren-Transplantation

Die Behandlungsmethode der Wahl bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit ist die Nierentransplantation. Sie bietet nicht nur eine längere Überlebenszeit, sondern senkt auch die Morbidität und verbessert signifikant die Lebensqualität im Vergleich zu anderen Nierenersatztherapien (der Dialyse) [22]. Zu den häufigsten Indikationen für eine Nierentransplantation zählten im Jahr 2023 in Deutschland eine zystische Nierenkrankheit, ein chronisches nephritisches Syndrom, Typ-1-Diabetes und eine hypertensive Nierenkrankheit [23]. Zwei Transplantationsmethoden stehen aktuell in Deutschland zur Verfügung: die postmortale Spende und die Lebendspende. In Deutschland wurden 2023 insgesamt 1.514 (71,3 %) postmortale Spenden und 608 (28,7 %) [23] Lebendspenden durchgeführt, wobei die mittlere Wartezeit für eine postmortale Spende aktuell bei ca. 8-10 Jahren liegt [24]. Lebendnierenspenden haben hinsichtlich der Nierenfunktion eine bessere Langzeitprognose als postmortale Spenden. Dies liegt unter anderem an einer kürzeren Wartezeit des Empfängers, einer kürzeren Ischämiezeit des Lebendtransplantats und einer planbaren peri- und postoperativen Immunsuppression. Die mittlere Überlebenszeit des Transplantats bei einer postmortalen Spende liegt bei ca. 12-15 Jahren, bei Lebendspenden ist sie im Durchschnitt noch höher [25].

Die Nierentransplantation erfolgt beim Empfänger meist extraperitoneal in die Fossa iliaca. Während der Transplantation werden die Nervenbahnen, die die Niere mit dem zentralen Nervensystem verbinden, durchtrennt und es kommt zu einer Abkopplung des autonomen Nervensystems [25]. Dies bedeutet, dass die Regulation der Nierenfunktion, wie z. B. die renale Hämodynamik und die Natriumresorption, nicht mehr durch Signale des Sympathikus ausgehend von der transplantierten Niere beeinflusst wird. Trotz Denervierung des Transplantats ist die Prävalenz einer Posttransplant-Hypertonie durch sympathische Überaktivität hoch. Ursächlich ist die fortbestehende afferente Sympathikusaktivität der nativen, in situ belassenen nicht funktionsfähigen Niere und die ausbleibende efferente Rückkopplung vom Transplantat [26].

Um nach erfolgreicher Transplantation eine Abstoßungsreaktion zu vermeiden ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie für die Organempfänger erforderlich. Kurz nach der Transplantation wird eine Induktionstherapie eingeleitet, die im Verlauf auf eine Erhaltungstherapie umgestellt wird. Die eingesetzten Therapieschemata variieren je nach Transplantationszentrum und richten sich zudem nach klinischen Kriterien der Patienten, wie beispielsweise Nebenerkrankungen. Zu den verwendeten Immunsuppressiva gehören unter anderem Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus, Cyclosporin), Antimetabolite (z. B. Mycophenolat-Mofetinil), Monoklonale Antikörper (z. B. Basiliximab), mTor-Inhibitoren (z. B. Sirolimus) und Glukokortikoide. Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie umfassen neben Infektionen (z. B. asymptomatische Bakteriurie, 50 % im ersten Jahr nach Nierentransplantation) auch Malignome (z. B. Plattenepithelkarzinome) sowie eine direkte Toxizität der Medikamente selbst [25]. Diese können sich negativ auf die Nierenfunktion, den Blutdruck, das blutbildende System und den Glukosestoffwechsel auswirken [25]. In 10-40 % entwickeln Patienten nach einer Transplantation einen Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM). Studien zeigten eine Assoziation zwischen PTDM und erhöhter Mortalität, insbesondere durch kardiovaskuläre Ereignisse [27].

Nach erfolgreicher Nierentransplantation besteht für die Patienten weiterhin ein Risiko einer Rekurrenz der Grunderkrankung, insbesondere bei Glomerulonephritiden. Auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen ein relevantes Risiko für Transplantatempfänger dar und sind für 50 % der Todesfälle nach der Transplantation verantwortlich [28]. Um die Langzeitprognose zu verbessern und Komplikationen zu vermeiden, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen und eine konsequente Therapie von Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Proteinurie und Hyperlipidämie essenziell. Auch ein gesunder Lebensstil mit einem BMI im normalgewichtigen Bereich und Nikotinverzicht trägt maßgeblich zum Erhalt der Transplantatfunktion bei [3].

1.2 Der Wasserhaushalt und seine Regulation

Der Anteil des Körperwassers am Gesamtgewicht des menschlichen Organismus beträgt in etwa 50-75 %. Fettgewebe hat einen geringeren Wasseranteil als Muskelmasse, weshalb Frauen und Menschen mit Übergewicht ein geringeres prozentuales Gesamtkörperwasser haben als Männer. Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil der Muskelmasse ab und der Körperfettanteil zu. Dies führt zu einer Reduktion des Gesamtkörperwassers auf ca. 45-50 % bis zum 85. Lebensjahr [29]. Die Flüssigkeitsräume sind in zwei Kompartimente aufgeteilt: einen extrazellulären und einen intrazellulären Anteil. Die Intrazellulärflüssigkeit macht etwa zwei Drittel des Gesamtkörperwassers aus, besteht größtenteils aus Zytosol und enthält vor allem Kalium-Ionen, negativ geladene Phosphatverbindungen und Proteine. Ein Drittel des Gesamtkörperwassers besteht aus Extrazellulärflüssigkeit, die vor allem Natrium- und Chlorid-Ionen enthält. Diese setzt sich aus der interstitiellen Flüssigkeit, dem Blutplasma und der transzellulären Flüssigkeit aus den Körperhöhlen, dem Liquorraum sowie dem Urogenital- und Gastrointestinaltrakt zusammen. [29]

Die Regulation der Wasseraufnahme und -abgabe erfolgt in einem fein abgestimmten Zusammenspiel verschiedener Organsysteme. Während die Aufnahme von Flüssigkeit über den Gastrointestinaltrakt erfolgt, wird die Ausscheidung in erster Linie über die Niere reguliert. Dieser Prozess unterliegt einem komplexen Feedback-Mechanismus, an dem der Hypothalamus als übergeordnetes Regulationszentrum und Osmolalitätsrezeptor sowie die Neurohypophyse als Hormondrüse, das sympathische Nervensystem und schließlich die Nieren beteiligt sind. Veränderungen des Extrazellulärvolumens werden von Barorezeptoren erfasst. Diese befinden sich im Hochdruck-System, vor allem im Aortenbogen und dem Sinus caroticus, und im Niederdruck-System beim Übergang der Vena cava zum rechten Vorhof [29].

Da Natrium das osmotisch wichtigste Kation der Extrazellulärflüssigkeit ist, bestimmt es maßgeblich die Osmolalität und die Regulation des Wasseraustausches zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Steigt die Osmolalität des Blutes, beispielsweise durch Flüssigkeitsmangel, oder sinken der Blutdruck oder das

Blutvolumen, wird ADH (antidiuretisches Hormon) vermehrt ausgeschüttet. ADH, auch Vasopressin genannt, wird in den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus produziert und über axonalen Transport über die Neurohypophyse ausgeschüttet. Es wirkt auf die Sammelrohrzellen der Niere, indem es den Einbau von Aquaporin-2-Kanälen über V2-Rezeptoren in deren luminale Zellmembran fördert und so eine Wasserrückresorption aus dem Primärharn zurück ins Blut bewirkt. Über den V1-Rezeptor führt ADH durch Kontraktion der glatten Muskelzellen in Blutgefäßen zu einer Vasokonstriktion und dadurch zu einer Blutdrucksteigerung [29, 30].

Auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS-System) spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Volumenhomöostase und des Elektrolyt-Haushaltes. Sinkt der Blutdruck, wird die Durchblutung der Niere vermindert, die sympathische Aktivität erhöht oder sinkt die Natriumkonzentration im Harn, schütten die Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere Renin aus. Renin wandelt Angiotensinogen, ein in der Leber gebildetes Protein, in Angiotensin I um. In der Lunge wird das Angiotensin-Converting-Enzym synthetisiert, welches Angiotensin I zu Angiotensin II umwandelt. Angiotensin II wirkt direkt auf die Arteriolen und führt zu einer Vasokonstriktion. Darüber hinaus stimuliert es die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde und die Freisetzung von ADH aus der Hypophyse. Aldosteron fördert die Natrium- und Wasserretention in der Niere, wodurch das Blutvolumen und der Blutdruck steigen [29, 31].

Natriuretische Peptide, wie das Brain Natriuretic Peptide (BNP), werden hauptsächlich vom rechten Herzvorhof als Reaktion auf einen Dehnungsreiz, wie z. B. erhöhtes Blutvolumen, freigesetzt. BNP wirkt entgegengesetzt zu ADH- und dem RAAS-System. Es hemmt die Natrium- und Wasserresorption in der Niere und führt zur Natriurese und Diurese. Über eine Senkung der Renin-Konzentration kommt es indirekt in den Arteriolen zu einer Vasodilatation und Senkung des Blutdrucks. In den Glomeruli bewirken natriuretische Peptide in den Vasa afferentia eine Dilatation und in den Vasa efferentia eine Vasokonstriktion, wodurch sich die GFR erhöht [29].

1.3 Der Amilorid-sensitive epitheliale Natrium-Kanal (ENaC)

Entscheidend für das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen ist eine ausgeglichene Na^+ -Bilanz zwischen dem intra- und dem extrazellulären Kompartiment. Eine zentrale Rolle spielt dabei der amilorid-sensitive epitheliale Natrium-Kanal (ENaC) in den Hauptzellen der Niere [32]. Dieser befindet sich im aldosteron-sensitiven spätdistalen Nephron (ASDN), bestehend aus dem Pars convoluta des spätdistalen Tubulus, dem Verbindungstubulus und dem Sammelrohr [33]. Der ENaC ermöglicht die selektive Rückresorption von Na^+ -Ionen, die eine passive Wasserrückresorption nach sich zieht. Dieser Prozess ist essenziell für die Blutdruckregulation, den Elektrolythaushalt und die Kontrolle des Flüssigkeitsvolumens [34].

Der ENaC gehört zu der Familie der nicht spannungsaktivierten Ionenkanäle und besteht aus drei homologen Untereinheiten (α , β , γ). Jede Untereinheit besteht aus jeweils zwei Transmembranhelices und einer extrazellulären Schleife [35, 36], vgl. Abb. 1-3. Die Aktivität des ENaC unterliegt einer komplexen Regulation, die sowohl auf transkriptioneller Ebene durch Hormone als auch durch proteolytische Spaltung und damit verbundene Veränderung der Offenwahrscheinlichkeit erfolgt [33, 37].

Das Mineralokortikoid Aldosteron spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des ENaC-abhängigen Natriumtransports im distalen Nephron. Aldosteron diffundiert aus dem Blut in die Tubuluszellen und bindet an den zytosolischen Mineralokortikoidrezeptor. Der Aldosteron-Mineralokortikoidrezeptor-Komplex fungiert als Transkriptionsfaktor und stimuliert die Expression von ENaC. Gleichzeitig aktiviert Aldosteron die SGK1 (serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1), die die Ubiquitinierung von ENaC hemmt und dadurch dessen Verweildauer in der Plasmamembran erhöht, was zu einer gesteigerten Natriumrückresorption führt [37, 38].

Während der Reifung im Golgi-Apparat werden die α - und γ -Untereinheiten des ENaC durch die Protease Furin gespalten. Die α -Untereinheit wird dabei zweimal, die γ -Untereinheit einmal gespalten. Diese proteolytischen Schritte

sind notwendig bevor der Kanal zur Plasmamembran transportiert werden kann [39, 40]. Die Mehrheit der ENaC in der Plasmamembran der distalen Tubuluszellen weist eine geringe Offenwahrscheinlichkeit auf, die jedoch durch eine weitere Spaltung der γ -Untereinheit durch extrazelluläre Serinproteasen erhöht werden kann [37]. Durch die Abspaltung inhibitorischer Peptidsequenzen kommt es zu einer Konformationsänderung, die die maximale Kanalaktivierung und damit die Offenwahrscheinlichkeit des Kanals erhöht [41]. Es konnte gezeigt werden, dass Aldosteron und Vasopressin über erhöhte Expression von Proctasin ebenfalls eine gesteigerte Proteolyse der γ -Untereinheit bewirken und damit die Offenwahrscheinlichkeit erhöhen [42, 43].

Folgende Serinproteasen, die die γ -Untereinheit proteolysieren können, konnten identifiziert werden: die membrangebundene Protease Proctasin (CAP1, channel activating protease 1) [44], die membrangebundene CAP 2 (TMPRSS4) [45], sowie lösliche Proteasen wie Gewebe-Kallikrein, Plasmin, Trypsin, Chymotrypsin und Elastase [46-48].

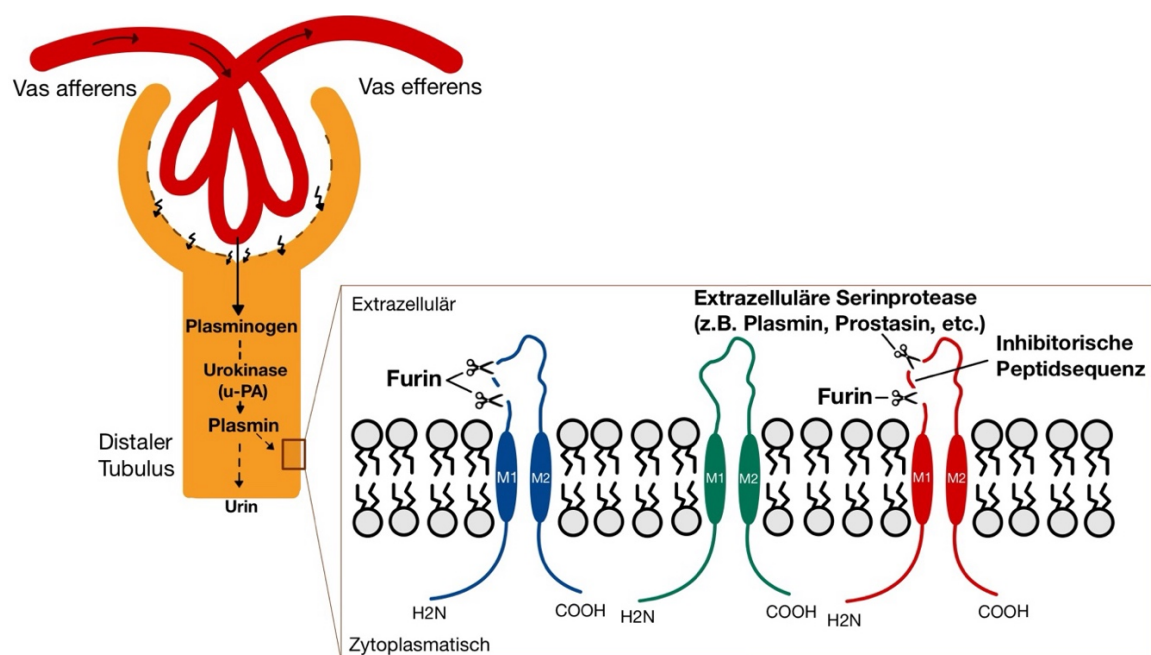


Abb. 1-3: Aufbau und proteolytische Spaltung des ENaC im distalen Tubulus, modifiziert nach [36]

Die drei Untereinheiten (α , β , γ) des ENaC bestehen aus jeweils zwei Transmembrandomänen (M1, M2) die über eine extrazelluläre Schleife miteinander verbunden sind und eine zentrale Pore bilden. Die Amino- und Carboxylenden liegen intrazellulär. Die Schnittstellen für Furin und andere Serinproteasen liegen Extrazellulär. Zur Aktivierung

des ENaC spaltet Furin die α -UE und die γ -UE im Rahmen der posttranslationalen Maturation. Die extrazelluläre Proteolyse der γ -UE erfolgt distal der Spaltstelle von Furin durch extrazelluläre Serinproteasen wie z. B. Plasmin. Die inhibitorische Peptidsequenz wird freigesetzt, der Kanal maximal aktiviert und Natrium vermehrt rückresorbiert [36].

Im Glomerulus kann es durch eine gestörte Filtrationsbarriere (z. B. bei nephrotischen und nicht-nephrotischen CKD-Patienten) zur aberranten Filtration von Plasminogen kommen [49]. Plasminogen kann im Urin durch Urokinase (Urokinase-Typ Plasminogenaktivator, u-PA) zu aktivem Plasmin aktiviert werden [50]. Plasmin kann in niedriger Konzentration mit der membrangebundenen Protease Protsasin interagieren und den ENaC aktivieren. In höheren Konzentrationen kann Plasmin den ENaC auch direkt durch Proteolyse aktivieren [50].

1.4 Die Bedeutung der Proteasurie für den Salz- und Wasserhaushalt

Eine Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte anhand von Bioimpedanzspektroskopiemessungen einen progredienten Anstieg der Überwässerung mit zunehmender CKD-Stadieneinteilung. Dabei erwies sich die Proteinurie als stärkster unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer Überwässerung [49]. Durch eine gestörte Filtrationsbarriere im Glomerulus bei CKD-Patienten werden neben Albumin und anderen Proteinen auch Proteasen mit ähnlichem oder höherem Molekulargewicht aberrant gefiltert und im Urin ausgeschieden (Proteasurie). Mehrere *in vivo* Studien konnten bei glomerulären Erkrankungen, insbesondere bei Patienten und Mäusen mit nephrotischem Syndrom, aktive Proteasen im Urin nachweisen [36, 51, 52]. Auch bei Patienten nach einer Nierentransplantation mit erhöhter Albuminurie konnten *in vitro* aktive Proteasen im Urin detektiert werden [53]. Nach Aktivierung sind die Plasmaproteasen in der Lage, den ENaC im distalen Tubulus durch Spaltung der γ -Untereinheit zu aktivieren. Die Folgen sind eine gesteigerte Natriumretention, Überwässerung und Ödembildung [36, 51, 52].

Dieses Konzept konnte sowohl bei nephrotischen Patienten als auch bei nephrotischen Mäusen durch einen pharmakologischen Eingriff zur Hemmung der Proteaseaktivität im Urin bestätigt werden. Die Behandlung mit dem Serinprotease-Inhibitor Aprotinin schützte vor der proteolytischen ENaC-Aktivierung durch abnorm filtrierte Proteasen im Urin. Die Behandlung mit Aprotinin konnte nachweislich die Natriumretention und Ödembildung hemmen

[54]. Damit ging einher, dass die proteolytische Prozessierung von ENaC normalisiert wurde. Dieser experimentelle Befund verdeutlicht die Bedeutung der Proteasurie für die Natriumhomöostase in vivo [52].

Weiterhin zeigte eine Beobachtungsstudie unserer Arbeitsgruppe, dass auch bei nicht-nephrotischen CKD-Patienten eine Proteasurie, die sich in einer Aprotinin-sensitiven Serinproteaseaktivität im Urin und einer Überwässerung widerspiegelte, unabhängig mit einem höheren Risiko für das Fortschreiten der CKD bis zum terminalen Nierenversagen innerhalb von sechs Jahren verbunden war [55]. Damit erweist sich die Proteasurie als bedeutender Risikofaktor für die Progression der chronischen Nierenkrankheit und bedarf weiterer Forschung sowohl bei nephrotischen als auch bei nicht-nephrotischen CKD-Patienten.

1.5 Body Composition Monitor (BCM) und Bioimpedanzspektroskopie (BIS)

Der Body Composition Monitor (BCM) der Firma Fresenius Medical Care GmbH basiert auf der Bioimpedanzspektroskopie (BIS), einer nicht-invasiven und reproduzierbaren Methode zur Messung der Körperzusammensetzung. Diese Methode wurde in mehreren Studien an gesunden Probanden und Dialysepatienten gegen Gold-Standard-Messmethoden wie z. B. die Bestimmung der Überwässerung anhand des Ultrafiltrationsvolumens bei Prä- und Post-Hämodialysemessungen oder die Bestimmung des Gesamtkörperwassers mithilfe von Isotopenverdünnungsmethoden (z. B. Deuterium) validiert [56]. Bei der BIS wird ein schwacher, ungefährlicher elektrischer Strom durch den Körper des Patienten geleitet und der elektrische Widerstand (Ohm) der verschiedenen Gewebearten gemessen. Die Messungen werden bei 50 verschiedenen Frequenzen in einem Bereich von 5 bis 1000 kHz durchgeführt. Die hochfrequenten Messströme fließen ungehindert durch das Gesamtkörperwasser (Intra- und Extrazellulärflüssigkeit), während die niederfrequenten Messströme die Zellmembran nicht durchdringen können und nur durch die Extrazellulärflüssigkeit fließen, vgl. Abb 1-4. Durch die hohe Bandbreite der verwendeten

Frequenzen kann das Volumen des Gesamtkörperwassers (TBW, total body water) und auch des Extrazellulärwassers (ECW, extracellular water) bestimmt werden. Transzelluläre Körperflüssigkeiten in Form von Aszites und Pleuraergüssen werden bei der Messung von dem BCM-Gerät nicht erfasst und gehen nicht in die Berechnungen mit ein [56].

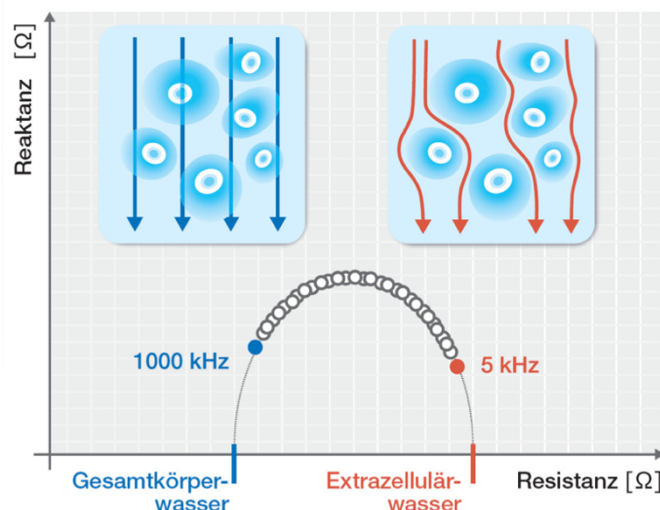


Abb. 1-4: Prinzip der Bioimpedanzspektroskopie [56]

Bei hohen Frequenzen verhalten sich die Zellen wie ein einfacher Leiter und die Ströme (blau) fließen durch das Gesamtkörperwasser. Währenddessen verhalten sich die Zellen bei niedrigen Frequenzen wie ein Isolator und die Ströme (rot) fließen nur durch das Extrazellulärwasser. [56]

Die Berechnungen der klinisch relevanten Parameter zur Beurteilung des Volumenstatus sind auf zwei Modellen begründet, dem Volumenmodell und dem Körperzusammensetzungsmodell (Body Composition Model), vgl. Abb. 1-5. Durch das Volumenmodell erfolgt die Berechnung von TBW, ECW und dem intrazellulären Wasser (ICW, intracellular water). In die Berechnung des ECW- und ICW-Wertes gehen die Körperdichte (1,05 kg/l), der extra- und intrazelluläre spezifische Widerstand (Ohm), ein Korrekturfaktor für eine Ganzkörpermessung zwischen Handgelenk und Knöchel, die Körpergröße, das Körpergewicht und ein Korrekturfaktor für den BMI ein [57].

Durch das Körperzusammensetzungsmodell erfolgt die Berechnung der Kompartimente der Körperfettmasse (adipose tissue mass, ATM), der Magergewebemasse (lean tissue mass, LTM) und der Überwässerung (overhydration,

OH). Die Gesamtkörpermasse berechnet sich aus der Summe der normal hydrierten Körperfettmasse, der normal hydrierten Magergewebsmasse und der Überwässerung. Die Überwässerung befindet sich hierbei größtenteils in dem extrazellulären Kompartiment. Die Referenzwerte für OH bei gesunden Personen liegen zwischen -1 und +1 Liter [58].

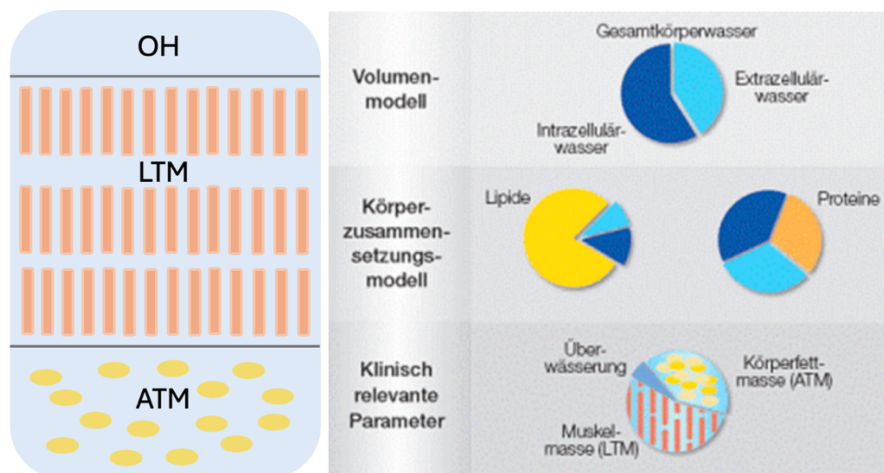


Abb. 1-5: Körperzusammensetzungs- und Volumenmodell [56]

Beim Körperzusammensetzungsmodell werden die Magergewebsmasse (LTM), die Körperfettmasse (ATM) und die Überwässerung (OH) berechnet. Die Magergewebsmasse besteht aus Proteinen, Mineralien und Wasser (größtenteils intrazellulär). Die Körperfettmasse besteht aus Lipiden, Mineralien und Wasser (größtenteils extrazellulär). Das Volumenmodell berechnet das Gesamtkörperwasser aus Intra- und Extrazellulärwasser [58].

Hauptanwendungsgebiet des BCM-Gerätes ist die exakte Bestimmung des Hydratationszustands sowie des Trockengewichts bei Dialysepatienten. Dadurch kann ein angepasster Flüssigkeitsentzug und folglich eine optimale Therapieplanung gewährleistet werden [56]. Es zeigte sich in mehreren Studien, dass eine erhöhte Überwässerung ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor ist und mit einer erhöhten Mortalität bei Dialysepatienten einhergeht [59, 60]. Eine Überwässerung ist auch bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit ein Risikofaktor, der zur Progression der CKD führt und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [61]. Bisher gibt es nur wenige Studien, die den Einsatz der BIS zur Untersuchung der Volumenhomöostase bei CKD-Patienten ohne Nierenersatzverfahren analysiert haben [62].

1.6 SGLT2-Inhibitoren

Bei Normoglykämie werden im Pars convoluta des proximalen Tubulus der Niere etwa 90-97 % der glomerulär gefilterten Glukose aus dem Primärharn über das sekundär aktive Transportprotein SGLT2 (sodium-glucose linked transporter 2) rückresorbiert. Dieser Transporter hat eine hohe Transportkapazität und eine niedrige Affinität zu Glukose. Pro Glukosemolekül wird ein Natrium-Ion gegen seinen Konzentrationsgradienten vom Tubuluslumen in das Zytoplasma der Tubuluszelle transportiert. Im Pars recta des proximalen Tubulus erfolgt die Aufnahme der restlichen 3-10 % Glukose über den SGLT1-Transporter, der eine höhere Affinität, aber geringere Kapazität für Glukose besitzt. Die Glukose wird anschließend über den GLUT2 (Glukosetransporter 2) vom Intrazellularraum der Tubuluszelle in den Blutkreislauf transportiert. Die für die Glukoseaufnahme erforderliche Energie stammt aus dem elektrochemischen Natriumgradienten, der durch die basolaterale Na^+/K^+ -ATPase aufrechterhalten wird [63-65], vgl. Abb.1-6. Der SGLT2-Transporter wird ausschließlich von renalen Zellen exprimiert. Der SGLT1-Transporter hingegen wird ubiquitär, unter anderem im Herz und Dünndarm, exprimiert [66].

SGLT2-Inhibitoren, auch Gliflozine genannt, sind orale Antidiabetika, die zu einer insulinunabhängigen und selektiven Hemmung des natriumabhängigen Glukosetransporters im proximalen Tubulus der Niere führen. Durch die ausbleibende Rückresorption der filtrierten Glukose kommt es zu einer Glukoseausscheidung über den Urin. Dies führt somit zur Senkung des Blutzuckerspiegels bei Diabetes mellitus und Hyperglykämie, ohne Risiko für eine Hypoglykämie [67, 68]. Die erhöhte Glukosurie führt zu einem Verlust an Kalorien und einer osmotischen Diurese. Dies bewirkt, dass SGLT2-Inhibitoren sowohl das Körpergewicht als auch den Blutdruck senken. Dieser metabolische Wirkmechanismus der SGLT2-Inhibitoren ist abhängig von der Nierenfunktion, folglich ist die Wirksamkeit bei eingeschränkter Nierenfunktion geringer [67].

Da Glukose als osmotisch aktives Molekül im Tubuluslumen verbleibt, kann es zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Polyurie, Nykturie und einer

Hypovolämie kommen [68]. Weitere in der Vergangenheit berichtete Nebenwirkungen von SGLT2-Inhibitoren umfassen ein leicht erhöhtes Risiko für eine diabetische oder euglykämische Ketoazidose und urogenitale Infektionen, insbesondere Vaginalmykosen und Balanitiden durch Candida-Spezies [69, 70]. Die in Deutschland häufig eingesetzten Vertreter der SGLT2-Inhibitoren sind Dapagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin. Weitere Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Canagliflozin, Sotagliflozin und Ipragliflozin. Letztere sind in Deutschland nicht zugelassen [68].

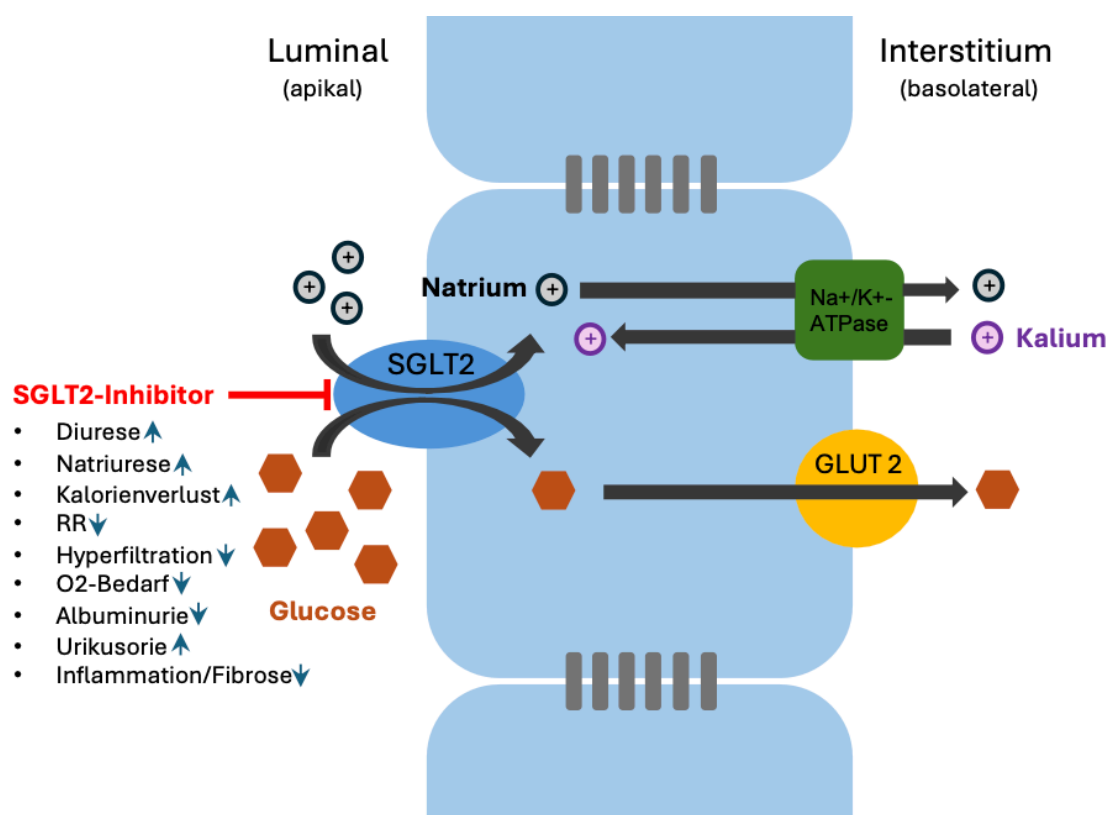


Abb. 1-6: Glukosetransport im proximalen Tubulus und Wirkmechanismus der SGLT2-Inhibitoren, modifiziert nach [65, 71, 72]

Durch die Hemmung des SGLT2-Transporters im proximalen Tubulus wird die Rückresorption von Glukose und Na⁺ aus dem Primärharn gehemmt. Es kommt zu einer Glukosurie, vermehrter Diurese, leicht erhöhter Natriurese und vermehrter Ausscheidung von Harnsäure. Der Kalorienverlust und die erhöhte Diurese bedingen eine leichte Gewichtsabnahme und eine Senkung des Blutdrucks. Durch Veränderungen der glomerulären Hämodynamik nehmen Hyperfiltration und Albuminurie ab. Der ATP-Verbrauch der Tubuluszellen wird verringert, wodurch der Sauerstoffbedarf im Tubulussystem gesenkt wird. Durch eine antiinflammatorische Wirkung der SGLT2-Inhibitoren werden lokale Entzündungsprozesse in der Niere gehemmt und ein Fortschreiten der Fibrose verlangsamt [72, 73].

1.6.1 Aktuelle Studienlage und Wissensstand

In den letzten zehn Jahren haben mehrere klinische Studien neben dem anti-diabetischen Effekt der SGLT2-Inhibitoren eine protektive Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem und die Nierenfunktion bei Patienten mit und ohne Diabetes gezeigt.

Zwischen den Jahren 2015 und 2019 wurden große Endpunktstudien, die die Wirkung von SGLT2-Inhibitoren auf das Herz-Kreislaufsystem bei Patienten mit Diabetes untersucht haben, veröffentlicht. Der primäre Endpunkt markierte hierbei den Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nicht tödlichen Schlaganfall und nicht tödlichen Myokardinfarkt [74]. Die 2015 publizierte EMPA-REG-Outcome Studie (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) untersuchte den Effekt von Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko. Es zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion von 10,5 % den Triple-Endpunkt zu erreichen [75]. Auch die CANVAS Studie (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) aus dem Jahr 2017 zeigte eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 14 % [76]. Die Declare-TIMI-58 Studie (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) zeigte 2019 keine signifikante Risikoreduktion der primären Endpunkte, jedoch zeigte sich eine 27-%ige Reduktion der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz und eine 17-%ige Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz [77]. Diese Ergebnisse deuteten erstmals darauf hin, dass es eine zusätzliche, nicht glykämische Wirkung der SGLT2-Inhibitoren gibt, die über die Regulation des Zuckerhaushalts durch die Glukosurie hinausgeht.

Metaanalysen dieser Studien wiesen neben dem protektiven Effekt der SGLT2-Inhibitoren auf das kardiovaskuläre System auch einen Einfluss auf die Progression einer chronischen Nierenkrankheit als sekundären Endpunkt nach [74, 78, 79]. Diese vielversprechenden nierenschützenden Effekte führten zur Initiierung großer randomisierter Studien, um den renalen Einfluss verschiedener SGLT2-Inhibitoren als primären Endpunkt zu untersuchen.

In die 2019 veröffentlichte randomisierte placebokontrollierte CREDENCE-Studie (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation) wurden insgesamt 4401 Patienten mit Diabetes, einer eGFR ≥ 30 und < 90 ml/min/1,73 m² und einer Albuminurie > 300 bis ≤ 5000 mg/g (Albumin/Kreatinin-Ratio, ACR) aufgenommen. Die Ergebnisse wiesen bereits nach kurzer Zeit eine signifikante Überlegenheit des SGLT2-Inhibitors gegenüber dem Placebo auf, weshalb die Studie vorzeitig beendet wurde. Dabei zeigte sich eine Reduktion des relativen Risikos für das Erreichen des renalen Endpunkts, bestehend aus Dialysepflichtigkeit, Verdopplung des Serum-Kreatinins und renal oder kardiovaskulär bedingten Todesfällen, um 34 % [80]. Ein Jahr später wurde in der ebenfalls randomisierten placebokontrollierten DAPA-CKD-Studie (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) erstmals auch die Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Patienten mit einer CKD ohne diabetische Grunderkrankung untersucht. Es wurden 4304 CKD-Patienten mit einer eGFR ≥ 25 und < 75 ml/min/1,73 m² und einer Albuminurie von 200 bis 5000 mg/g Krea (ACR) eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Dapagliflozin als Zusatztherapie zur Standardtherapie mit einer RAAS-Blockade das relative Risiko für den primären Endpunkt im Vergleich zum Placebo um 39 % reduzierte. Der primäre Endpunkt hierbei wurde definiert als anhaltende Abnahme der eGFR um mindestens 50 %, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund kardiovaskulärer oder renaler Ursachen. Analog dazu verbesserte sich ebenfalls das Gesamtüberleben in dieser Studie [81]. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde Dapagliflozin im Jahr 2021 in der Europäischen Union erstmalig zur Behandlung der nicht-diabetischen chronischen Nierenkrankheit bis zu einer eGFR von 25 ml/min/1,73 m² zugelassen [82] .

Ähnlich zu der DAPA-CKD-Studie wurden in die EMPA-KIDNEY-Studie (The Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin) auch Patienten ohne diabetische Genese der CKD aufgenommen. Dabei wurde erstmals die nephroprotektive Wirkung von Empagliflozin bei Patienten untersucht, die keine oder nur eine geringe Albuminurie aufwiesen. Es wurden 6609 Patienten mit und ohne Diabetes rekrutiert. Die Kohorte wurde aufgeteilt in Patienten mit

einer eGFR ≥ 20 und < 44 ml/min/1,73 m² unabhängig vom Vorhandensein einer Albuminurie und Patienten mit einer eGFR ≥ 45 und < 89 ml/min/1,73 m² mit einer Albuminurie von > 200 mg/g Krea (ACR). Der kombinierte Endpunkt beinhaltete den Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz, eine anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m², einen eGFR-Abfall ≥ 40 % gegenüber dem Ausgangswert und Tod renaler oder kardialer Genese. Wie auch die DAPA-CKD-Studie wurde die EMPA-KIDNEY-Studie aufgrund der frühen positiven Ergebnisse nach einer Zwischenanalyse beendet. Es zeigte sich eine 28-%ige Risikoreduktion des primären Endpunktes. Besonders evident war der Nutzen von Empagliflozin bei Patienten mit einer Proteinurie > 300 mg/g Krea [83]. Auf Grundlage dieser Studie kam es im Jahr 2023 zur Zulassung von Empagliflozin für CKD-Patienten bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² [84].

Weitere Beobachtungen dieser Studien war ein frühes Absinken der glomerulären Filtrationsrate kurz nach der Initiierung der SGLT2-Inhibitor Therapie im Vergleich zum Placebo [85]. Es zeigte sich eine transiente Erhöhung des Serum-Kreatininwertes und entsprechend ein Abfall der eGFR von bis zu 15 % vom Ausgangswert [86]. Die Veränderung der eGFR durch die SGLT2-Hemmung führte trotz eines zum Teil starken Absinkens der GFR seltener als bei anderen blutzuckersenkenden Medikamenten zu einem akuten Nierenversagen [87]. Tatsächlich korrelierte ein stärkerer Rückgang der eGFR mit einer langfristigeren Stabilisierung derselben. Dies zeigt, dass SGLT2-Inhibitoren auch bei einer niedrigen eGFR eine nephro- und kardioprotektive Wirkung aufweisen [87-89].

Des Weiteren zeigten diese großen Studien eine signifikante Reduktion der Proteinurie von bis zu 29 % im Vergleich zum Placebo [90]. Als Ursache für die Reduktion der Proteinurie und den Abfall der GFR kommen hämodynamische Veränderungen in Form einer Senkung der glomerulären Hyperfiltration in Betracht. Die Hemmung des SGLT2-Transporters führt zu einer erhöhten Konzentration von Glukose und Na⁺ im Tubuluslumen. Dies wird im Sinne des tubuloglomerulären Feedbacks von den Zellen der Macula densa registriert und führt zu einer Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen infolge einer durch Adenosin vermittelten myogenen Aktivierung [91]. Dadurch wird der intraglobe-

uläre Druck verringert, die Hyperfiltration wird reduziert und es kommt zu einem Absinken der GFR und vermindertem glomerulären Proteinverlust. Der verminderte intraglomeruläre Druck reduziert die Scherkräfte und den Dehnungsstress, die auf die Basalmembran und die Podozyten ausgeübt werden. Dadurch kommt es im Verlauf zu einem verminderten Podozytenverlust, sodass die Struktur der Filtrationsbarriere wiederhergestellt wird und die Proteinurie weiter verbessert werden kann [92].

Der Mechanismus der RAAS-Inhibitoren ist ähnlich zu den der SGLT2 Inhibitoren. Hierbei wird eine durch Bradykinin vermittelte Dilatation der efferenten Arteriolen erzeugt, die den Filtrationsdruck in den Glomeruli senkt und folglich eine verringerte Albuminurie und Nephroprotektion erzielt [93]. Seit vielen Jahren stellen RAAS-Inhibitoren die Erstlinientherapie bei CKD dar und werden laut aktueller KDIGO-Leitlinie bei Patientinnen und Patienten mit systolischem Blutdruck > 120 mmHg in den Stadien G1–G4 und A2–A3, mit oder ohne Diabetes mellitus, empfohlen [94, 95]. Die Kombination dieser Medikamente wirkt sich somit synergistisch auf die Senkung des intraglomerulären Drucks, der Hyperfiltration und die Proteinurie aus [96].

1.6.2 Einfluss von SGLT2-Inhibitoren auf Körperzusammensetzung und Flüssigkeitshaushalt basierend auf klinischen Studien und BCM-Messungen

Bei Diabetes Patienten mit einer normalen Nierenfunktion kommt es nachweislich unter der Einnahme von SGLT2-Inhibitoren wie Empagliflozin oder Dapagliflozin zu einer Reduktion des Gewichts und des Körperfettanteils [97, 98]. Eine Beobachtungsstudie unserer Arbeitsgruppe bestätigte diese Ergebnisse mit Hilfe der Bioimpedanzspektroskopie (BIS) bei Patienten mit Diabetes und normaler Nierenfunktion. Innerhalb weniger Tage kam es zu einer Reduktion des Extrazellulärwassers (ECW), was von einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems begleitet war und sich nach drei Monaten wieder stabilisierte. Ein andauernder Verlust an ECW trat nicht auf. Die Gewichtsabnahme nach sechs Monaten in dieser Kohorte wurde durch eine Verringerung der Fettgewebssmasse um circa 7-12 % bewirkt [99]. Diese Effekte

entsprechen den glukosurischen Eigenschaften der SGLT2-Inhibitoren, die zu einer osmotischen Diurese und einem Kalorienverlust in den Urin führen.

Obwohl SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit vielversprechende kardio- und nephroprotektive Eigenschaften zeigen, ist ihr Einsatz bei Patienten nach Nierentransplantation noch nicht ausreichend erforscht und wird daher zurückhaltend eingesetzt [57]. Nierentransplantatempfänger gelten als ein besonders vulnerables Kollektiv und wurden in der Vergangenheit aus Sicherheitsgründen aus den großen, randomisierten Studien ausgeschlossen. Durch die medikamentöse Immunsuppression haben diese Patienten einen veränderten Glukosestoffwechsel und ein erhöhtes Risiko für Infektionen, insbesondere des harnableitenden Systems [100]. Die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren kann durch eine erhöhte Diurese zu Flüssigkeitsverlusten und Dehydration führen, was das Risiko für Abstoßungsreaktionen und akute Nierenschädigungen erhöht. Erste Studienergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass SGLT2-Inhibitoren bei Nierentransplantatierten mit stabiler Nierenfunktion ein positives Sicherheitsprofil aufweisen und eine effektive Blutzuckerkontrolle ermöglichen, ohne die Nierenfunktion zu beeinträchtigen [101-103]. Jüngste Beobachtungsstudien zeigen zudem erste Hinweise auf einen nephroprotektiven Effekt der SGLT2-Inhibitoren bei Nierentransplantatempfängern. Analog zu den Studien bei CKD-Patienten zeigten sich auch hier eine Senkung des Blutdrucks, des Gewichts und der Proteinurie. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählten hierbei Harnwegsinfektionen [104, 105]. Aktuell sind sechs größere placebokontrollierte Studien noch nicht abgeschlossen und es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Wirkung von SGLT2-Inhibitoren bei Nierentransplantatempfängern zu beurteilen, vor allem im Hinblick auf den Flüssigkeitshaushalt [106].

Die Empfehlung zur Anwendung der SGLT2-Inhibitoren findet sich seit 2022 in der KDIGO-Leitlinie zum Diabetes-Management bei CKD. Hier wird die Gabe eines SGLT2-Inhibitors zusammen mit Metformin als erste medikamentöse Therapie bei diabetischer Nephropathie und einer $\text{eGFR} \geq 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$

empfohlen [107]. Die aktuell (2024) überarbeitete KDIGO-Leitlinie zum Management und Evaluation bei CKD aus dem Jahr 2012 empfiehlt neben der Therapie mit RAAS-Inhibitoren nun auch SGLT2-Inhibitoren als Mittel der ersten Wahl. Diese Therapie soll bei CKD-Patienten mit einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² und einer Albuminurie ≥ 200 mg/g bis zur Dialysepflichtigkeit oder Nierentransplantation fortgeführt werden [4]. Bei Patienten mit einer eGFR ≥ 20 und < 45 ml/min/1,73m² und einer Albuminurie von < 200 mg/g kann laut der KDIGO eine Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor ebenfalls empfohlen werden. Die EMPA-KIDNEY-Studie zeigte in diesem Zusammenhang, dass die SGLT2-Inhibitor- Therapie auch bei Patienten mit einer niedrigen Albuminurie zu einem langsameren Abfall und einer Stabilisierung der eGFR im Verlauf führte [4, 108].

SGLT2-Inhibitoren haben sich als vielversprechende therapeutische Option zur Behandlung der chronischen Nierenkrankheit etabliert, unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes [81, 83, 109]. Die Schutzwirkungen dieser Medikamente beruhen wahrscheinlich auf mehreren Mechanismen, darunter natriuretische und diuretische Effekte, die Senkung der Hyperfiltration und Proteinurie, eine verbesserte tubuläre Energiebilanz sowie die Verringerung der Sympathikusaktivität, des Blutdrucks, des Gewichts und des oxidativen Stresses [72, 73]. Diese Effekte tragen dazu bei, das Fortschreiten der CKD zu verlangsamen und die Nierenfunktion länger zu erhalten, was ein längeres dialysefreies Überleben ermöglicht. Damit ergänzen SGLT2-Inhibitoren die etablierten Therapien, wie die Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, und bieten eine lang erhoffte neue Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Nierenkrankheit [81, 83, 109].

1.7 Zielsetzung der Studie

Die genauen Mechanismen, die der Nephroprotektion und Progressionsverlangsamung der chronischen Nierenkrankheit durch SGLT2-Inhibitoren zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig geklärt. Ziel dieser Studie war es, die Veränderung der Körperzusammensetzung und des Volumenstatus unter Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit und Nierentransplantatempfängern mittels Bioimpedanzspektroskopie zu untersuchen. Darüber hinaus sollten die Zusammenhänge zwischen dem Volumenstatus und assoziierten laborchemischen Parametern sowie deren Veränderungen im zeitlichen Verlauf analysiert werden.

Die Studie sollte Daten zur renalen Wirkung von SGLT2-Inhibitoren liefern und zu einem besseren Verständnis ihres nephroprotektiven Potentials und ihres Einflusses auf die Progressionsverlangsamung der chronischen Nierenkrankheit beitragen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Im Zeitraum vom 20.11.2020 bis zum 01.07.2022 wurden n = 42 Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit (CKD-Patienten) und Neubeginn der Einnahme von einem SGLT2-Inhibitor für die Teilnahme an der Studie rekrutiert. Außerdem wurden vom 19.03.2021 bis zum 21.07.2022 n = 22 Patienten nach Nierentransplantation (NTx) mit Neubeginn eines SGLT2-Inhibitors in die Studie eingeschlossen. Die Nierentransplantation bei diesen Patienten lag zu diesem Zeitpunkt mindestens sechs Monate zurück. Der Studieneinschluss erfolgte im Rahmen der Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik IV, bzw. in der Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Tübingen.

Die folgende Tabelle 2-1 gibt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der klinischen Studie wieder.

Tab. 2-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Einwilligungsfähigkeit (18-85 Jahre)	Fehlende Einwilligungsfähigkeit
Chronische Nierenkrankheit definiert nach der KDIGO-Arbeitsgruppe bzw. Zustand nach Nierentransplantation	Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Einnahme einer studienbedingten Medikation innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss
Neubeginn einer Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor	

Die Patienten wurden unabhängig von dem verordneten SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin oder Empagliflozin), der Ätiologie der chronischen Nierenkrankheit und der Diagnose Diabetes aufgenommen. Die CKD wurde dabei nach der KDIGO Leitlinie [4] für die chronische Nierenkrankheit definiert und anhand der Ätiologie in verschiedene Gruppen eingeteilt (vgl. Kapitel 1.1.3.). Dabei wurden

die Patienten mit einer hypertensiven und diabetischen Ätiologie der chronischen Nierenkrankheit, aufgrund des gehäuft gemeinsamen Vorkommens, in eine Gruppe zusammengefasst. Die weiteren Gruppen bildeten Patienten mit einer IgA Nephropathie, ANCA-positiver Vaskulitis, membranöser Glomerulonephritis, systemischem Lupus erythematoses, fokal segmentaler Glomerulosklerose und seltenerer oder unbekannter Ätiologie. Da es sich bei den Nierentransplantatempfängern um ein vulnerables Kollektiv mit potenziell veränderter Pathophysiologie handelt wurde diese als eigene Kohorte, unabhängig von der renalen Grunderkrankung, untersucht.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen unter der Projektnummer 648/2016B01 begutachtet und am 17.02.2021 genehmigt.

2.2 Studienablauf

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Die Veränderungen der Körperzusammensetzung und des Volumenhaushaltes unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren wurden über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten untersucht. Die Zielparameter wurden an fünf Messzeitpunkten erfasst. Der erste Messzeitpunkt, Tag 1 (Ausgangswert (Baseline, BL)), lag am Tag vor Beginn der ersten Einnahme des SGLT2-Inhibitors. Die weiteren Messzeitpunkte wurden nach Beginn der Einnahme an ca. Tag 7, 30, 90 und 180 (Nachbeobachtungszeitpunkt (Follow-up, FU)) durchgeführt. An allen Studienterminen wurden eine kurze Anamnese, eine fokussierte körperliche Untersuchung, eine Messung der Körperzusammensetzung und des Volumenhaushaltes mithilfe des BCM-Gerätes, sowie eine laborchemische Untersuchung von Blut und Spontanurin durchgeführt. Die folgende Abbildung 2-1 verdeutlicht den zeitlichen Ablauf der Studie.

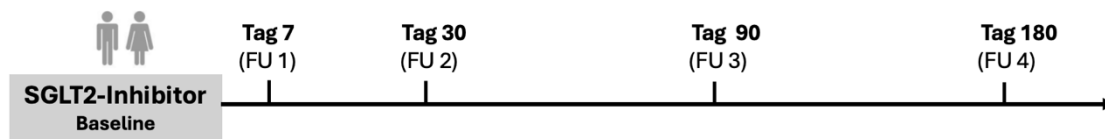


Abb. 2-1: Zeitlicher Ablauf der Studie

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt)

2.3 Klinische Untersuchungen

Die Untersuchungen und Messungen, die im Folgenden beschrieben werden, wurden bei allen oben genannten Patientengruppen auf die gleiche Art und Weise durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe eines Prüfbogens (Case Report Form, CRF) (siehe Anhang A + B) dokumentiert. Alle Untersucher waren in die Durchführung der Untersuchung mit dem BCM-Gerät sowie in die Dokumentation der Ergebnisse eingewiesen.

2.3.1 BCM-Messung

Die Berechnungsgrundlagen der klinisch relevanten Parameter der BCM-Messung wurden bereits in Kapitel 1.3 dargestellt. Zur Bestimmung des Volumenstatus der Patienten wurde die Messung mit Hilfe des BCM-Gerätes zu Studienbeginn und an allen folgenden Nachbeobachtungszeitpunkten wie folgt durchgeführt [56].

Die Messungen erfolgten nach mindestens zweiminütiger Ruhephase in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege. Zwei Messelektroden wurden im Abstand von 3 cm jeweils am Hand- und Fußrücken an der ipsilateralen Körperseite angebracht (vgl. Abb. 2-3). Um eine optimale Haftung der Messelektroden zu gewährleisten, wurden die entsprechenden Hautareale zuvor mit Desinfektionsmittel gereinigt. Um eine störungsfreie Messung durchführen zu können musste sichergestellt werden, dass der Patient keinen Kontakt zu metallischen Gegenständen hatte und dass sich keine Hautareale, wie beispielsweise die Oberschenkelinnenseiten, berührten. Die Patientendaten, einschließlich Geschlecht, Alter, tagesaktuelle Größe und Gewicht, wurden in das BCM-Gerät eingegeben. Nach der Verbindung des Messgeräts mit den

Elektroden am Patienten konnte die Messung der Ströme und der entsprechenden Widerstände gestartet werden, vgl. Abb. 2-2. Während der Messung sollte der Patient ruhig liegen und nicht sprechen. Die Messung war nach wenigen Sekunden abgeschlossen, woraufhin das Gerät automatisch die Berechnung der Parameter durchführte. Die Ergebnisse einschließlich einer Qualitätsbewertung wurden etwa eine Minute nach der Messung angezeigt. Bei einer Messqualität von $< 95\%$ erfolgte die Wiederholung der Messung nach erneuter Justierung der Elektroden.

Die Messung wurde bei den CKD-Patienten sowohl auf der linken als auch auf der rechten Körperseite durchgeführt, um potenzielle Störungen der Messung zu detektieren. Bei den NTx-Patienten erfolgte die Messung bei Vorhandensein eines Dialyse-Shunts ausschließlich auf der nicht betroffenen Körperseite. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit wurden bei der Auswertung der Messergebnisse der CKD-Patienten jeweils die BCM-Ergebnisse der rechten Körperseite herangezogen, es sei denn aufgrund eines Dialyse-Shunts am rechten Arm war die Messung nur linksseitig möglich. Die studienrelevanten Parameter des BCM-Gerätes sind in Tabelle 2-2 aufgeführt.



Abb. 2-2: Durchführung BCM-Messung [49]

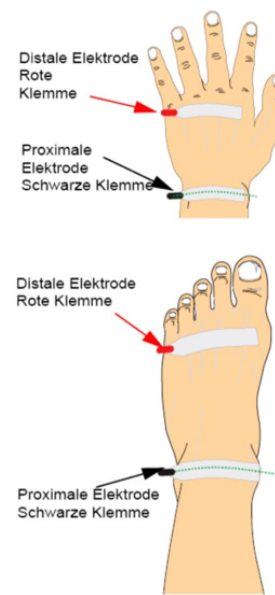


Abb. 2-3: Positionierung der Elektroden [49]

Tab. 2-2: Studienrelevante Messparameter

Messparameter	Abkürzung	Einheit
Overhydration, Überwässerung	OH	[L] und %ECW
Total body water, Gesamtkörperwasser	TBW	[L]
Extracellular water, Extrazellulär-Wasser	ECW	[L]
Intracellular water, Intrazellulär-Wasser	ICW	[L]
Quotient aus ECW und ICW	ECW / ICW	-
Lean tissue mass, Magergewebsmasse	LTM	kg
Fat tissue mass, Lipidmasse	FAT	kg
Adipose tissue mass, Fettgewebsmasse	ATM	kg
Lean tissue index, berechnet als Quotient aus LTM und Körpergröße	LTI	kg/m ²
Fat tissue index, berechnet als Quotient aus FTM und Körpergröße	FTI	kg/m ²

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erreichen, wurden die Volumina der Parameter Überwässerung OH, TBW, ECW und ICW zur Auswertung der Ergebnisse der Studie auf 1,73 m² Körperoberfläche normiert. Die Körperoberfläche (KOF) wurde nach der Formel von Du Bois aus der aktuellen Körpergröße (in cm) und dem Gewicht (in kg) berechnet [110].

2.3.2 Weitere klinische Untersuchungen

Zu weiteren klinischen Untersuchungen gehörten die Bestimmung der tagesaktuellen Größe und des Gewichts. Die Patienten wurden auf Ödeme, vor allem an der unteren Extremität, untersucht. Der Blutdruck wurde an der rechten Körperseite mithilfe eines automatischen Blutdruckmessgerätes bestimmt. Die Messung wurde zweimal mit einem Abstand von einer Minute durchgeführt, der Mittelwert der beiden Werte bestimmt und dokumentiert.

2.4 Laborchemische Messungen

Die Untersuchungstechniken und die zugehörigen Geräte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen wurden aus der Liste der akkreditierten Verfahren entnommen [111].

2.4.1 Blutparameter

Bei allen Patienten wurde an jedem Studientermin (Ausgangswert (BL) bis Nachbeobachtungszeitpunkt Tag 180 (FU 180) im Rahmen der routinemäßig klinisch indizierten Blutentnahme zusätzlich ca. 5 ml Li-Heparin-Plasma-, ca. 9 ml EDTA-Plasma und ca. 5 ml Serum-Röhrchen abgenommen. Diese wurden zentrifugiert (3500 rpm, 10 min.), aliquotiert, mit einem pseudonymisierten Identifizierungscode des Studienteilnehmers markiert und bei -20°C eingefroren. Die gefrorenen Aliquote wurden im Gefrierschrank des nephrologischen Labors des Universitätsklinikums Tübingen für weitere Analysen eingelagert.

Das Routinelabor wurde im Zentrallabor (Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie) des Universitätsklinikums Tübingen unter akkreditierten Bedingungen gemessen und vom Stationsinformationssystem LAURIS (Nexus

AG/Swisslab GmbH, Berlin, Deutschland) bezogen. Folgende Parameter wurden aus den Blutproben bestimmt: Kreatinin, Kalium, Natrium, Harnstoff, Hämoglobin, CRP, HbA1c und NT-pro-BNP. Bei den NTx-Patienten wurde zusätzlich noch der Nüchternblutzuckerwert bestimmt.

Das Plasma-Kreatinin wurde photometrisch mit Hilfe des Atellica CH930 Analysesystems der Siemens Healthineers AG (Eschborn, Deutschland) gemessen. Die Konzentration von Kalium und Natrium aus den Li-Heparin-Plasma-Proben wurde mittels ionenselektiver Elektroden ebenfalls an dem Atellica CH930 Analysesystem bestimmt. Anhand der Plasma-Kreatinin Werte wurde die eGFR mittels der CKD-EPI-Formel errechnet. Für die NTx-Patienten wurde zur Bestimmung der eGFR die MDRD-Formel verwendet. Die Berechnungsgrundlagen der eGFR wurden bereits in Kapitel 1.1.1 erläutert.

Harnstoff wurde durch einen enzymatischen UV-Test und CRP durch ein immunturbidimetrisches Assay am Atellica CH930 Analysesystem gemessen. Die Hämoglobin-Konzentration wurde photometrisch (cyanidfrei) am Sysmex XN9100 von der Sysmex Deutschland GmbH (Hamburg, Deutschland) bestimmt. Die Messung des HbA1c Wertes wurde mit Hilfe eines Hochleistungsflüssigkeitschromatographen der Firma Tosoh Bioscience GmbH (Griesheim, Deutschland) am durchgeführt.

NT-pro-BNP wurde mittels sequenzieller Chemilumineszenz am Atellica IM Analysesystem der Siemens Healthineers AG gemessen. Da die NT-pro-BNP-Konzentration sich umgekehrt proportional zur Nierenfunktion verhält wurden die Werte anhand der Formel von Luchner et al. für die GFR korrigiert. Somit erreicht man eine höhere Spezifität ohne Beeinflussung der Sensitivität und des negativ prädiktiven Wertes [112].

Die Renin-Aktivität und die Aldosteron-Konzentration wurden manuell aus den gelagerten Proben im nephrologischen Labor der Universitätsklinik Tübingen mithilfe eines radioimmunologischen Assays von der Firma Immunotech (Prag, Tschechien) und Zentech (Angleur, Belgien) gemessen. Die Reninaktivität und die Aldosteronkonzentration der NTx-Patienten wurden mit Hilfe eines Enzym-

immunoassays am BEP2000 der Siemens AG aus dem Routinelabor direkt im Zentrallabor bestimmt.

2.4.2 Urinparameter

Zusätzlich zu der regulären Abgabe einer spontanen Urinprobe wurden von den Studienteilnehmern zwei weitere spontane Urinproben entnommen und bei einer Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren. Aus der routinemäßig entnommenen Spontanurinprobe erfolgte an jedem Studientermin (Ausgangswert (BL) bis Nachbeobachtungszeitpunkt Tag 180 (FU 180)) die Bestimmung von Kreatinin, Natrium, Kalium, Gesamteiweiß, Albumin und Glukose. Die Analyse wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt, und die Werte konnten aus dem Stationsinformationssystem LAURIS übernommen werden.

Die Kreatininkonzentration wurde mit der Jaffé-Methode unter Verwendung eines Reagenz-Kits der Eberhard Lehmann GmbH photometrisch bestimmt. Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Urin wurden mithilfe indirekter Potentiometrie mit ionenselektiver Elektrode gemessen und der Gesamt-Eiweiß-Gehalt im Urin wurde durch einen Farbtest photometrisch bestimmt. Die drei Messungen wurden am Atellica CH930 Analysesystem der Siemens Healthineers durchgeführt.

Die Albumin-Konzentration wurde mithilfe eines nephelometrischen Analysesystems, dem Atellica NEPH 630 System der Firma Siemens Healthineers AG, bestimmt und auf die Kreatinin-Konzentration im Urin normiert.

Die Glucose-Konzentration im Urin wurde durch einen enzymatischen UV-Test mit Hilfe der Hexokinase-Reaktion am Atellica CH930-Analysesystems der Siemens Healthineers AG durchgeführt und ebenfalls auf die Kreatinin-Konzentration im Urin normiert.

Die Messung der Serinprotease-Aktivität im Spontanurin erfolgte aus den gefrorenen Proben vom Ausgangswert (BL) und dem drei- (FU 90) und dem sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitpunkt (FU 180) im Labor der Arbeitsgruppe von Prof. Artunc. des Universitätsklinikums Tübingen. Für die Messung wurde ein eigenes synthetisiertes Substrat mit der Aminosäuresequenz

FTGRKR verwendet. Diese Sequenz repräsentiert den distalen polybasischen Bereich der Gamma-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals (ENaC) als Spaltstelle für Serinproteasen [113]. Das Peptidsubstrat wurde mit dem Fluorophor 7-Amino-4-Methylcumarin (AMC) konjugiert, welches ein fluoreszierendes Signal erzeugt, wenn es von der Aminosäuresequenz abgespalten wird. Das Substrat wurde durch Dr. Hubert Kalbacher (Interfakultäres Institut für Biochemie, Universität Tübingen) synthetisiert [113]. Um die Spezifität des Signals zu verbessern, wurde die Probe mit und ohne Aprotinin, einem Serinproteaseinhibitor, inkubiert, um die Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität zu messen. Es wurden 20 µl Spontanurin, 10 µl Substrat (0,2 mg/ml) und 5 µl Aprotinin (0,1 mg/ml) in einem Gesamtvolumen von 100 µl phosphatgepufferter Kochsalzlösung vier Stunden lang bei 37 °C in einer schwarzen 96-Well-Mikrotiterplatte inkubiert. Das Fluoreszenzsignal wurde mit einem Mikrotiterplatten-Photometer bei 380/460 nm gemessen und auf die Kreatinin-Konzentration im Urin normiert.

2.5 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) in der Version 16.85. Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde das Softwarepaket R Studio (Posit PBC, Boston, Massachusetts) Version 4.2 verwendet.

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine longitudinale Beobachtungsstudie handelt, wurden zur Datenanalyse Methoden aus der deskriptiven und schließenden Statistik, im Sinne einer explorativen statistischen Analyse angewendet. Zu Beginn der Berechnungen wurde für alle untersuchten Parameter das Skalenniveau (nominal, ordinal, stetig) festgelegt. Bei den stetigen Parametern wurde eine Überprüfung auf Normalverteilung durchgeführt. Je nach Skalenniveau der zu untersuchenden Parameter wurde die geeignete Methode der deskriptiven und schließenden Statistik ausgewählt.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der Kohorten erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der jeweiligen Parameter wie folgt.

Die Anzahl der Studienpatienten mit einer Merkmalsausprägung wird bei nominalen oder ordinalen Parametern als Absolutzahl und Prozentzahl in der Form a (b %) angegeben.

Bei stetigen nichtparametrischen Parametern werden der Median und der Interquartilsbereich (IQ) dargestellt als y (x-z).

2.5.2 Schließende Statistik

Zur Testung von Unterschieden der Studienprobanden und der Korrelation von Variablen untereinander wurden die unten aufgeführten statistischen Testverfahren für gepaarte/abhängige bzw. unabhängige Stichproben verwendet.

Für alle durchgeführten statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau auf $p = 0,05$ festgelegt. Die Ergebnisdarstellung des Signifikanzniveaus erfolgt durch die folgenden Symbole: n.s., nicht signifikant; $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$, $***p \leq 0,001$, $****p \leq 0,0001$.

Um sicherzustellen, dass Unterschiede in den Messwerten, die zu verschiedenen Nachbeobachtungszeitpunkten erhoben wurden, korrekt verglichen werden konnten, wurden die Veränderungen (Delta Werte) in Bezug auf den Ausgangswert (Baseline Wert) berechnet und dargestellt. Im Falle der Plasma-Renin-Aktivität und der Serum-Aldosteron-Konzentration wurden die entsprechenden Faktor-Werte relativ zum Ausgangswert (Baseline) berechnet und dargestellt.

Um signifikante Unterschiede im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten zu testen wurde der Friedmann-Test durchgeführt.

Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen zwei Nachbeobachtungszeitpunkten oder zwischen zwei Gruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Wilcoxon-Rangsummentest, kurz Wilcoxon-Test) für gepaarte/abhängige bzw. unabhängige Stichproben angewendet. Bei multiplen Tests wurde eine statisti-

sche Korrektur nach Bonferroni durchgeführt, um das Risiko falsch positiver Ergebnisse (Typ-I-Fehler) durch die Kumulierung des Alphafehlers zu reduzieren.

Für die Analyse univariater Korrelationen wurde der Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient berechnet und ein lineares Regressionsmodell angepasst.

Für die Proteasurie wurde ein sog. Binning der Daten durchgeführt, um die Null-Inflation der Daten zu berücksichtigen. Dabei wurde die kontinuierliche Variable der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität in eine dichotome Variable überführt. Werte ≤ 50 wurden der Kategorie 0 (niedrige bzw. keine Aktivität) und Werte > 50 der Kategorie 1 (hohe Aktivität) zugeordnet. Anschließend wurde die Variable als Faktor kodiert, um sie in weiteren Analysen als kategoriale Variable berücksichtigen zu können.

Um die Zusammenhänge zwischen mehreren unabhängigen Variablen und einer abhängigen Variable zu untersuchen wurde ein multivariates lineares Regressionsmodell erstellt. Hierzu wurden zunächst alle Parameter, die in einer univariaten Analyse eine signifikante Korrelation mit der Zielgröße aufwiesen, ausgewählt. Diese Parameter wurden in ein Regressionsmodell aufgenommen, das durch schrittweise Anpassung optimiert wurde. Hierbei wurden sowohl Vorwärts- als auch Rückwärtsselektion angewendet. Bei der Vorwärtsselektion wurde das Modell schrittweise um diejenige Variable erweitert, die die Vorhersagekraft des Modells am meisten verbesserte. Bei der Rückwärtsselektion wurde das Modell umgekehrt von allen Variablen ausgehend schrittweise verkleinert, indem die am wenigsten bedeutende Variable entfernt wurde. Hierbei wurde ein p-Wert von 0,1 zum Entfernen definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Patientenkollektiv

In die klinische Studie wurden insgesamt $n = 64$ Patienten eingeschlossen. Bestehend aus $n = 42$ Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit (CKD-Patienten) und $n = 22$ Nierentransplantatempfängern (NTx-Patienten).

Von den $n = 42$ CKD-Patienten haben $n = 33$ CKD-Patienten alle vier Nachbeobachtungszeitpunkte (FU) bis zum sechsten Monat abgeschlossen. $N = 2$ CKD-Patienten haben den SGLT2-Inhibitor im Verlauf aufgrund niedrigen Blutdrucks und Eigenwunsches abgesetzt. $N = 2$ CKD-Patienten erlitten ein Rezidiv eines nephrotischen Syndroms und wurden aus der Studie ausgeschlossen. $N = 5$ CKD-Patienten sind im Verlauf nicht mehr zu den Nachbeobachtungszeitpunkten (FU) erschienen. Die medianen Zeitpunkte aller Nachbeobachtungszeitpunkte (FU) der CKD-Patienten sind in der Abb. 3-1 dargestellt.

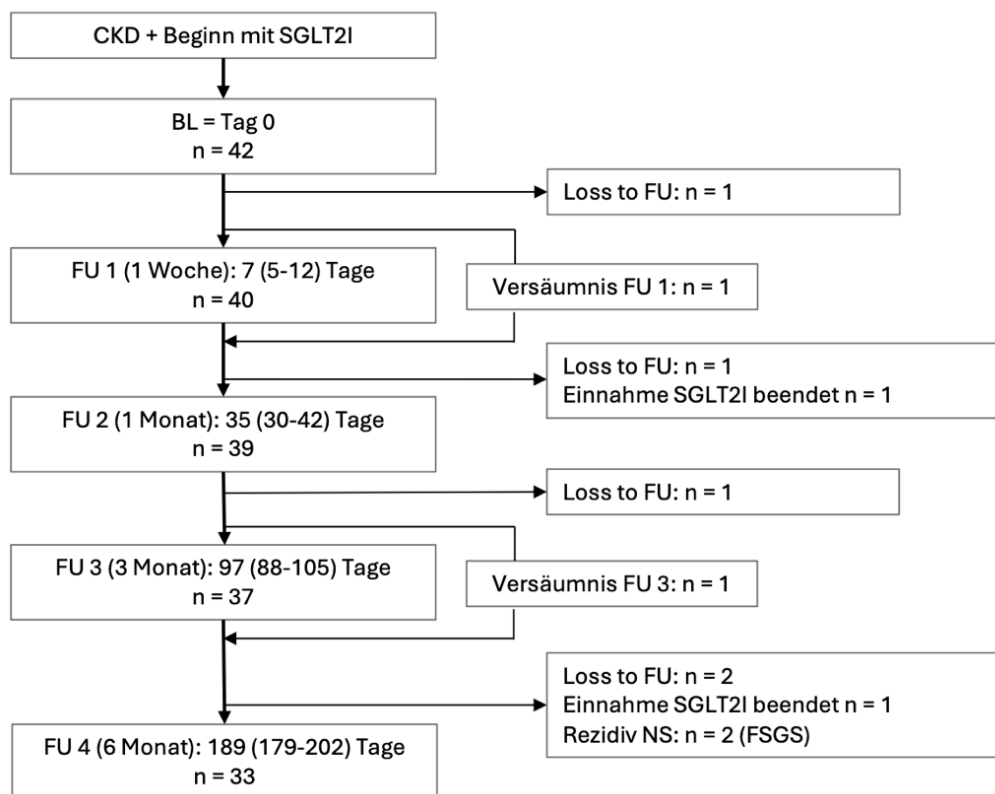


Abb. 3-1: Flussdiagramm CKD-Patientenkollektiv, modifiziert nach [114]

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; SGLT2I, SGLT2-Inhibitor; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); loss to FU, aus der Nachbeobachtung herausgefallen; NS, nephrotisches Syndrom; FSGS, fokal-segmentale Glomerulosklerose.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Anzahl (absolut).

Von den $n = 22$ NTx-Patienten haben $n = 19$ alle vier Nachbeobachtungszeitpunkte (FU) bis zum sechsten Monat abgeschlossen. Ein NTx-Patient verstarb im Verlauf der Studie aufgrund hohen Alters und Fragilität. Ein weiterer Patient brach die Therapie mit dem SGLT2-Inhibitor vorzeitig ab, da er an einem juckenden Hautausschlag am Kopf und einem Harnwegsinfekt litt. Der juckende Ausschlag minderte sich auch nach Absetzen des SGLT2-Inhibitors nicht deutlich, weswegen ein Zusammenhang mit der Einnahme des SGLT2-Inhibitors nicht naheliegt. Die medianen Zeitpunkte aller Nachbeobachtungszeitpunkte der NTx-Patienten sind in der Abb. 3-2 dargestellt.

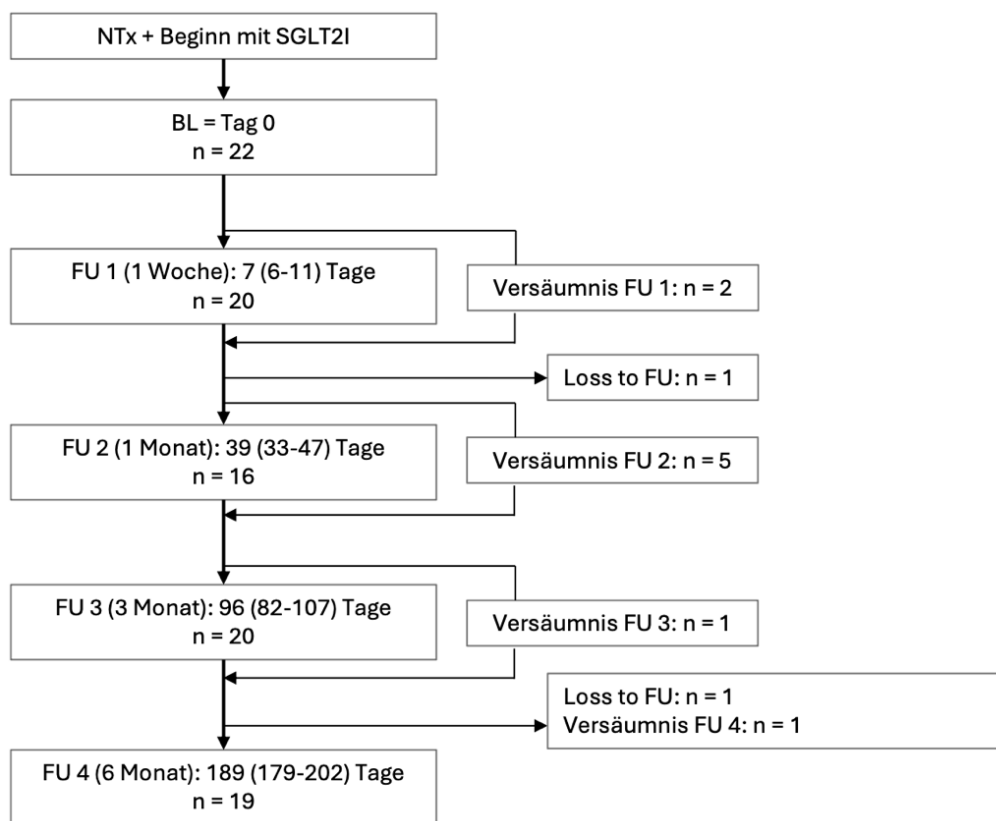


Abb. 3-2: Flussdiagramm NTx-Patientenkollektiv, modifiziert nach [115]

Abkürzungen: NTx, Nierentransplantatempfänger; SGLT2I, SGLT2-Inhibitor; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); loss to FU, aus der Nachbeobachtung herausgefallen.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Anzahl (absolut).

3.1.2 Demographische und klinische Charakteristika

Das Patientenkollektiv der CKD-Patienten war im Median 55 Jahre (Interquartilsbereich (IQR) 38; 70) alt, das der NTx-Patienten war im Median 61 (54; 65) Jahre alt. In beiden Gruppen war der Anteil an männlichen Patienten höher gegenüber den weiblichen Patientinnen. Ab einem BMI von 25,0 kg/m² gelten Patienten als übergewichtig [116]. Beide Kohorten waren damit im Median übergewichtig (vgl. Tab.3-1). Das mediane Gewicht der CKD-Patienten lag bei 81,0 (72,0; 94,2) kg und das der NTx-Patienten bei 85,2 (76,0; 91,0) kg. Bei n = 13 (31 %) der CKD-Patienten lag ein Diabetes vor. Der HbA1c der CKD-Patienten lag im Median bei 5,8 (5,6; 6,2) %. Von insgesamt n = 18 NTx-Patienten waren bereits vor der Nierentransplantation n = 10 Patienten (56 %) an Diabetes erkrankt, während n = 8 Patienten (44 %) die Diagnose eines Post-

Transplantationsdiabetes (PTDM) erhalten hatten. Der HbA1c der NTx-Patienten lag im Median bei 6,1 (6,6; 7,6) %.

Die folgende Tab. 3-1 zeigt die Ausgangswerte (BL) der demographischen und klinischen Charakteristika aller Probanden.

Tab. 3-1: Demographische und klinische Charakteristika der CKD- und NTx-Patienten

Parameter	CKD-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 22)
Alter, Jahre	55 (38;70)	61 (54; 65)
Geschlecht	w 17 (40 %) m 25 (60 %)	w 6 (27 %) m 16 (73 %)
Gewicht, kg	81,0 (72,0; 94,2)	85,2 (76,0; 91,0)
BMI, kg/m ²	27,6 (24,4; 33,6)	27,3 (25,7; 30,4)
Diabetes mellitus	n = 13 (31 %)	n = 18 (82 %) ○ Prä-Tx n = 10 (56 %) ○ PTDM n = 8 (44 %)
HbA1c, %	5,8 (5,6; 6,2)	6,1 (6,6; 7,6)
RR syst, mmHg	138 (127; 153)	138 (122; 149)
RR dia, mmHg	84 (76; 90)	81 (70; 84)

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; BMI, body mass index, HbA1c; Hämoglobin A1c, RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; PTDM, Postransplantationsdiabetes mellitus; Prä-Tx, Diagnose eines vor der Nierentransplantation bestehenden Diabetes.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich); Anzahl absolut (Prozentzahl).

Die Verteilung hinsichtlich der Ätiologie der renalen Grunderkrankung der CKD-Patienten zeigt die Abb. 3-3. Am häufigsten war die IgA-Nephropathie mit 31 % und die diabetisch/hypertensive Nephropathie mit 29 % vertreten.

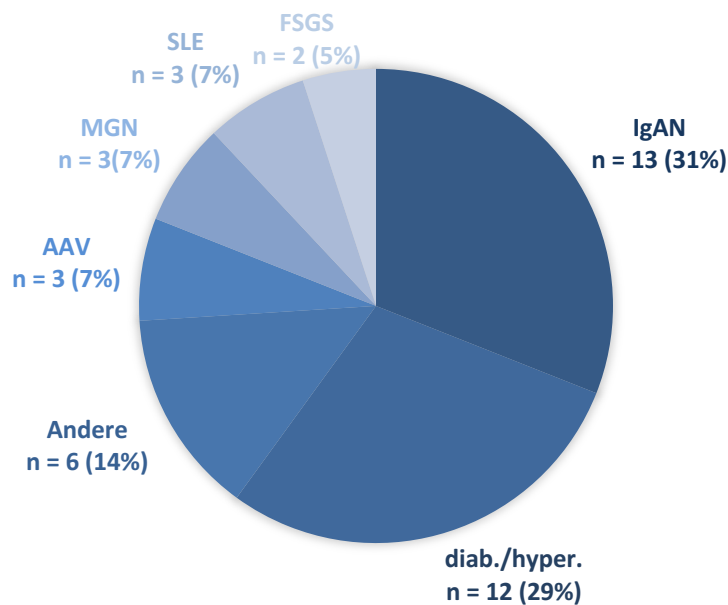


Abb. 3-3: Renale Grunderkrankung der CKD-Kohorte (n = 42)

Abkürzungen: diab./hyper, diabetisch/hypertensiv; IgAN, IgA-Nephropathie; FSGS, fokal segmentale Glomerulosklerose; SLE, systemischer Lupus erythematodes; MGN, membranöse Glomerulonephritis; AAV, ANCA-positive Vaskulitis.
Angaben: Anzahl absolut (Prozentzahl).

Die Vormedikation der Patienten mit Diuretika, sowie den am Ausgangstag (BL) verordneten SGLT2-Inhibitor mit jeweiliger Dosierung, zeigt Tab. 3-4. Kein Diuretikum in der Vormedikation hatten n = 27 (64 %) der CKD-Patienten und n = 10 (46 %) der NTx-Patienten. Von den CKD-Patienten hatten alle n = 42 Probanden (100 %) und von den NTx-Patienten n = 18 Patienten (82 %) eine etablierte Therapie mit der maximalen Dosis an ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern.

Tab. 3-2: Arzneimittelaufnahme im CKD- und NTx-Patientenkollektiv

Arzneimittel	Präparat	Dosis	CKD-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 22)
SGLT2-Inhibitor	Dapagliflozin	10 mg 5 mg	37 (88 %) 4 (10 %)	20 (91 %) 2 (9 %)
	Empagliflozin	20 mg (2x10mg)	1 (2 %)	-
Diuretikum	Kein Diuretikum		27 (64 %)	10 (45 %)
	Torasemid		7 (21 %)	9 (41 %)
	Furosemid		-	1 (5 %)

	HCT	2 (4 %)	2 (9 %)
	Chlorthalidon	1 (2 %)	-
	Indapamid	1 (2 %)	-
	Eplerenon	1 (2 %)	-
	Amilorid/HCT	1 (2 %)	-
	Torasemid/HCT	1 (2 %)	-
	Torasemid/ Amilorid/HCT	1 (2 %)	-

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; SGLT2, Sodium glucose linked transporter 2, HCT; Hydrochlorothiazid.
Angaben: Anzahl absolut (Prozentzahl).

3.1.3 BCM-Ergebnisse der Probandengruppen

Die CKD-Patienten hatten im Median eine Überwässerung (OH) von +0,4 (-0,2; +2,2) L/1,73m², bzw. von 2,6 (1,5; 12,8) %ECW. Das Extrazellulärwasser (ECW) lag im Median bei 16,4 (14,8; 18,4) L/1,73m². Die NTx-Patienten hatten im Median eine OH von +1,3 (+0,3; +2,5) L/1,73m², bzw. 7,6 (1,5; 15,9) %ECW. Das ECW lag im Median bei 16,6 (15,4; 17,5) L/1,73 m² (Tab. 3-3).

Eine Überwässerung oberhalb des Referenzbereichs bei gesunden Personen wird definiert als OH > 1 L/1,73 m² [58]. Bei den CKD-Patienten fand sich eine OH > 1 L/1,73 m² bei n = 13 (30 %) Probanden sowie bei den NTx-Patienten bei n = 13 (59 %) Probanden.

Die Körperfettmasse (ATM, adipose tissue mass) lag im Median in der CKD-Kohorte bei 34,4 (22,2; 52,5) kg und die Fettgewebssmasse (FAT, fat tissue mass) bei 25,3 (16,3; 38,6) kg. Im Vergleich dazu hatten die NTx-Patienten eine höhere Körperfettmasse, im Median 41,7 (28,9; 48,2) kg, und eine höhere Fettgewebssmasse, im Median 32,5 (21,1; 36,6) kg.

Die Ergebnisse der BCM-Messungen der Probandengruppen zeigt Tab. 3-3.

Tab. 3-3: BCM-Ergebnisse der CKD-und NTx-Patienten

BCM-Parameter	CKD-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 22)
OH, L/1,73m ²	+0,4 (-0,2; +2,2)	+1,3 (+0,3; +2,5)
OH, %ECW	2,8 (1,5; 12,8)	7,6 (1,5; 15,9)
TBW, L/1,73m ²	35,6 (32,3; 38,1)	34,5 (32,1; 36,4)
ECW, L/1,73m ²	16,4 (14,8; 18,4)	16,6 (15,4; 17,5)
ICW, L/1,73m ²	18,3 (16,5; 20,7)	17,6 (15,6; 19,3)
ECW/ICW	0,89 (0,79; 1,00)	0,96 (0,85; 1,00)
LTI, kg/m ²	14,1 (12,2; 16,6)	13,6 (11,1; 14,8)
FTI, kg/m ²	12,4 (7,9; 17,8)	13,9 (8,9; 17,1)
LTM, kg	42,4 (36,5; 49,8)	39,9 (32,3; 44,3)
FAT, kg	25,3 (16,3; 38,6)	32,5 (21,1; 36,6)
ATM, kg	34,4 (22,2; 52,5)	41,7 (28,9; 48,2)

Abkürzungen: BCM, Body Composition Monitor; CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; LTI, Magergewebsindex; FTI, Fettgewebsindex; LTM, Magergewebsmasse; FAT, Lipidmasse; ATM, Fettgewebsmasse.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich).

3.1.4 Laborchemische Charakteristika

Die nachfolgende Tab. 3-4 gibt einen Überblick über die Ausgangswerte der Laborparameter der CKD- und NTx-Patienten.

Tab. 3-4: Laborparameter aus Plasma und Serum der CKD- und NTx-Patienten

Laborparameter	CKD-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 22)
P-Kreatinin, mg/dl	1,6 (1,1; 1,6)	1,7 (1,5; 2,2)
GFR(CKD-EPI), ml/min/1,73m ²	46 (34; 68)	40 (34; 58)
GFR(MDRD), ml/min/1,73m ²	n.b.	39 (33; 57)
P-Renin-Aktivität, ng ANG I/ml/h	6,2 (2,5; 11,7)	21,0 (5,0; 57,0)
S-Aldosteron-Konzentration, pg/ml	111 (63; 191)	156 (132; 211)
NT-pro-BNP, pg/ml	211 (94; 589)	779 (186; 1031)
Hb, g/dl	13,3 (12,4; 13,9)	12,3 (10,8; 13,5)
CRP, mg/dl	0,09 (0,02; 0,42)	0,12 (0,08; 0,50)
Nüchternblutzucker, mg/dl	n.b.	111,5 (91,8; 135,3)

Abkürzungen: P, Plasma; S, Serum; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation, NT-pro-BNP, N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid; Hb, Hämoglobin; CRP, C-reaktives Protein.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich).

Die Verteilung der n = 42 CKD-Patienten und der n = 22 NTx-Patienten auf die GFR- und die Albuminurie-Stadien geben Tab. 3-5 und Tab. 3-6 wieder.

Tab. 3-5: GFR-Stadien der CKD- und NTx-Patienten

GFR-Stadium	CKD-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 22)
G1 (> 90 ml/min/1,73m ²)	5 (12 %)	1 (5 %)
G2 (60-89 ml/min/1,73m ²)	9 (21 %)	4 (18 %)
G3a (45-59 ml/min/1,73m ²)	8 (19 %)	5 (22 %)
G3b (30-44 ml/min/1,73m ²)	14 (33 %)	8 (36 %)
G4 (15-29 ml/min/1,73m ²)	6 (14 %)	4 (18 %)
G5 (< 15 ml/min/1,73m ²)	0 (0 %)	0 (0 %)

Abkürzungen: GFR, glomeruläre Filtrationsrate; CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Anzahl absolut (Prozentzahl).

Tab. 3-6: Albuminurie-Stadien der CKD- und NTx-Patienten

Albuminurie-Stadium	CKD-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 22)
A1	0 (0 %)	0 (0 %)
A2	8 (20 %)	19 (91 %)
A3	32 (80 %)	2 (9 %)

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation

Angaben: Anzahl absolut (Prozentzahl).

Die nachfolgende Tab. 3-7 gibt einen Überblick über die Laborparameter aus dem Spontanurin der CKD- und NTx-Patienten bei Baseline.

Tab. 3-7: Laborergebnisse aus dem Spontanurin der CKD-und NTx-Patienten

Laborparameter im Spontanurin	CKD-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 22)
U-Kreatinin, mg/dl	53,5 (30,0; 84,8)	53,5 (36,8; 68,8)
U-Gesamt-Eiweiß, mg/g Krea	29 (22; 45)	18 (12; 23)
U-Albumin, mg/g Krea	1881 (479; 3788)	50 (22; 145)
U-Glukose g/dl	0,5 (0,2; 1,0)	0,6 (0,2; 1,0)
U-Glukose g/gKrea	0,2 (0,1; 0,4)	0,1 (0,1; 0,6)
U-Kalium ⁺ , mmol/gKrea	55 (44; 75)	38 (31; 45)
U-Natrium ⁺ , mmol/gKrea	164 (112; 207)	207 (132; 227)

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; U, Urin.
Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich)

3.2 Ergebnisse der Messung des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung im Verlauf

3.2.1 Veränderungen des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung im Verlauf

Die Überwässerung (OH) in der CKD-Kohorte lag zu Beginn (BL) im Median bei +0,42 (-0,22; +2,19) L/1,73 m² und sank in der ersten Woche nach Beginn der SGLT2-Inhibitor Therapie signifikant um -0,3 (-0,8; 0,2) L/1,73 m² ab (Wilcoxon p = 0,008) (Tab. 3-8 und Abb. 3-4). Nach sechs Monaten sank die OH der CKD-Patienten im Vergleich zum Ausgangswert (BL) um -0,3 (-0,7; 0,0) L/1,73 m² und lag im Median bei -0,08 (-0,46; +0,96) L/1,73 m² (Wilcoxon p = 0,007) (Tab. 3-8 und Abb. 3-4). Im gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der OH vom Ausgangswert (BL) und den Nachbeobachtungszeitpunkten (FU 1-4), sowie eine signifikante Veränderung im gesamten Verlauf (Friedmann-Test p = 0,023) (Tab. 3-8). Parallel zeigte sich nach sechs Monaten eine Verminderung der Überwässerung am Extrazellulärwasser im Median um -1,3 (-4,6; -0,3) %ECW (Wilcoxon p = 0,008) (Tab. 3-8 und Abb. 3-4).

N = 11 (26 %) der CKD-Patienten zeigten zu Beginn (BL) eine starke Überwässerung mit OH-Werten $> 2,0 \text{ L/1,73m}^2$. Nach sechs Monaten verringerte sich die Anzahl von Patienten mit einer OH von $> 2,0 \text{ L/1,73m}^2$ auf $n = 6$ (14 %) Patienten. Nach sechs Monaten lag die minimale OH bei $- 2,0 \text{ L/1,73m}^2$ ($n = 1$).

Das Extrazellulärwasser (ECW) sank nach einem Monat signifikant um $-0,3$ ($-1,0; 0,3$) L/1,73 m^2 ab (Wilcoxon $p = 0,010$). Sechs Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine signifikante Reduktion des ECW um $-0,6$ ($-1,2; 0,2$) L/1,73 m^2 (Wilcoxon $p = 0,008$) (Tab. 3-8 und Abb. 3-8). Der Friedmann-Test zeigte im gesamten Verlauf keine signifikante Veränderung des ECW.

Der Verlauf des Gesamtkörperwassers (TBW), des Intrazellulärwassers (ICW), der Körperfettmasse (ATM), des Fettgewebsindex (FTI), der Magergewebsmasse (LTM), des Magergewebsindex (LTI) und der Fettgewebsmasse (FAT) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Ausgangswert und den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten (FU 1-4) sowie im gesamten Verlauf (Tab. 3-8).

Zu Beginn (BL) der Studie erhielten $n = 7$ (21 %) der CKD-Patienten Torasemid als Vormedikation. Innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums konnte das Schleifendiuretikum bei $n = 4$ (12 %) der CKD-Patienten abgesetzt werden.

Tab. 3-8: Verlauf des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung in der CKD-Kohorte (n = 42)

BCM-Parameter	BL	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4	FT
OH, L/1,73m ²	+0,42 (-0,22; +2,19)	+0,34 (-0,53; +1,37) **	+0,35 (-0,43; +1,13) **	+0,44 (-0,58; +1,13) *	-0,08 (-0,46; +0,96) **	0,023
OH, %ECW	2,8 (-1,5; 12,8)	2,1 (-1,5; 8,2) **	2,4 (-2,7; 7,4) **	2,6 (-3,9; 7,2) *	-0,3 (-2,9; 6,2) **	0,046
TBW, L/1,73m ²	35,6 (32,3; 38,1)	35,9 (32,3; 38,5) n.s.	40,0 (31,3; 38,3) n.s.	35,0 (32,2; 38,3) n.s.	35,4 (32,5; 37,9) n.s.	0,235
ECW, L/1,73m ²	16,4 (14,8; 18,4)	16,1 (14,7; 17,8) n.s.	16,1 (15,0; 17,6) *	16,2 (14,5; 17,4) *	16,1 (14,6; 17,3) **	0,112
ICW, L/1,73m ²	18,3 (16,5; 20,7)	18,4 (16,7; 21,5) n.s.	18,7 (16,7; 21,4) n.s.	18,7 (17,1; 21,1) n.s.	18,5 (17,1; 21,1) n.s.	0,377
ECW / ICW	0,89 (0,79; 0,98)	0,88 (0,79; 0,97) n.s.	0,86 (0,80; 0,94) n.s.	0,86 (0,78; 0,93) n.s.	0,86 (0,77; 0,92) n.s.	0,349
LTI, kg/m ²	14,1 (12,2; 16,6)	13,7 (12,4; 16,7) n.s.	14,6 (12,5; 16,8) n.s.	14,4 (13,2; 16,1) n.s.	13,9 (12,6; 16,6) n.s.	0,334
FTI, kg/m ²	12,4 (7,9; 17,8)	12,2 (9,1; 16,6) n.s.	11,7 (8,2; 17,1) n.s.	12,2 (9,1; 15,4) n.s.	11,6 (9,3; 15,7) n.s.	0,472
LTM, kg	42,4 (35,5; 49,8)	41,7 (35,6; 51,0) n.s.	44,5 (34,8; 51,0) n.s.	41,8 (34,9; 51,6) n.s.	42,8 (37,1; 48,3) n.s.	0,511
FAT, kg	25,2 (16,3; 38,6)	26,0 (18,5; 37,2) n.s.	24,5 (16,7; 37,6) n.s.	26,8 (19,9; 33,9) n.s.	25,7 (19,1; 37,1) n.s.	0,446
ATM, kg	34,4 (22,2; 52,5)	35,3 (24,9; 50,6) n.s.	33,3 (22,7; 51,5) n.s.	36,4 (27,0; 46,1) n.s.	34,9 (26,1; 50,4) n.s.	0,427

Abkürzungen: BCM, Body Composition Monitor; BL, Ausgangswert (Baseline); FU, Nachbeobachtungszeitpunkt (Follow-up); CKD, chronische Nierenkrankheit; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; LTI, Magergewebsindex; FTI, Fettgewebsindex; LTM, Magergewebsmasse; FAT, Lipidmasse; ATM, Fettgewebsmasse.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001; FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

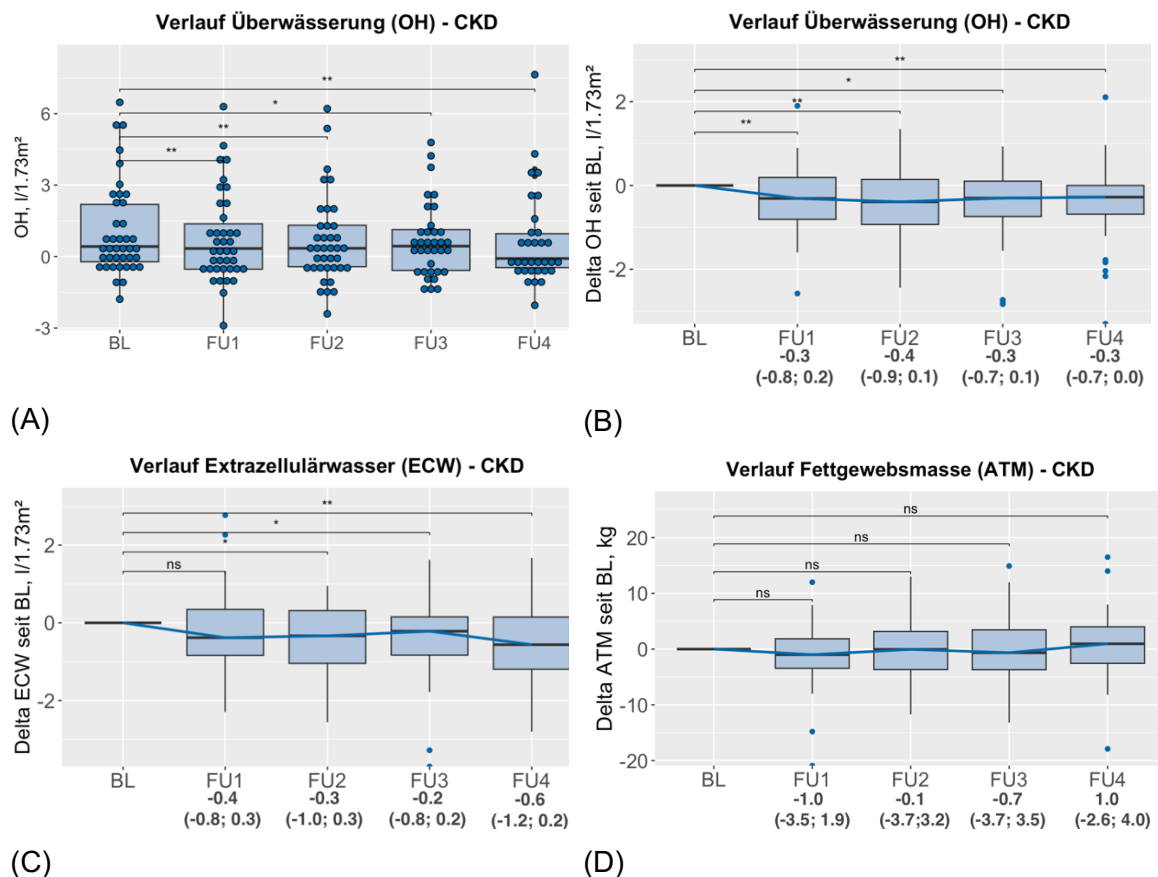


Abb. 3-4: Verlauf der Überwässerung (OH) (A + B veröffentlicht in [114]), des Extrazellulärwassers (ECW) (C) und der Fettgewebssmasse (ATM) (D) in der CKD-Kohorte (n = 42)

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; OH, Überwässerung; ECW, extrazelluläres Wasser; ATM, Körperfettmasse.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Absolut- und Delta-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001.

Zu Beginn (BL) zeigte sich in der NTx-Kohorte eine große Spannweite der OH. Die mediane OH lag bei +1,3 (+0,3; +2,5) L/1,73m² (Tab. 3-9). Insgesamt hatten n = 8 (36 %) der Patienten eine starke Überwässerung mit OH-Werten von > 2,0 L/1,73 m². Im Verlauf der Nachbeobachtung über sechs Monate verringerte sich die Spannweite der OH, sodass nur noch bei n = 2 Patienten (9 %) eine OH von > 2,0 L/1,73 m² festgestellt werden konnte. Nach sechs Monaten lag die minimale OH bei -1,2 L/1,73 m² (n = 1). Ein signifikanter

Unterschied zwischen dem Ausgangswert (BL) der OH und den Nachbeobachtungszeitpunkten (FU 1-4) konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 3 9).

Das Extrazellulärwasser sank nach einer Woche signifikant im Median um -0,32 (-0,73; -0,03) L/1,73m² ab (Wilcoxon p = 0,032; Abb. 3-5) und blieb im weiteren Verlauf stabil.

Alle weiteren Parameter der BCM-Messung zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ausgangswert (BL) und den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten (FU) sowie im gesamten Verlauf (vgl. Tab. 3-9).

Die Dosis der Schleifendiuretika-Therapie wurde bei n = 2 (9 %) der NTx-Patienten im Verlauf von 10 mg auf 20 mg erhöht. Bei n = 2 (9 %) der NTx-Patienten konnte das Schleifendiuretikum nach sechs Monaten abgesetzt werden. Bei n = 6 (27 %) der NTx-Patienten blieb die Therapie unverändert.

Tab. 3-9: Verlauf der BCM-Ergebnisse in der NTx-Kohorte (n = 22)

BCM-Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
OH, L/1,73m ²	+1,28 (+0,25; +2,47)	+1,57 (-0,14; +1,87) n.s.	+1,70 (+0,10; +2,29) n.s.	+1,28 (+0,49; +2,17) n.s.	+1,24 (+0,09; +1,74) n.s.	0,651
OH, %ECW	7,6 (1,5; 15,9)	9,3 (-1,2; 12,1) n.s.	10,5 (0,5; 12,8) n.s.	7,7 (3,2; 12,1) n.s.	7,8 (0,3; 10,3) n.s.	0,699
TBW, L/1,73m ²	34,5 (32,1; 36,4)	34,0 (32,7; 35,0) n.s.	34,0 (32,6; 36,0) n.s.	33,7 (31,9; 36,2) n.s.	33,5 (32,1; 35,8) n.s.	0,663
ECW, L/1,73m ²	16,6 (15,4; 17,5)	16,4 (15,3; 16,9) *	16,2 (15,7; 17,5) n.s.	16,4 (15,3; 16,8) n.s.	16,3 (15,5; 17,0) n.s.	0,536
ICW, L/1,73m ²	17,6 (15,6; 19,3)	17,6 (16,4; 18,4) n.s.	17,7 (16,7; 18,5) n.s.	17,3 (15,8; 18,8) n.s.	17,6 (16,3; 19,0) n.s.	0,699
ECW / ICW	0,96 (0,85; 1,00)	0,92 (0,85; 1,01) n.s.	0,96 (0,81; 0,98) n.s.	0,94 (0,90; 0,99) n.s.	0,94 (0,86; 1,00) n.s.	0,579
LTI, kg/m ²	13,6 (11,1; 14,8)	13,2 (11,5; 13,9) n.s.	13,6 (11,7; 14,0) n.s.	12,5 (10,8; 13,9) n.s.	12,9 (11,3; 14,4) n.s.	0,487
FTI, kg/m ²	13,9 (8,9; 17,1)	13,0 (9,6; 17,4) n.s.	14,3 (11,6; 17,0) n.s.	12,5 (10,8; 13,9) n.s.	15,5 (11,1; 18,7) n.s.	0,418
LTM, kg	39,9 (32,3; 44,3)	3,9 (35,2; 41,6) n.s.	39,8 (36,6; 41,8) n.s.	37,7 (32,4; 42,8) n.s.	37,7 (33,5; 42,6) n.s.	0,298
FAT, kg	32,2 (21,1; 36,6)	28,9 (22,2; 35,5) n.s.	31,9 (25,6; 36,6) n.s.	32,1 (25,6; 35,4) n.s.	33,7 (25,0; 41,5) n.s.	0,286
ATM, kg	41,7 (28,9; 48,2)	39,3 (30,2; 48,3) n.s.	43,4 (34,9; 49,8) n.s.	43,7 (34,8; 48,2) n.s.	45,9 (34,1; 56,5) n.s.	0,302

Abkürzungen: BCM, Body Composition Monitor; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; LTI, Magergewebsindex; FTI, Fettgewebsindex; LTM, Magergewebsmasse; FAT, Lipidmasse; ATM, Fettgewebsmasse.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001, FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

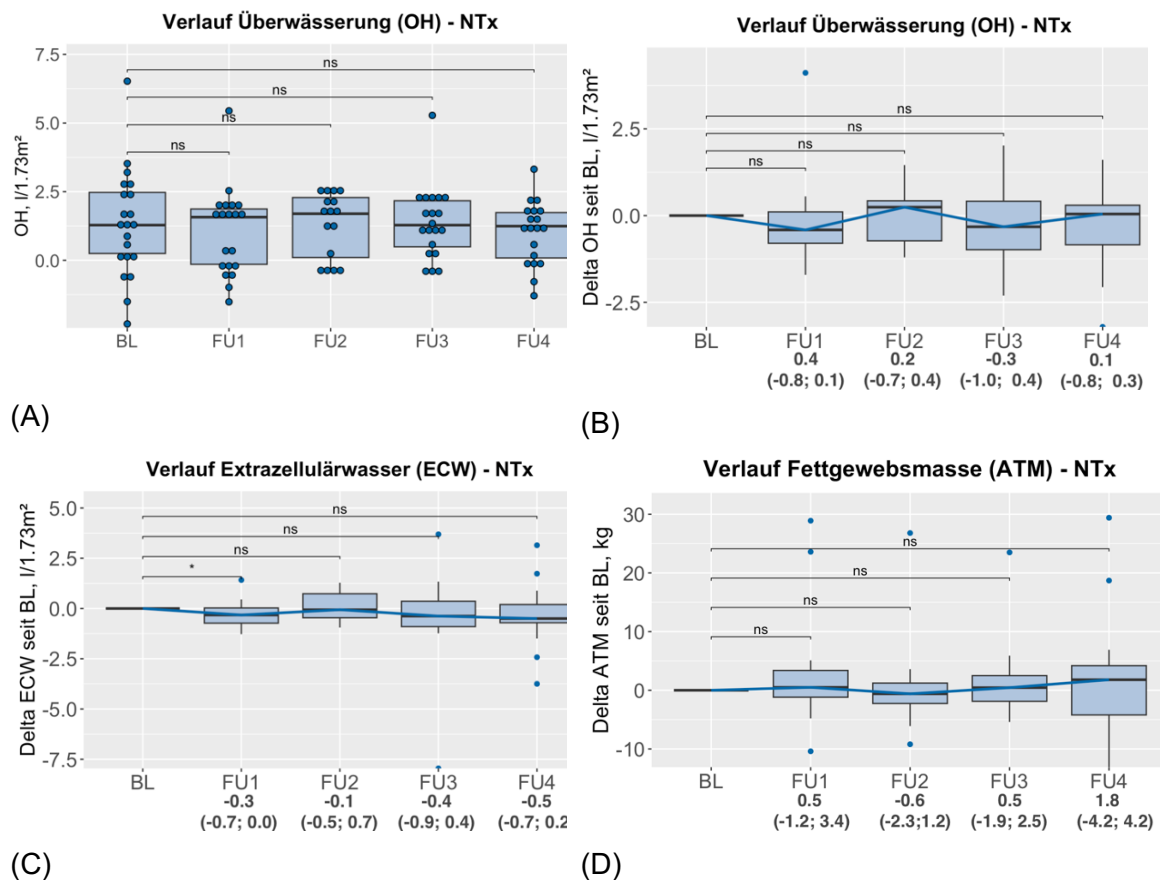


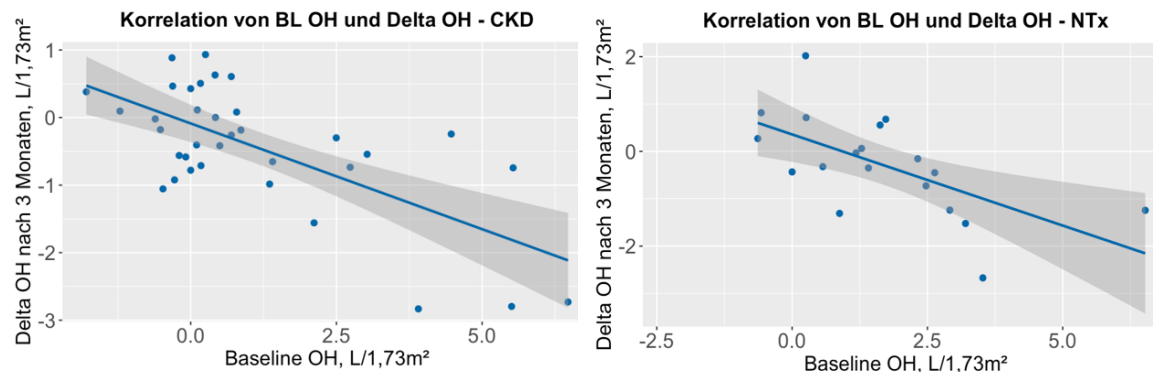
Abb. 3-5: Verlauf der Überwässerung (OH) (A veröffentlicht in [115] + B), des Extrazellulärwassers (ECW) (C) und der Fettgewebssmasse (ATM) (D) in der NTx-Kohorte (n = 22)

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung; ECW, extrazellulär Wasser; ATM, Körperfettmasse.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Absolut- und Delta-Werte seit Tag eins (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest; n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

In beiden Kohorten zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Überwässerung (OH) zu Beginn (BL) und dem Delta-OH nach drei Monaten (Abb. 3 6). Nach sechs Monaten bestand bei den CKD-Patienten nur noch eine schwache Korrelation mit marginaler Signifikanz zwischen der OH zu Beginn (BL) und Delta-OH. In der NTx-Kohorte blieb diese Korrelation auch nach sechs Monaten hoch signifikant (Abb. 3 7). Patienten, die zu Studienbeginn eine höhere Überwässerung aufwiesen, zeigten im Verlauf von sechs Monaten eine stärkere

Reduktion der Überwässerung als Patienten ohne erhöhte Überwässerung zu Studienbeginn.



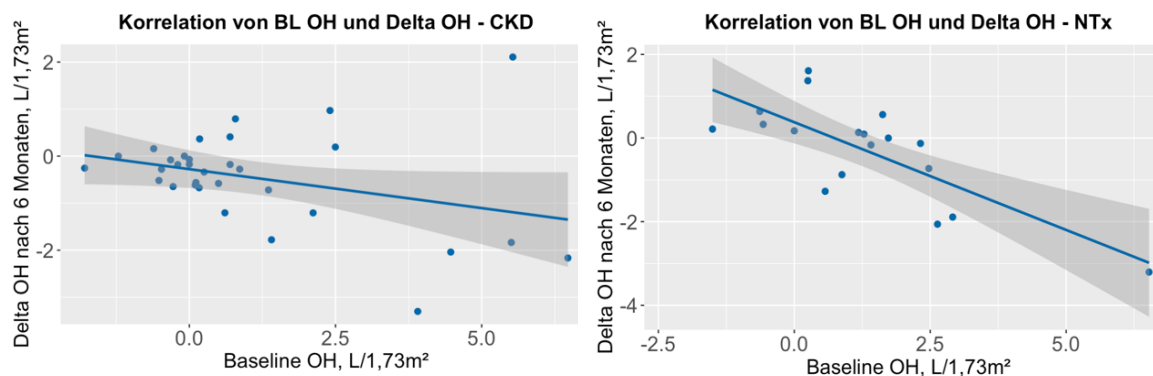
(A) Korrigiertes $r^2 = 0,4334$ $p < 0,0001$

(B) Korrigiertes $r^2 = 0,5495$ $p = 0,0003$

Abb. 3-6: Korrelation zwischen der Überwässerung (OH) zu Studienbeginn (BL) und Delta-OH nach drei Monaten in der CKD-Kohorte (A) und NTx-Kohorte (B)

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p-Wert.



(A) Korrigiertes $r^2 = 0,0808$ $p = 0,0631$

(B) Korrigiertes $r^2 = 0,3513$ $p = 0,0044$

Abb. 3-7: Korrelation zwischen der Überwässerung (OH) zu Studienbeginn (BL) und Delta-OH nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (B, veröffentlicht in [115])

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p-Wert.

3.2.2 Veränderungen des Gewichts im Verlauf

Das Körpergewicht der CKD-Patienten sank initial signifikant vom Ausgangswert (BL) bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt (FU) nach drei Monaten um -0,7 (-1,5; 0,3) kg (Wilcoxon $p = 0,003$; Abb. 3-8) und nach sechs Monaten um -0,8 (-2,4; -0,2) kg (Wilcoxon $p < 0,001$; Abb. 3-8). Die Abnahme des Körpergewichts war jedoch nicht nachhaltig und unterschied sich nach sechs Monaten nicht signifikant von der Baseline (Tab. 3-10).

Tab. 3-10: Verlauf des Gewichts und des Body-Mass-Index in der CKD-Kohorte (n = 42)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
Gewicht, kg	80,6 (72,0; 94,2)	81,0 (71,8; 93,4) **	80,0 (71,5; 92,4) **	80,4 (71,6; 91,6) ***	81,8 (72,8; 93,0) n.s.	0,006
BMI, kg/m ²	27,6 (24,4; 33,6)	27,0 (24,2; 33,6) **	26,4 (24,2; 32,6) **	25,9 (23,7; 31,4) ***	26,2 (23,0; 30,9) n.s.	0,012

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); BMI; Body-Mass-Index.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant, * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$, FT; Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

In der Kohorte der NTx-Patienten zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Gewichts bzw. des Body-Mass-Index (Tab. 3-11 und Abb. 3-8).

Tab. 3-11: Verlauf des Gewichts und des Body-Mass-Index in der NTx-Kohorte (n = 22)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
Gewicht, kg	85,2 (75,6; 90,6)	83,0 (74,8; 89,1) n.s.	88,0 (77,3; 92,5) n.s.	84,7 (75,0; 91,0) n.s.	85,0 (75,3; 91,0) n.s.	0,304
BMI, kg/m ²	27,3 (25,7; 30,4)	26,8 (24,8; 29,1) n.s.	29,0 (25,6; 30,9) n.s.	27,7 (24,4; 29,6) n.s.	27,6 (24,0; 30,2) n.s.	0,593

Abkürzungen: NTx, Nierentransplantation; BMI; Body-Mass-Index; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt).

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant, * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$, FT; Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

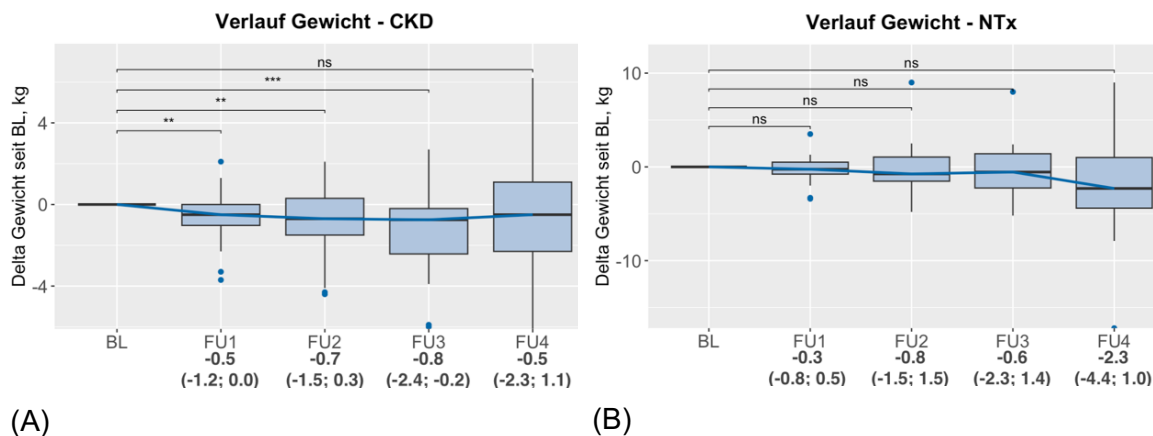


Abb. 3-8: Verlauf des Gewichts in der CKD-Kohorte (n = 42) (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (n = 22) (B)

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Absolut- und Delta-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001.

3.3 Ergebnisse der laborchemischen Charakteristika im Verlauf

3.3.1 Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Verlauf

Die eGFR (CKD-EPI) in der CKD-Kohorte lag zu Beginn (BL) im Median bei 46 (34; 68) ml/min/1,73m². Nach Beginn der Einnahme des SGLT2-Inhibitors sank die eGFR innerhalb einer Woche signifikant um -2 (-6; 0) ml/min/1,73 m² (Wilcoxon p = 0,004) und nach sechs Monaten signifikant um -5 (-9; -1) ml/min/1,73 m² (Wilcoxon p < 0,0001) (Abb. 3-9).

Tab. 3-12: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in der CKD-Kohorte (n = 42)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
eGFR (CKD-EPI), ml/min/1,73m ²	46 (34; 68)	41 (33; 63) **	40 (33; 72) *	37 (29; 65) n.s.	40 (30; 55) ****	0,0001

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD, chronische Nierenkrankheit.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001, FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

In der Kohorte der NTx-Patienten lag die eGFR (MDRD) bei Baseline im Median bei 38,6 (33,5; 67,8) ml/min/1,73 m² und sank signifikant nach einer Woche um -3,0 (-8,5; 0,2) ml/min/1,73 m² (Wilcoxon p = 0,013; Abb. 3-9). Nach drei Monaten sank die eGFR um -3,5 (-6,6; 0,5) ml/min/1,73 m² und blieb im weiteren Verlauf stabil (Tab. 3-8).

Tab. 3-13: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in der NTx-Kohorte (n = 22)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
GFR (MDRD), ml/min/1,73m ²	39 (20; 57)	39 (21; 50) *	36 (20; 51) n.s.	37 (18; 50) *	39 (16; 55) n.s.	0,218

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); GFR, glomeruläre Filtrationsrate; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest; n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001, FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

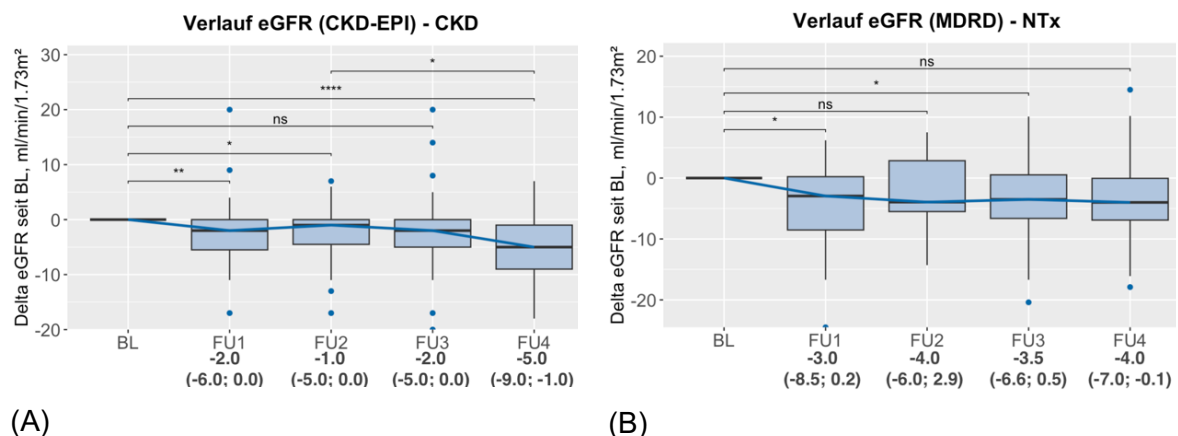


Abb. 3-9: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in der CKD-Kohorte (n = 22) (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (n = 42) (B)

Abkürzungen: eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Absolut- und Delta-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001.

3.3.2 Veränderungen der Renin-Aktivität und der Aldosteron-Konzentration im Verlauf

In der CKD-Kohorte erhöhte sich die Plasma-Renin-Aktivität innerhalb der ersten Woche im Vergleich zum Ausgangswert (BL) um den Faktor 1,2 (0,7; 2,2) (Wilcoxon $p = 0,021$) und nach drei Monaten um den Faktor 1,4 (0,4; 2,7) (Wilcoxon $p = 0,037$) (Abb. 3-10). Nach sechs Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr zum Ausgangswert. Die Serum-Aldosteron-Konzentration zeigte nach sechs Monaten eine Veränderung um den Faktor 1,3 (0,8; 2,1) (Abb. 3-10). Sowohl die P-Renin-Aktivität als auch die S-Aldosteron-Konzentration zeigten über den gesamten Verlauf keinen signifikanten Unterschied (Tab. 3-14).

Tab. 3-14: Verlauf der P-Renin-Aktivität und der S-Aldosteron-Konzentration in der CKD-Kohorte (n = 42)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
P-Renin Aktivität, ng Ang L/mL/h	6,2 (2,5; 11,7)	5,3 (2,56; 13,8) n.s.	6,1 (2,4; 14,3) n.s.	6,4 (2,6; 9,4) n.s.	4,9 (2,8; 10,9) n.s.	0,112
S-Aldosteron, pg/mL	111 (63; 191)	128 (78.; 221) n.s.	163 (71; 220) n.s.	148 (59; 199) n.s.	142 (65; 231) n.s.	0,384

Abkürzungen: P, Plasma; S, Serum; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$, FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

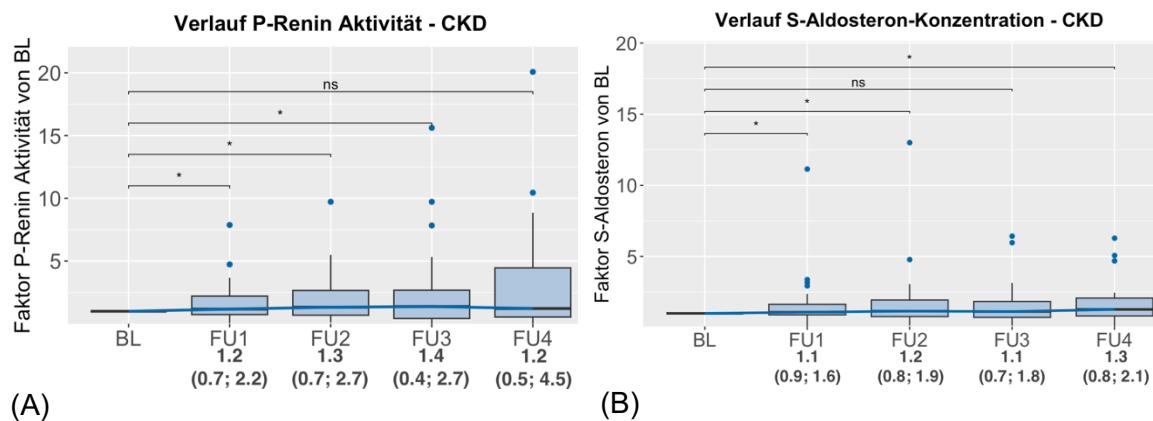


Abb. 3-10: Faktorwerte der P-Renin-Aktivität (A) und der S-Aldosteron-Konzentration (B) in der CKD-Kohorte (n = 42), veröffentlicht in [114]

Abkürzungen: P, Plasma; S, Serum; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Faktor-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest; n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001.

Die P-Renin-Aktivität der NTx-Patienten zeigte bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach drei Monaten keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert (BL) (Abb. 3-11). Nach sechs Monaten stieg die P-Renin-Aktivität um den Faktor 1,1 (1,0; 2,3) (Abb. 3-11), zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der sechs Monate (Tab. 3-15). Die S-Aldosteron-Konzentration stieg direkt nach Beginn der Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor signifikant um den Faktor 1,3 (1,0; 1,6) und nach sechs Monaten um den Faktor 1,4 (1,0; 1,6), vgl. Abb. 3-11.

Tab. 3-15: Verlauf der P-Renin-Aktivität und der S-Aldosteron-Konzentration in der NTx-Kohorte (n = 22)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
P-Renin Aktivität, ng/l	21,0 (5,0; 57,0)	16,0 (6,6; 60,0) n.s.	24,5 (10,3; 24,5) n.s.	26,0 (13,0; 60,0) n.s.	37,0 (15,0; 60,0) n.s.	0,118
S-Aldosteron, pg/mL	156 (132; 211)	190 (149; 271) *	196 (133; 236) *	176 (137; 240) n.s.	218 (149; 264) **	0,129

Abkürzungen: P, Plasma; S, Serum; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); NTx, Nierentransplantation.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001, FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

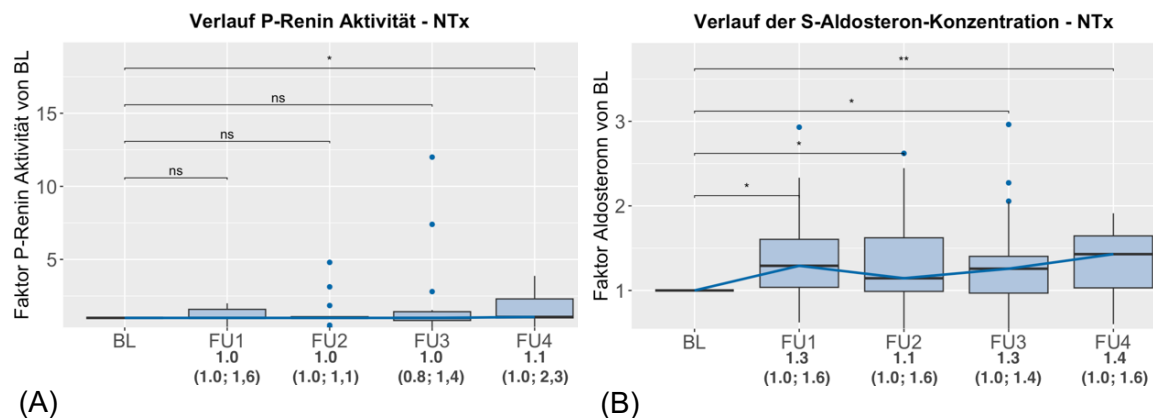


Abb. 3-11: Faktorwerte der P-Renin-Aktivität (A, veröffentlicht in [114]) und der S-Aldosteron-Konzentration (B) in der NTx-Kohorte (n = 22)

Abkürzungen: P, Plasma; S, Serum; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Faktor-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

3.3.3 Veränderungen der NT-pro-BNP-Konzentration im Verlauf

In der CKD-Kohorte sank die NT-pro-BNP-Konzentration signifikant nach einem Monat um -54 (-213; -1) pg/ml ab (Wilcoxon $p = 0,0012$; Abb. 3-12). Bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach drei Monaten stagnierte die Konzentration auf diesem Niveau und stieg nach sechs Monaten annähernd wieder auf den Ausgangswert an. Über den gesamten Verlauf zeigte sich eine signifikante Veränderung (Tab.3-16).

In der NTx-Kohorte sank die NT-pro-BNP-Konzentration nach einer Woche signifikant um -49 (-110; 14) pg/ml. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (BL) (Abb. 3-12 und Tab. 3-16).

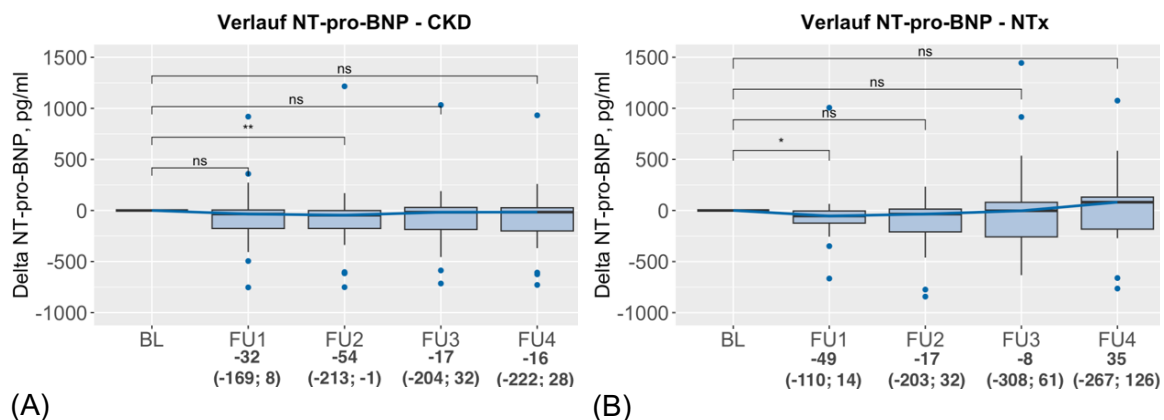
Tab. 3-16: Verlauf der NT-pro-BNP-Konzentration in der CKD- und NTx-Kohorte

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
NT-pro-BNP, pg/ml	CKD - Patienten (n = 42)					
	211 (94; 589)	143 (58; 467) n.s.	184 (62; 356) **	186 (54; 347) n.s.	235 (75; 504) n.s.	0,008
	NTx - Patienten (n = 22)					
	779 (186; 1031)	465 (167; 1185) *	669 (267; 1940) n.s.	566 (231; 1321) n.s.	474 (226; 1376) n.s.	0,769

Abkürzungen: NT-pro-BNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest; n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$, FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

**Abb. 3-12: Verlauf der NT-pro-BNP-Konzentration in der CKD-Kohorte (n = 42) (A veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (n = 22) (B)**

Abkürzungen: NT-pro-BNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Delta-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

In der CKD-Kohorte korrelierte die NT-pro-BNP-Konzentration von Tag eins und die Veränderung der Überwässerung nach sechs Monaten (Delta) nur marginal signifikant (Abb. 3-13). Die Delta NT-pro-BNP-Konzentration nach sechs Monaten korrelierte stark signifikant mit Delta-OH nach sechs Monaten (Abb. 3-14).

In der NTx-Kohorte konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Überwässerung und der NT-pro-BNP-Konzentration festgestellt werden (Abb. 3-13 und 3-14).

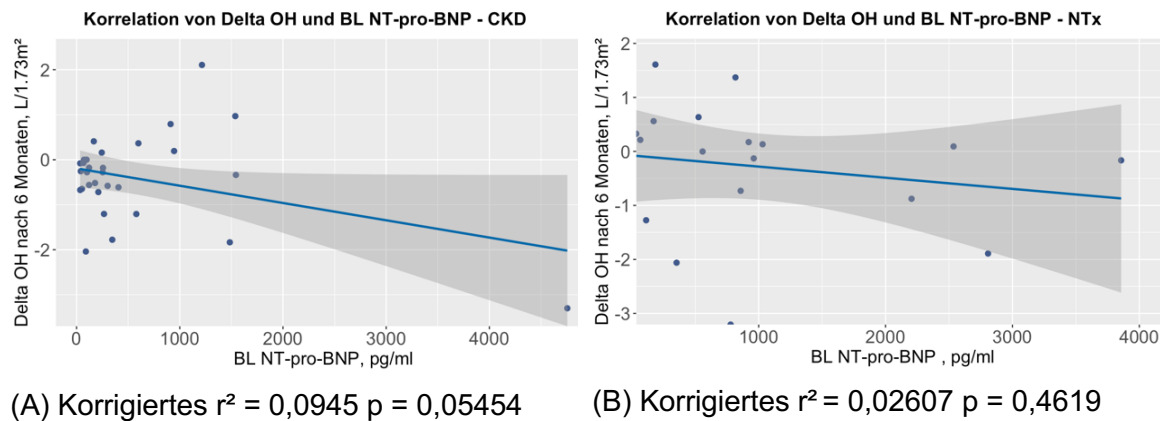


Abb. 3-13: Korrelation zwischen Delta-OH nach sechs Monaten und NT-pro-BNP-Konzentration zu Studienbeginn (BL) in der CKD-Kohorte (A) und der NTx-Kohorte (B)

Abkürzungen: NT-pro-BNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; BL, Baseline (Ausgangswert); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p-Wert.

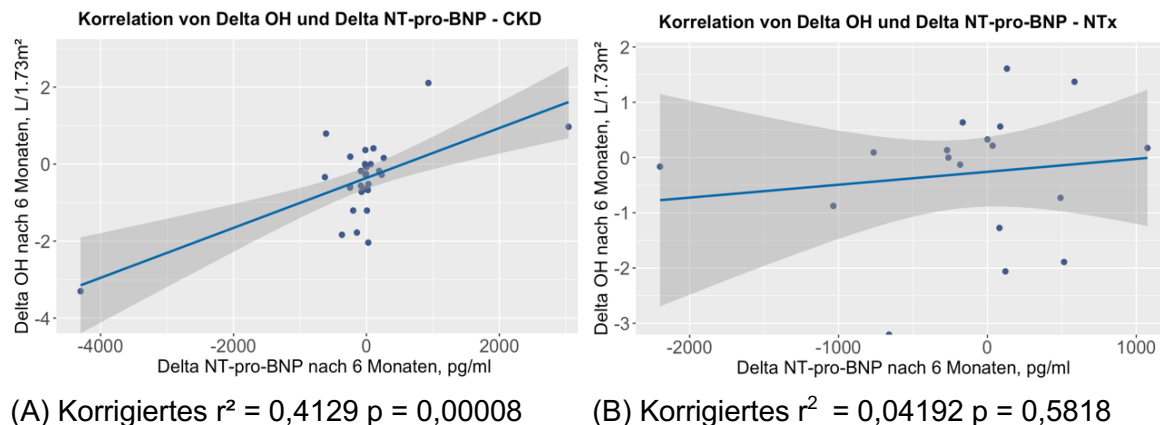


Abb. 3-14: Korrelation zwischen Delta-OH und Delta NT-pro-BNP-Konzentration nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A) und der NTx-Kohorte (B)

Abkürzungen: NT-pro-BNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; BL, Baseline (Ausgangswert); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p-Wert.

3.3.4 Veränderungen der Hämoglobinkonzentration im Verlauf

Die Hämoglobinkonzentration in der Kohorte der CKD-Patienten lag zu Beginn (BL) bei 13,3 (12,4; 13,9) g/dl und stieg im Verlauf bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt (FU) nach sechs Monaten signifikant um 0,5 (0,1; 1,0) g/dl an (Wilcoxon $p = 0,005$) (Abb. 3-15). Der gesamte Beobachtungszeitraum von sechs Monaten zeigte eine signifikante Veränderung der Hb-Konzentration (Tab. 3-17).

In der NTx-Kohorte zeigte sich nach sechs Monaten eine marginal signifikante Erhöhung um 0,4 (-0,2; 1,0) g/dl im Vergleich zum Ausgangswert (BL) (Wilcoxon $p = 0,058$; Abb. 3-15). Eine signifikante Veränderung im gesamten Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 3-17).

Tab. 3-17: Verlauf der Hämoglobinkonzentration in der CKD- und NTx-Kohorte

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
Hb, g/dl	CKD - Patienten (n = 42)					
	13,3 (12,4; 13,9)	13,2 (12,3; 13,8) n.s.	13,2 (12,1; 13,9) n.s.	13,4 (12,7; 15,0) ***	13,4 (12,3; 14,3) **	< 0,0001
	NTx - Patienten (n = 22)					
	12,3 (10,8; 13,5)	12,8 (11,3; 14,0) n.s.	11,8 (11,1; 13,2) n.s.	12,1 (11,7; 13,8) n.s.	13,1 (11,7; 14,4) n.s.	0,119

Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation. Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$, FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

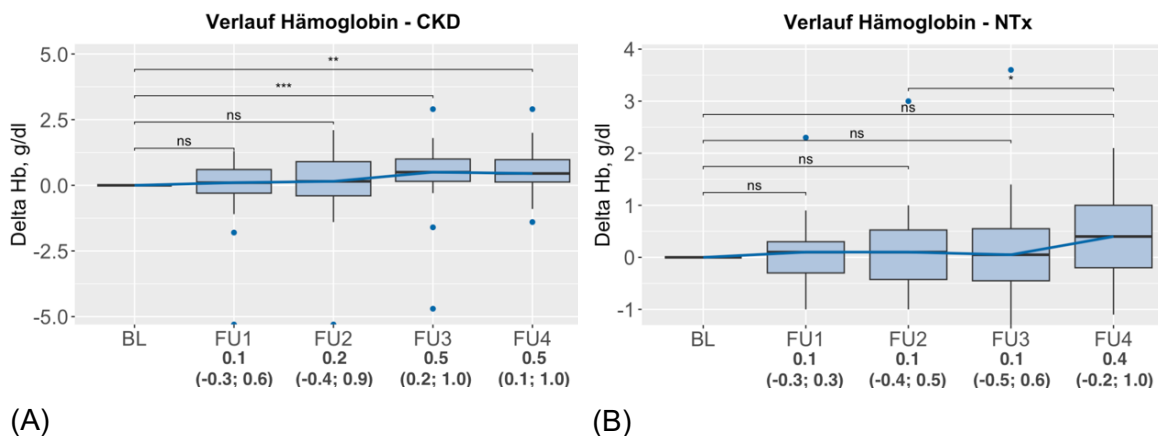


Abb. 3-15: Verlauf der Hämoglobinkonzentration in der CKD-Kohorte (n = 42) (A) und NTx-Kohorte (n = 22) (B)

Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation. Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Delta-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

3.3.5 Verlauf der Glukosurie

In der Kohorte der CKD-Patienten stieg die Glukosurie signifikant im Median von 0,2 (0,1; 0,4) g/gKrea auf 10,3 (4,9; 19,9) g/gKrea (Wilcoxon: $p \leq 0,0001$) nach einer Woche an und blieb bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt (FU) nach sechs Monaten stabil in diesem erhöhten Bereich (Tab. 3-18). Der Mittelwert im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten lag bei 14,0 (9,6; 19,3) g/gKrea. In der Subgruppe der Diabetespatienten lag die Glukosurie im Mittel aller Nachbeobachtungszeitpunkte (FU) bei 16,8 (12,7; 24,7) g/gKrea.

In der Kohorte der NTx-Patienten stieg die Glukosurie im Median signifikant von 0,1 (0,1; 0,6) g/gKrea auf 10,0 (3,4; 23,7) g/gKrea nach einer Woche an (Wilcoxon $p \leq 0,00019$) (Tab. 3-18). Zwischen dem ersten und dem zweiten Nachbeobachtungszeitpunkt sank die Glukosurie auf 5,0 (2,6; 22,3) g/gKrea ab, stieg im weiteren Verlauf bis zum vierten Nachbeobachtungszeitpunkt erneut auf 11,1 (6,0; 24,48) g/gKrea an (Tab. 3-18). Der Mittelwert aller Nachbeobachtungszeitpunkte im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten lag bei 16,8 (2,9; 26,9) g/gKrea. In der NTx-Kohorte zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Nüchtern-Blutglukose und des HbA1c im Verlauf.

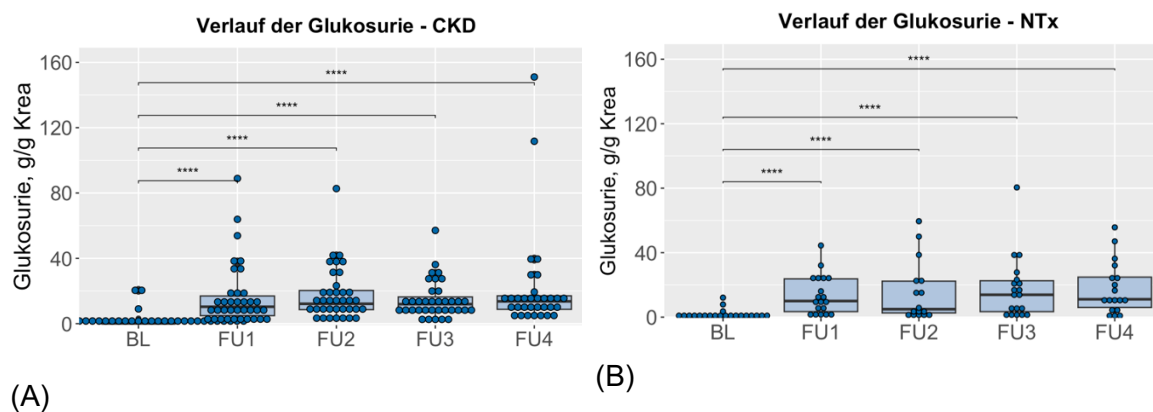
Tab. 3-18: Verlauf der Glukosurie in der CKD- und NTx-Kohorte

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
U-Glukose, g/gKrea	CKD - Patienten (n = 42)					
	0,2 (0,1; 0,4)	10,3 (4,9; 19,9) ****	12,2 (8,6; 20,3) ****	12,0 (7,1; 16,4) ****	13,7 (8,8; 17,0) ****	<0,0001
	NTx - Patienten (n = 22)					
	0,1 (0,1; 0,6)	10,0 (3,4; 23,7) ****	5,0 (2,6; 22,3) ****	13,9 (3,4; 22,6) ****	11,1 (6,0; 24,8) ****	0,0003

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; U, Urin; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt).

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$; FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

**Abb. 3-16: Verlauf der Glukosurie in der CKD-Kohorte (n = 42) (A, veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (n = 22) (B, veröffentlicht in [115])**

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt).

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Absolut-Werte; Wilcoxon-Rangsummentest; n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

Der Mittelwert der Glukosurie über alle Nachbeobachtungszeitpunkte korrelierte in beiden Kohorten signifikant mit der eGFR (Abb. 3-17). Patienten mit einer höheren eGFR zu Studienbeginn zeigten eine höhere Konzentration der Glukosurie, während bei niedriger eGFR zu Studienbeginn auch die Konzentration der Glukosurie niedriger war.

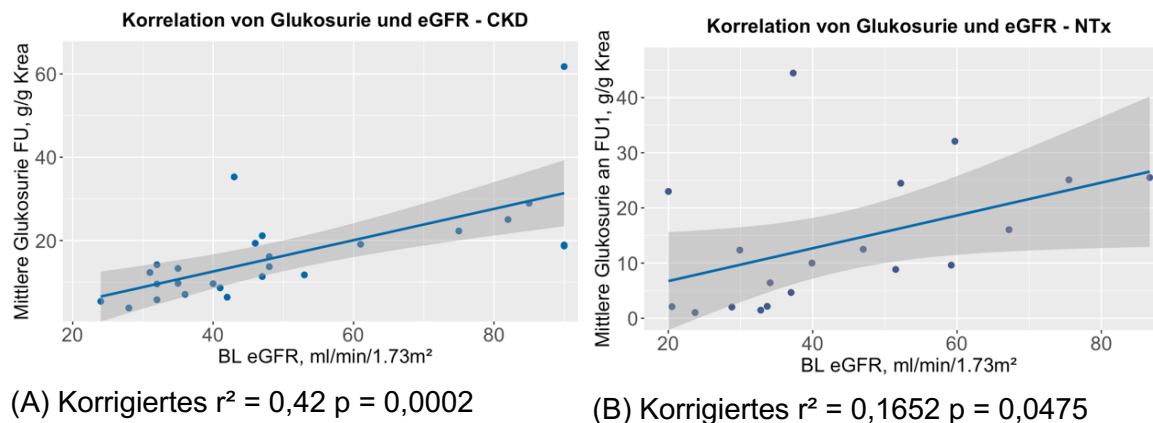
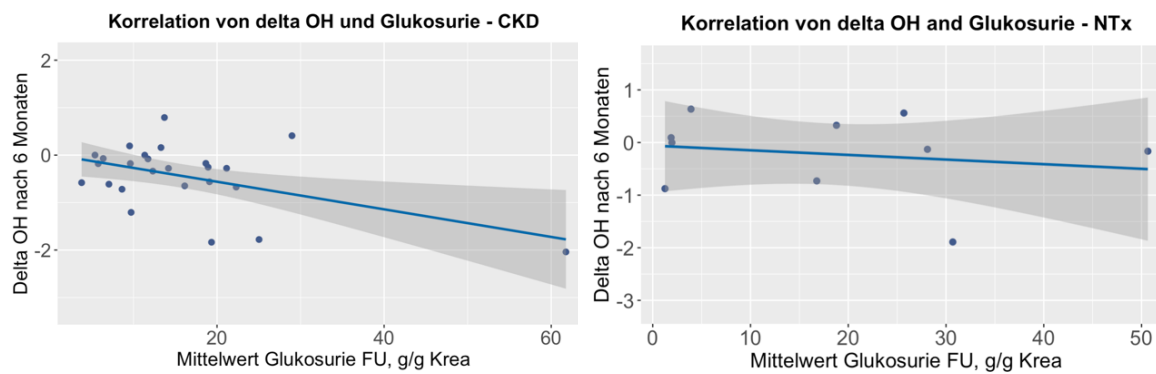


Abb. 3-17: Korrelation zwischen dem Mittelwert der Glukosurie und eGFR zu Studienbeginn (BL) in der CKD-Kohorte (A, veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (B, veröffentlicht in [115])

Abkürzungen: eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; BL, Baseline (Ausgangswert); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p-Wert.

In der Kohorte der CKD-Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Delta-OH nach sechs Monaten und dem Mittelwert der Glukosurie über den gesamten Verlauf. In der Kohorte der NTx-Patienten zeigte sich diesbezüglich keine signifikante Korrelation (Abb. 3-18).



(A) Korrigiertes $r^2 = 0,2137$ $p = 0,01159$

(B) Korrigiertes $r^2 = 0,08552$ $p = 0,6043$

Abb. 3-18: Korrelation zwischen dem Mittelwert der Glukosurie und Delta-OH nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A veröffentlicht in [114]) und der NTx-Kohorte (B)

Abkürzungen: eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; BL, Baseline (Ausgangswert); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; OH, Überwässerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p-Wert.

In beiden Kohorten zeigte sich über den gesamten Studienverlauf kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Glukosurie und der Veränderung der Natriurese oder der Albuminurie.

3.3.6 Verlauf der Albuminurie

Die Albuminausscheidung im Urin in der Kohorte der CKD-Patienten lag zu Studienbeginn (BL) im Median bei 1881 mg/g Krea (Tab. 3-19). Nach Therapiebeginn mit einem SGLT2-Inhibitor sank diese bereits nach einer Woche im Median um -352 (-616; 58) mg/g Krea ab (Wilcoxon $p = 0,039$) (Abb. 3-19). Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Albuminurie um -680 (-1225; 32) mg/g Krea (Wilcoxon $p = 0,0006$) (Abb. 3-19 und Tab. 3-19).

Zu Studienbeginn (BL) zeigte sich in der Kohorte der NTx-Patienten eine Albuminurie von 50 (22; 145) mg/g Krea (Tab. 3-19). Diese sank bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten um -9 (-39; 9) mg/g Krea ab, zeigte jedoch weder einen signifikanten Unterschied zwischen dem Ausgangswert und den Nachbeobachtungszeitpunkten noch im gesamten Verlauf der Nachbeobachtungszeit (Tab. 3-19, Abb. 3-19).

Tab. 3-19: Verlauf der Albuminurie in der CKD-und NTx-Kohorte

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
U-Albumin, mg/g Krea	CKD - Patienten (n = 42)					
	1881 (479; 3788)	1566 (524; 3196) *	1343 (331; 2388) *	1086 (326; 2668) **	954 (291; 2400) ***	0,039
	NTx - Patienten (n = 22)					
	50 (22; 145)	56 (24; 216) n.s.	42 (24; 135) n.s.	46 (30; 54) n.s.	33 (21; 97) n.s.	0,610

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt).

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$; FT, Friedman-Test (p-Wert).

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

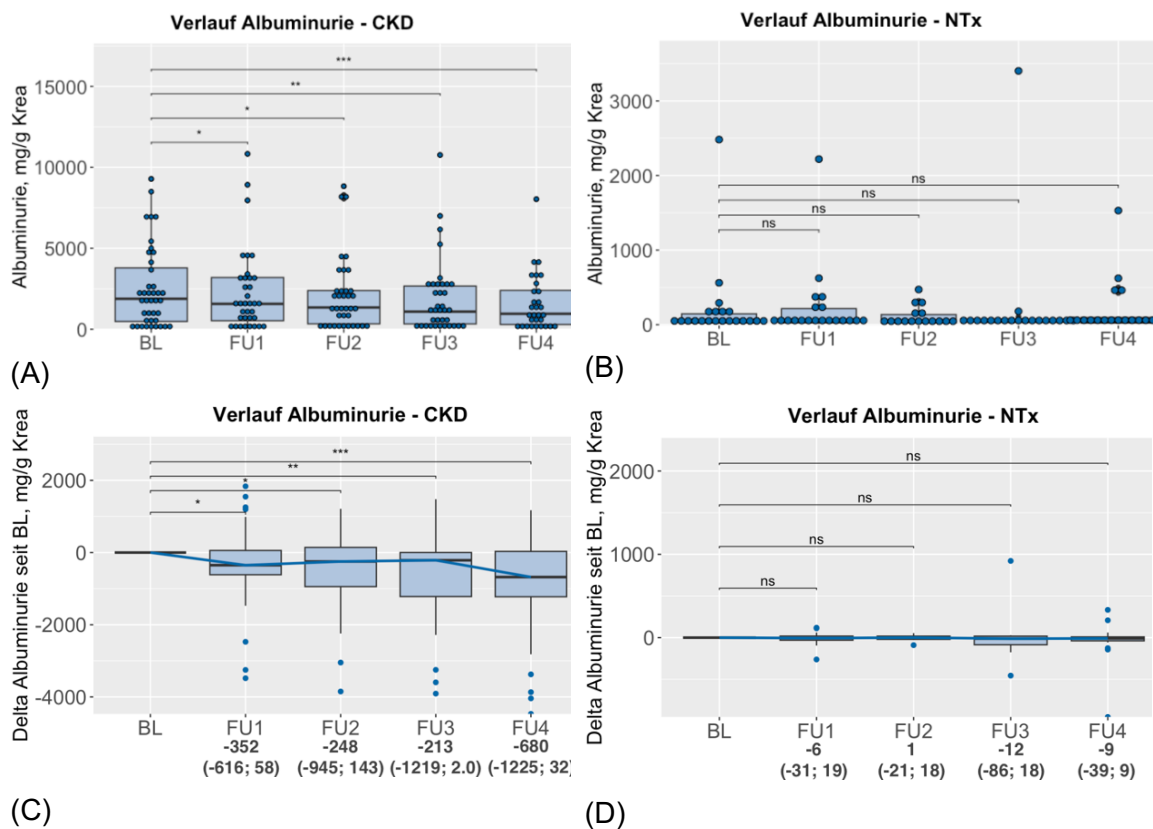


Abb. 3-19: Verlauf der Albuminurie in der CKD-Kohorte (n = 42) (A + C veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (n = 22) (B + D)

Abkürzungen: BL, Baseline; FU (Ausgangswert), Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Absolut- und Delta-Werte Median (Interquartilsbereich); Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001; Friedmann-Test, p-Wert.

In der Kohorte der CKD-Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Delta-OH nach sechs Monaten und Delta Albuminurie nach sechs Monaten (Abb. 3-20). Zwischen Delta-OH nach sechs Monaten und dem Ausgangswert (BL) der Albuminurie zeigte sich keine signifikante Korrelation.

In der NTx-Kohorte wurde keine signifikante Korrelation zwischen Delta-OH und Delta Albuminurie nach sechs Monaten nachgewiesen (Abb. 3-20).

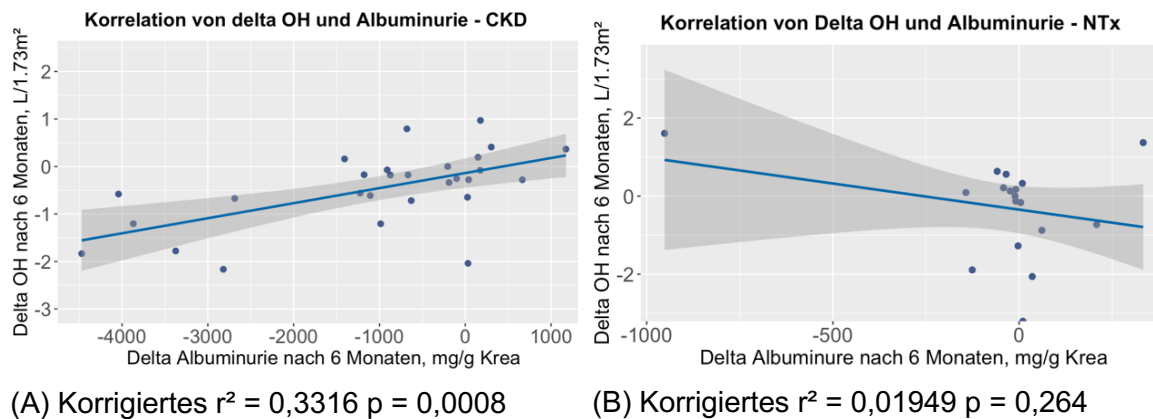
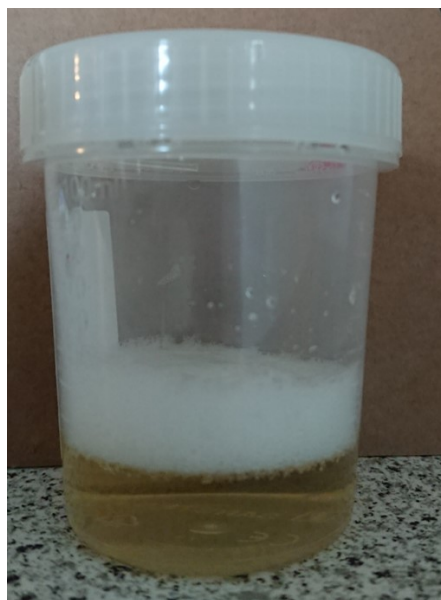


Abb. 3-20: Korrelation zwischen Delta-OH und Delta Albumin nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte (A veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (B)

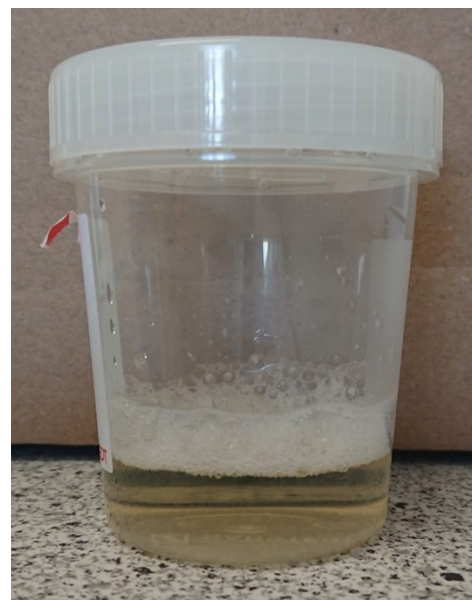
Abkürzungen: OH, Überwässerung; CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p-Wert.

Die folgende Abb. 3-21 zeigt eine Spontanurinprobe eines Patienten aus der CKD-Kohorte eine Woche vor und eine Woche nach Beginn der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor. Bereits nach einer Woche ist eine deutlich verringerte Schaumbildung erkennbar.



(A)



(B)

Abb. 3-21: Schaumbildung im Spontanurin eines CKD-Patienten eine Woche vor Beginn (A) und eine Woche nach Beginn (B) mit einem SGLT2-Inhibitor

3.3.7 Verlauf der Natriurese und Kaliurese

Die U-Natrium-Ausscheidung in der Kohorte der CKD-Patienten lag zu Studienbeginn im Median bei 164,1 (112,5; 206,7) mmol/gKrea und sank innerhalb eines Monats leicht ab, wobei kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert festgestellt werden konnte (Tab. 3-20 und Abb.3-22). Bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten stieg die U-Natrium-Ausscheidung wieder ungefähr auf den Ausgangswert an (Tab. 3-20).

Tab. 3-20: Verlauf der Natriurese und Kaliurese in der CKD-Kohorte (n = 42)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
U-Natrium ⁺ , mmol/gKrea	164,1 (112,5; 206,7)	156,3 (105,9; 235,9) n.s.	133,9 (107,6; 176,3) n.s.	149,3 (117,9; 231,8) n.s.	160,0 (111,6; 202,2) n.s.	0,378
U-Kalium ⁺ , mmol/gKrea	55,0 (43,5; 75,0)	48,3 (38,6; 73,4) n.s.	62,3 (38,1; 77,4) n.s.	60,0 (45,5; 76,3) n.s.	57,9 (38,6; 93,0) n.s.	0,589

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); U, Urin; CKD, chronische Nierenkrankheit.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001, ****p ≤ 0,0001, Friedman-Test; p-Wert.

In der NTx-Kohorte sank unmittelbar nach dem Beginn der Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor die U-Natrium-Ausscheidung innerhalb einer Woche signifikant um -72,2 (-104,5; 64,9) mmol/gKrea ab (Tab. 3-21). Diese blieb im weiteren Verlauf stabil und zeigte keine weiteren signifikanten Veränderungen.

Die U-Kalium-Ausscheidung zeigte in beiden Kohorten im gesamten Verlauf und zwischen den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten (FU) keine signifikanten Veränderungen (Tab. 3-20 und 3-21).

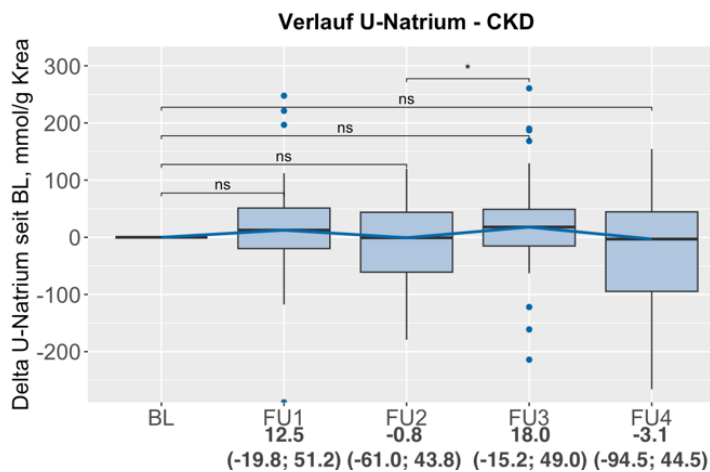
Tab. 3-21: Verlauf der Natriurese und Kaliurese in der NTx-Kohorte (n = 22)

Parameter	BL	FU 1	FU2	FU3	FU4	FT
U-Natrium, mmol/gKrea	207,7 (132,4; 227,1)	133,4 (95,8; 174,8) **	146,4 (91,3; 237,8) n.s.	153,3 (120,6; 190,9) n.s.	140,0 (90,3; 234,7) n.s.	0,073
U-Kalium, mmol/gKrea	38,2 (29,9; 53,0)	37,0 (29,9; 41,2) n.s.	38,6 (29,8; 41,2) n.s.	38,2 (25,0; 49,5) n.s.	39,7 (30,1; 45,2) n.s.	0,410

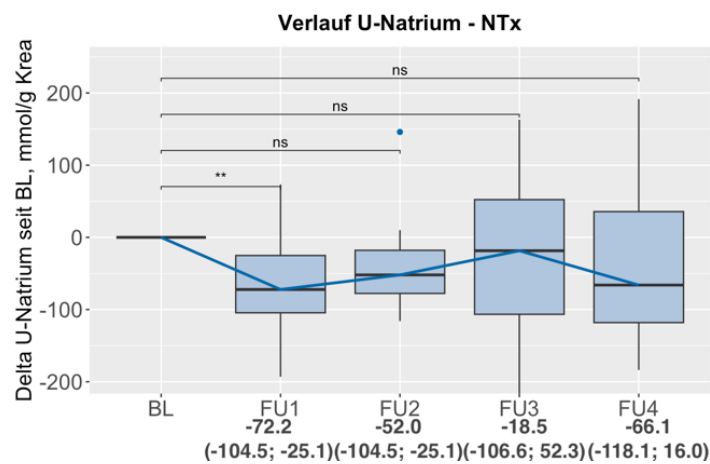
Abkürzungen BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); U, Urin; CKD, chronische Nierenkrankheit.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest; n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$, FT; Friedman-Test

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.



A)



B)

Abb. 3-22: Verlauf der U-Natrium-Konzentration in der CKD-Kohorte (n = 42) (A, veröffentlicht in [114]) und NTx-Kohorte (n = 22) (B)

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); U, Urin; CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Konturlinie, Delta-Werte seit Studienbeginn (BL), Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$, Friedman-Test; p-Wert.

3.4 Quantifizierung der Proteasurie in der CKD-Kohorte

Zur Quantifizierung der Proteasurie in der CKD-Kohorte wurde die Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität aus den Spontanurinproben vom Ausgangswert zu Studienbeginn, nach drei Monaten und nach sechs Monaten mithilfe des fluorogenen FTGRKR-Amino-4-Methylcumarin-Substrats gemessen. Für die Auswertung wurden die Messwerte der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität auf die Kreatinin-Konzentration im Urin normiert. In der Kohorte der CKD-Patienten standen insgesamt $n = 36$ (100 %) Spontanurinproben für die Messung zur Verfügung. Bei $n = 30$ (83 %) Patienten konnte zu Studienbeginn (BL) eine Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität im Spontanurin nachgewiesen werden. Bei $n = 6$ (17 %) konnte keine Aktivität der Aprotinin-sensitiven Protease nachgewiesen werden.

3.4.1 Verlauf der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin

Die Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität der CKD-Patienten lag zu Studienbeginn (BL) im Median bei 4,1 (1,1; 356,0) RU/Krea (Tab. 3-22). Nach drei Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (BL) (Wilcoxon $p = 0,019$; Tab. 3-22). Nach der Beobachtungszeit von sechs Monaten war jedoch kein signifikanter Unterschied mehr zum Ausgangswert (BL) feststellbar (Wilcoxon $p = 0,52$; Tab. 3-22). Insgesamt zeigten die Veränderungen der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin einen signifikanten Unterschied über den gesamten Beobachtungszeitraum (Friedman-Test $p = 0,0126$, Tab. 3-22). Aus der Verteilung des Histogramms (vgl. Abb. 3-23) kann man entnehmen, dass bei den Patienten, die zu Studienbeginn (BL) besonders hohe Werte der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin hatten (> 100 RU/Krea), diese nach sechs Monaten auf unter 100 RU/Krea abgesunken sind (Abb. 3-24).

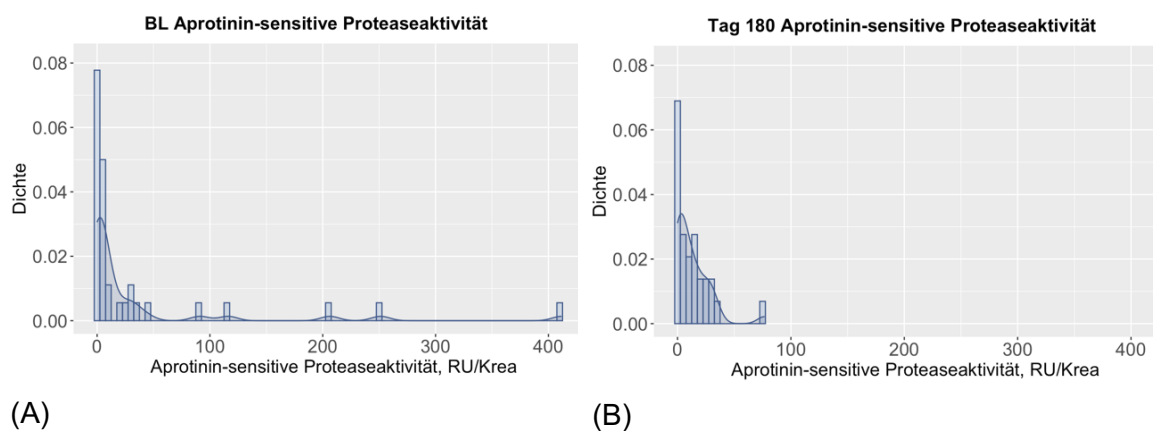
Tab. 3-22. Verlauf der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin der CKD-Kohorte (n = 36)

Parameter	BL	FU 3 (Tag 90)	FU 4 (Tag 180)	FT
Aprotinin- sensitive Protease-aktivität, RU/Krea	4,1 (1,1; 356,0)	12,2 (8,8; 38,6) *	7,7 (1,5; 20,0) n.s.	0,013

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); RU/Krea, relativ unit/Kreatinin.

Angaben: stetige nichtparametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$; FT, Friedman Test.

Signifikante Unterschiede wurden **fett** geschrieben.

**Abb. 3-23: Histogramm Wahrscheinlichkeitsdichte der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin zu Studienbeginn (BL) (A) und Tag 180 (B), veröffentlicht in [114]**

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); RU/Krea, relativ unit/Kreatinin.

Angaben: Wahrscheinlichkeitsdichte

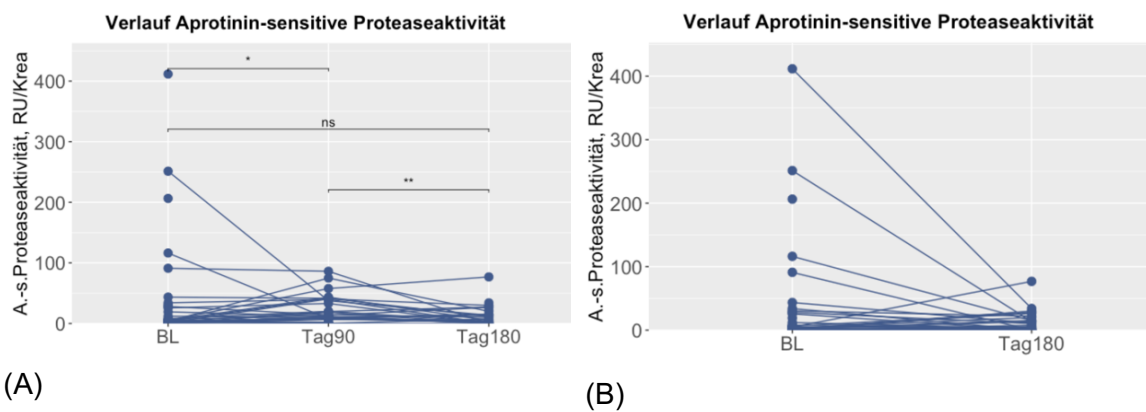


Abb. 3-24: Verlauf der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin über alle Nachbeobachtungszeitpunkte (A) und vom Ausgangswert (BL) zu Tag 180 (B, veröffentlicht in [114])

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); A.s., Aprotinin-sensitive; RU/Krea, relativ unit/Kreatinin.

Angaben: Absolutwerte, Verbindungslinie; Wilcoxon-Rangsummentest, n.s., nicht signifikant; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

3.4.2 Zusammenhang zwischen der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität, der Albuminurie und der Überwässerung (OH)

Patienten mit und ohne Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität im Urin unterschieden sich signifikant in der Konzentration der Albuminurie zu Beginn der Studie. Die Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität im Urin zu Studienbeginn (BL) korrelierte positiv mit der Albuminurie zu Studienbeginn (BL) (Abb. 3-25).

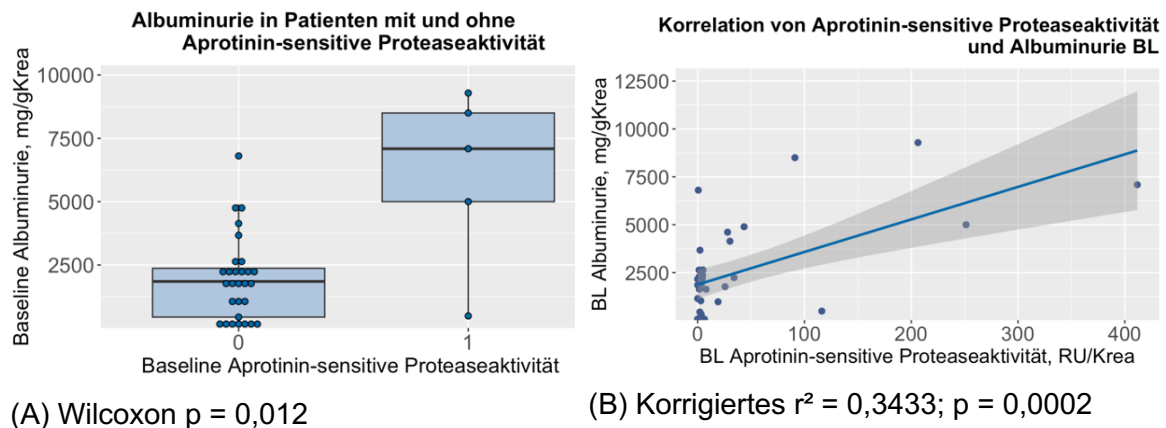


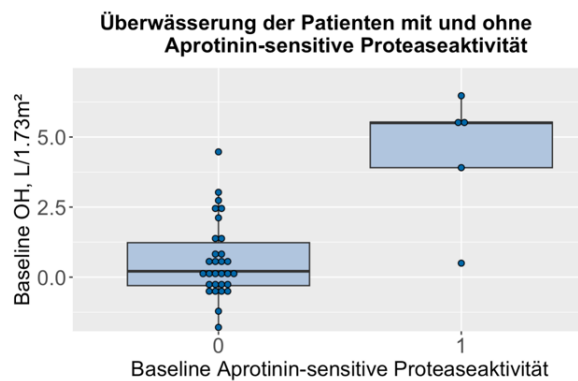
Abb. 3-25: Albuminurie der Patienten mit ($n = 30$) und ohne ($n = 6$) Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität zu Studienbeginn (BL) (A) und Korrelation zwischen Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität und Albuminurie zu Studienbeginn (BL) (B, veröffentlicht in [114])

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); RU/Krea, relativ unit/Kreatinin.

Angaben: (A) Box-Whiskers-Plot, Absolutwerte, Wilcoxon-Rangsummentest, p -Wert; Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität ≤ 50 RU/Krea = 0, > 50 RU/Krea = 1.

(B) Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p -Wert.

Patienten mit und ohne Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität im Urin unterschieden sich signifikant in der Menge der OH zu Beginn der Studie (BL) (Abb. 3-26).



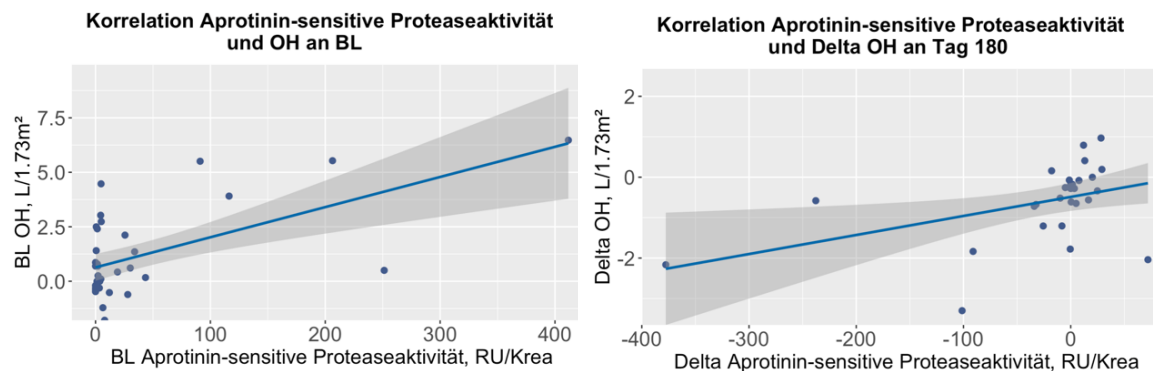
(A) Wilcoxon $p = 0,004$

Abb. 3-26: Überwässerung (OH) bei Patienten mit ($n = 30$) und ohne ($n = 6$) Aprotinin-sensitiver Protease-aktivität im Urin zu Studienbeginn (BL)

Abkürzungen: OH, Überwässerung; RU/Krea, relativ unit/Kreatinin.

Angaben: Box-Whiskers-Plot, Absolutwerte OH, Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität ≤ 50 RU/Krea = 0, > 50 RU/Krea = 1; Wilcoxon-Rangsummentest, p -Wert.

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin und dem Ausgangswert (BL) der OH (Abb. 3-27). Eine positive Korrelation fand sich außerdem zwischen Delta Aprotinin-sensitiver Proteaseaktivität nach sechs Monaten und Delta-OH nach sechs Monaten (Abb. 3-27).



(A) Korrigiertes $r^2 = 0,333$; $p = 0,0002$

(B) Korrigiertes $r^2 = 0,1666$; $p = 0,018$

Abb. 3-27: Korrelation zwischen Aprotinin-sensitiver Proteaseaktivität und der OH zu Studienbeginn (BL) (A) und Delta-OH nach sechs Monaten (B), veröffentlicht in [114]

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); OH, Überwässerung; RU/Krea, relativ unit/Kreatinin. Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten r^2 und p -Wert.

3.5 Korrelation der Überwässerung mit laborchemischen Parametern sowie demographischen und klinischen Charakteristika

Die Veränderung der Überwässerung (Delta-OH) nach sechs Monaten in der CKD-Kohorte korrelierte negativ mit dem Ausgangswert der Überwässerung (BL OH), positiv mit Delta Albumin nach sechs Monaten, negativ mit der mittleren Glukosekonzentration im Urin über alle Nachbeobachtungszeitpunkte (FU) und negativ mit dem Ausgangswert der NT-pro-BNP-Konzentration sowie positiv mit der NT-proBNP-Konzentration nach sechs Monaten. Zudem zeigte sich eine positive Korrelation mit der Veränderung der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin nach sechs Monaten (Tab. 3-23).

In der NTx-Kohorte zeigte einzig die OH zu Studienbeginn (BL) eine negative Korrelation mit Delta-OH nach sechs Monaten (Tab. 3-23).

In beiden Kohorten zeigte sich keine Korrelation zwischen Delta-OH nach sechs Monaten und dem Ausgangswert der eGFR, Delta eGFR (Tag 180), Delta Hb (Tag 180), Delta U-Natrium (Tag 180) und dem systolischen Blutdruck.

3.5.1 Zusammenfassung univariate Korrelation der Überwässerung

Die folgende Tabelle 3-23 gibt einen Überblick über die Korrelationen zwischen der Veränderung der Überwässerung nach sechs Monaten (Delta-OH Tag 180) und ausgewählten laborchemischen Parametern sowie demographischen und klinischen Charakteristika.

Tab. 3-23: Univariate Korrelationen der Überwässerung (OH) nach sechs Monaten, modifiziert nach [114]

Parameter	Delta-OH l/1,73m ² (Tag 180) CKD	Delta-OH l/1,73m ² (Tag 180) NTx
Alter, Jahre	n.s.	n.s.
Geschlecht m / w	n.s. / n.s.	n.s. / n.s.
BL OH, L/1,73m ²	β (Estimate) = - 0,16556 Korrigiertes r^2 = 0,08077 p = 0,0631	β (Estimate) = - 0,5152 Korrigiertes r^2 = 0,5495 p = 0,0003
BL eGFR (CKD-EPI), ml/min/1,73m ²	n.s.	n.s.

Delta eGFR (CKD-EPI) Tag 180, ml/min/1,73m ²	n.s.	n.s.
BL U-Albumin, mg/g Krea	n.s.	n.s.
Delta U-Albumin Tag 180, mg/g Krea	β (Estimate) = 0,00032 Korrigiertes r^2 = 0,3316 p = 0,0008	n.s.
Glukosurie (Mittelwert über alle FU), g/gKrea	β (Estimate) = - 0,02908 Korrigiertes r^2 = 0,2137 p = 0,01159	n.s.
P-Renin Aktivität, ng Ang I/mL/h	n.s.	n.s.
S-Aldosteron Konzentration, pg/ml	n.s.	n.s.
BL NT Pro BNP, pg/ml	β (Estimate) = - 0,0003842 Korrigiertes r^2 = 0,0945 p = 0,05454	n.s.
Delta NT-pro-BNP Tag 180, pg/ml	β (Estimate) = 0,61915 Korrigiertes r^2 = 0,4129 p = 0,00008	n.s.
U-Natrium ⁺ , mmol/gKrea	n.s.	n.s.
Delta Hämoglobin Tag 180, g/dl	n.s.	n.s.
RR systolisch, mmHg	n.s.	n.s.
RR diastolisch, mmHg	n.s.	n.s.
Delta Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität Tag 180, RU/Krea	Std. β (Estimate) = 0,004710 Korrigiertes r^2 = 0,1666 p = 0,01783	-

Abkürzungen: BL, Baseline (Ausgangswert); OH, Überwässerung; CKD, chronische Nierenkrankheit; NTx, Nierentransplantation; m, männlich; w, weiblich; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; U, Urin; FU, Follow-up (Nachbeobachtungszeitpunkt); P, Plasma; S, Serum; NT Pro BNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; RR, Blutdruck; RU/Krea, relativ unit/Kreatinin
Angaben: r^2 , Bestimmtheitsmaß des Pearson-Korrelationskoeffizienten; Std. β , standardisierter Schätzer, p-Wert.

3.5.2 Multivariate Korrelation des Volumenstatus

Wie in Abschnitt 2.5.2 erläutert, wurde in der CKD-Kohorte für die Zielgröße Delta-OH (Überwässerung) nach sechs Monaten ein multivariates Modell erstellt. Dabei wurden alle univariaten Korrelationen aus der CKD-Kohorte (vgl.

Tab. 3-23) in das Modell aufgenommen. Im ersten Schritt ging der Ausgangswert der OH (BL) in das Modell ein, zeigte jedoch mit einem p-Wert von 0,1203 keine statistische Signifikanz.

Im nächsten Schritt wurden Delta-U-Albumin (Tag 180) und der Mittelwert der Glukosurie über alle Nachbeobachtungstermine in das finale Modell hinzugefügt. Diese Parameter erwiesen sich als signifikante unabhängige Determinanten für die Veränderung der Überwässerung (Delta-OH) nach sechs Monaten.

Der Ausgangswert von NT-pro-BNP und Delta NT-pro-BNP (Tag 180), sowie Delta Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität (Tag 180), wurden nicht in das finale Modell mit schrittweiser Anpassung aufgenommen.

Tab. 3-24: Multivariates Modell mit schrittweiser Anpassung für Delta-OH Tag 180, modifiziert nach [114]

Zielgröße Delta-OH Tag 180 L/1,73 m² (korrigiertes r² = 0,5278; p = 0,0006; n = 22)

Variable	β (Estimate)	SE (std. Error)	p-Wert	Inkr. r ²	Restabweichung (Residual Deviance)	ACI (Akaike- Informations- kriterium)
Y-Achsenabschnitt (Intercept)	0,1982	0,1964	0,3255		10,7981	-15,3908
BL OH, l/1,73m ²	- 0,1300	0,0799	0,1203	0,3992	6,4873	-25,1098
Delta U-Albumin Tag 180, mg/g Krea	0,0002	0,0001	0,0192	0,0827	5,5939	-26,5178
U-Glukose (Mittelwert), g/gKrea	- 0,0229	0,0101	0,0353	0,1102	4,4031	-30,0231

Abkürzungen: Delta, Delta-Wert nach sechs Monaten zur Baseline; BL (Ausgangswert), Baseline; OH, Überwässerung; U, Urin; β , standardisierter Schätzer; SE, Standardfehler; Inkr. r² inkrementales / ansteigendes r².

4 Diskussion

4.1 Der Einfluss von SGLT2-Inhibitoren auf die Überwässerung und Körperzusammensetzung

Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie war die Untersuchung der Effekte von SGLT2-Inhibitoren auf den Volumenstatus und die Körperzusammensetzung bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) und nach Nierentransplantation (NTx) mit Hilfe der Bioimpedanzspektroskopie. Die Ergebnisse zeigten signifikante Veränderungen insbesondere in Bezug auf die Überwässerung (OH) und die Proteinurie bzw. Proteasurie, die das therapeutische Potenzial von SGLT2-Inhibitoren bei der Verlangsamung der Progression der CKD unterstreichen.

Ein erhöhtes extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen ist ein bekannter Risikofaktor bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Nierenkrankheit und wurde mit dem Fortschreiten der CKD, dem Übergang zum terminalen Nierenversagen und erhöhter Mortalität in Verbindung gebracht [55, 61]. Eine Überwässerung zu Beginn der Studie definiert als $OH > 1 \text{ L/1,73 m}^2$, zeigte sich bei 31 % ($n = 13$) der CKD-Patienten und bei 55 % ($n = 12$) der NTx-Patienten. Die vorgestellten Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren in der CKD-Kohorte zu einer signifikanten Reduktion der Überwässerung führte. Dieser Effekt zeigte sich bereits nach einer Woche und hielt bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach sechs Monaten an. Die Anzahl der Patienten mit hoher OH von $> 2,0 \text{ L/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn, verringerte sich von 26 % ($n = 11$) bei Baseline auf 14 % ($n = 6$) nach sechs Monaten. Besonders ausgeprägt war die Reduktion der Überwässerung bei CKD-Patienten mit einer initialen OH von $> 6 \text{ L/1,73 m}^2$ bei Baseline [114]. Die OH bei Baseline zeigte dabei eine signifikante negative Korrelation mit der Abnahme der OH. Diese Korrelation zeigte sich eindrücklich nach 3 Monaten ($r^2 = 0,4$) und war nach sechs Monaten noch marginal signifikant [114]. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der DAPA-BODY-Studie von Oka et al. In dieser Studie wurde bei $n = 73$ CKD-Patienten über einen Zeitraum von sechs

Monaten der Flüssigkeitsstatus anhand der Veränderung des Verhältnisses von extrazellulärem Wasser zu Gesamtkörperwasser (ECW/TBW) mittels Bioimpedanzspektroskopie untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Überwässerung, wobei bei CKD-Patienten mit anfänglich höherer Überwässerung eine deutlich stärkere Reduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet wurde [117]. Oka et al. zeigten zudem, dass die Patienten, die zu Studienbeginn einen euvolämen Flüssigkeitsstatus aufwiesen, nach sechs Monaten keinen relevanten Flüssigkeitsverlust zeigten. Dementsprechend schätzten die Autoren das Risiko einer Dehydratation unter SGLT2-Inhibition als gering ein [117]. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen unserer Studie. Die Korrektur der OH durch SGLT2-Inhibitoren führte in dieser Kohorte zu keiner Exsikkose und unterstreicht damit das gute Sicherheitsprofil dieser Medikamentenklasse [114]. In der Studie von Mayne et al., einer Substudie der placebo-kontrollierten EMPA-KIDNEY-Studie, wurde mit Hilfe der Bioimpedanzspektroskopie bei $n = 660$ CKD-Patienten die Veränderung des Volumenstatus in einem Zeitraum von 2-18 Monaten untersucht. Empagliflozin führte bei den CKD-Patienten, unabhängig vom Diabetesstatus und der eGFR, zu einer nachhaltigen und signifikanten Verringerung des Extrazellulärwassers (ECW) [118]. Auch in unserer CKD-Kohorte wurde innerhalb eines Monats eine signifikante Reduktion des ECW beobachtet, die über den weiteren Studienverlauf stabil blieb.

Die Ergebnisse in der NTx-Kohorte zeigten unter SGLT2-Inhibitor Therapie keine statistisch signifikanten Veränderungen der OH. Ausschließlich das Extrazellulärwasser nahm initial leicht signifikant ab und blieb im weiteren Verlauf stabil. Allerdings verringerte sich auch in der NTx-Kohorte analog zu der CKD-Kohorte die Spannweite der Überwässerung. Die Anzahl der Patienten mit einer starken OH von $> 2,0 \text{ L}/1,73 \text{ m}^2$ sank von 36 % ($n = 8$) zu Studienbeginn auf 9 % ($n = 2$) nach sechs Monaten. Die OH zu Studienbeginn korrelierte signifikant negativ mit der Reduktion der OH nach drei Monaten ($r^2 = 0,5$) und nach sechs Monaten ($r^2 = 0,4$). SGLT2-Inhibitoren führten also auch bei NTx-Empfängern zu einer Korrektur der Überwässerung, die umso ausgeprägter

war, je höher die Überwässerung zu Studienbeginn war, ohne jedoch zu einer Exsikkose zu führen [115]. Auch Schwaiger et al. nutzten die Bioimpedanzanalyse, um die Veränderungen des Volumenhaushalts nach Beginn einer SGLT2-Inhibitor Therapie bei $n = 14$ NTx-Patienten zu untersuchen. Die Autoren beobachteten eine Reduktion der Überwässerung nach vier Wochen bei allen Studienteilnehmern [102]. Nach zwölf Monaten stieg der Mittelwert der Überwässerung wieder auf den Ausgangswert an, jedoch mit einer reduzierten Stichprobengröße von $n = 8$ und einer großen Standardabweichung, was eine Interpretation erschwert [102]. Die Denervierung der transplantierten Niere und die damit einhergehende fehlende autonome Regulation könnten die Reaktion auf Volumenveränderungen im Vergleich zur nativen Niere beeinflusst haben. Obwohl die vorliegende Studie an Nierentransplantierten keine signifikante Reduktion der Überwässerung zeigte, konnte insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Überwässerung zu Studienbeginn eine Korrektur ohne anhaltenden Flüssigkeitsverlust erzielt werden. Dies deutet darauf hin, dass der Effekt von SGLT2-Inhibitoren möglicherweise unabhängig vom autonomen Nervensystem der Niere ist [115].

NT-proBNP ist ein etablierter Marker für kardiovaskuläre Belastung, der bei eingeschränkter eGFR aufgrund seiner renalen Elimination zusätzlich erhöht ist [119]. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen/Mortalität, einem erhöhten Risiko für CKD-Progression, einem stärkeren Rückgang der eGFR sowie Überwässerung beobachtet werden [120-122]. Zu Studienbeginn zeigten beide unserer Kohorten erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen. In der CKD-Kohorte reduzierten sich diese Werte signifikant innerhalb eines Monats nach Beginn der SGLT2-Inhibitor-Therapie, in der NTx-Kohorte bereits nach einer Woche. Dieser Effekt blieb im weiteren Verlauf stabil. In der CKD-Kohorte zeigte sich eine signifikant positive Korrelation ($r^2 = 0,4$) zwischen der Korrektur der Überwässerung und der Reduktion der NT-proBNP-Konzentration nach sechs Monaten. Klinisch spiegelte sich die Korrektur der Überwässerung auch in der Reduktion der Diuretika innerhalb des Studienverlaufs wider. Bei 12 % (n

= 4) der CKD-Patienten [114] und bei 9 % ($n = 2$) der NTx-Patienten [115] konnte die Medikation mit einem Schleifendiuretikum beendet werden.

In unserer CKD-Kohorte zeigte sich initial eine signifikante Gewichtsreduktion bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach drei Monaten um im Median $-0,8$ ($-2,4; -0,2$) kg. Diese Gewichtsabnahme war jedoch nicht nachhaltig und erreichte nach sechs Monaten wieder annähernd den Ausgangswert [114]. In Übereinstimmung damit beobachteten Cherney et al. in der DIAMOND-Studie bei $n = 53$ CKD-Patienten mit nicht-diabetischer Genese eine Gewichtsabnahme von $-1,5$ ($-3,0; -0,03$) kg innerhalb eines sechswöchigen Beobachtungszeitraums. Ähnlich wie in unserer Studie waren die Patienten zu Studienbeginn übergewichtig, mit einem mittleren BMI von $28,8 \text{ kg/m}^2$ [109]. Auch Schwaiger et al. beobachteten in ihrer Studie an NTx-Patienten unter SGLT2-Inhibition eine signifikante Gewichtsreduktion, die bereits nach vier Wochen erkennbar war und sich kontinuierlich bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach einem Jahr fortsetzte. Der mittlere BMI zu Studienbeginn war in dieser Untersuchung mit $27,3 \text{ kg/m}^2$ vergleichbar mit dem unserer Studie. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den NTx-Patienten unserer Studie unter SGLT2-Inhibition keine Veränderung des Körpergewichts.

In beiden Kohorten dieser Studie konnte keine signifikante Veränderung des Gesamtkörperwassers, des Intrazellulärwassers, der Magergewebsmasse und der Fettgewebsmasse gezeigt werden. Mayne et al. fanden, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, keine Veränderungen der Fettgewebsmasse im Verlauf der SGLT2-Inhibitor Therapie bei CKD-Patienten. Dies legt nahe, dass die in der CKD-Kohorte beobachtete Gewichtsreduktion unserer Studie primär auf eine Abnahme der Überwässerung zurückzuführen war. Sowohl in unserer Studie als auch in der Untersuchung von Schwaiger et al. konnten bei NTx-Patienten keine signifikanten Veränderungen der Fettgewebsmasse beobachtet werden [102].

Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu früheren Studien an adipösen Diabetespatienten mit normaler Nierenfunktion. So zeigte sich in einer Vorgängerarbeit unserer aktuellen Studie nach sechsmonatiger SGLT2-Inhibitor

Therapie eine signifikante Reduktion des Körpergewichts bei Diabetespatienten, die auf einen signifikanten Verlust an Fettgewebe zurückzuführen war [99]. Auch Matsuba et al. beobachteten bei der Analyse von $n = 107$ Diabetespatienten unter einjähriger Canagliflozin-Therapie einen signifikanten Gewichtsverlust und eine signifikante Reduktion der Fettgewebssmasse [123].

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen ist am ehesten durch eine verminderte Glukosurie und damit reduziertem Kalorienverlust bei CKD- und NTx-Patienten im Vergleich zu Diabetikern zu erklären. Die mediane Glukosurie in der vorliegenden Studie lag in der CKD-Kohorte bei 14,0 (9,6; 19,3) g/gKreatinin und in der NTx-Kohorte bei 16,8 (2,9; 26,9) g/gKreatinin. Mit einer angenommenen täglichen Kreatininausscheidung von 1,0–1,5 g liegen diese Werte deutlich unter den für Diabetespatienten berichteten Werten, die bis zu 67 g/Tag betragen [114, 115, 124]. In der CKD-Kohorte konnte weiterhin eine signifikant negative Korrelation ($r^2 = 0,2$) zwischen der mittleren Glukosurie und der Korrektur der Überwässerung (Delta-OH) nach sechs Monaten beobachtet werden. Dies zeigt, dass bei Patienten mit nicht hyperglykämischem Status der Effekt auf die Verringerung der Fettgewebssmasse und die Überwässerung weniger ausgeprägt sein kann als bei Diabetikern mit hohem Glukosespiegel. Die signifikant positive Korrelation zwischen der eGFR und der mittleren Glukosurie in beiden Kohorten (CKD: $r^2 = 0,4$; NTx: $r^2 = 0,2$) untermauert die Abhängigkeit der Glukosurie unter SGLT2-Inhibition von der Nierenfunktion [114, 115]. Mit abnehmender eGFR sinken sowohl die Glukosurie als auch die blutzuckersenkende Wirkung der SGLT2-Inhibitoren.

4.2 Regulationsmechanismen zur Stabilisierung des Flüssigkeitshaushalts unter SGLT2-Inhibition

Die Glukosurie persistierte in der CKD- und NTx-Kohorte über den gesamten Studienzeitraum von sechs Monaten auf einem erhöhten Niveau, was auf eine anhaltende pharmakologische Wirkung der SGLT2-Inhibition schließen lässt. Interessanterweise wurde trotz der aufgrund der Glukosurie andauernden osmotischen Diurese kein kontinuierlicher Flüssigkeitsverlust beobachtet. Dies

könnte auf eine Aktivierung von Gegenregulationsmechanismen zur Stabilisierung des Extrazellulärvolumens zurückzuführen sein.

Ein möglicher Gegenregulationsmechanismus unter der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren ist die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten unterschiedliche Reaktionen der SGLT2-Inhibitor-Therapie auf die RAAS-Aktivität bei CKD- und NTx-Patienten. In der CKD-Kohorte wurde nach Beginn der SGLT2-Inhibitor Therapie ein tendenzieller Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und der Serum-Aldosteron-Konzentration beobachtet [114]. Im Gegensatz dazu führte die Gabe von SGLT2-Inhibitoren in der NTx-Kohorte nach drei Monaten zu keinem relevanten Anstieg der P-Renin-Aktivität. Die S-Aldosteron-Konzentration stieg unmittelbar nach Therapiebeginn bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten signifikant an [115].

In der CKD-Kohorte könnten diese Ergebnisse darauf zurückzuführen sein, dass alle Patienten die maximal verträgliche Dosis an RAAS-Inhibitoren erhielten. In der NTx-Kohorte erhielten hingegen nur 82 % der Patienten die maximale Dosis dieser Medikamentenklasse. Darüber hinaus deutet der spätere Anstieg der P-Renin-Aktivität in der NTx-Kohorte darauf hin, dass die Denervierung des Transplantats im Rahmen der Transplantation die Reaktion des RAAS beeinflussen bzw. vermindern könnte.

Frühere Untersuchungen an normohydrierten Diabetespatienten mit normaler Nierenfunktion zeigten, dass eine SGLT2-Inhibitor Therapie trotz Vormedikation mit RAAS-Inhibitoren zu einem transienten Rückgang des Extrazellulärvolumens führte, der von einer ebenfalls transienten Aktivierung des RAAS begleitet wurde [99]. Studien an diabetischen Tiermodellen belegten die Aktivierung sowohl des intrarenalen als auch des systemischen RAAS durch SGLT2-Inhibitoren. Während in der frühen Behandlungsphase ein Anstieg der Renin-Aktivität beobachtet wurde, zeigten sich stabile Werte der Renin-Aktivität als auch die Aldosteron-Konzentration bei chronischer Therapie [125, 126]. Anzumerken ist, dass diese Beobachtungen unter diabetischer Stoffwechsellaage gemacht wurden. Li et al. zeigten hingegen unter normoglykämischen Bedingungen an Ratten mit experimentell induzierter nicht-diabetischer Nieren-

krankheit, verursacht durch subtotale Nephrektomie, keine Beeinflussung des intrarenalen RAAS [127].

Ein weiterer möglicher Gegenregulationsmechanismus zur Stabilisierung des Extrazellulärvolumens, der zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushalts unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren beitragen könnte, ist die verstärkte Wasserrückresorption durch das antidiuretische Hormon (ADH/Vasopressin). Klinische Studien haben gezeigt, dass SGLT2-Inhibitoren wie Dapagliflozin und Empagliflozin bei Patienten mit diabetischer und nicht-diabetischer CKD die Copeptin-Spiegel, einen Surrogatmarker der Vasopressin-Sekretion, erhöhen [128, 129]. Oka et al. zeigten einen signifikant erhöhten Copeptin-Spiegel bei CKD-Patienten eine Woche nach Therapiebeginn mit Dapagliflozin. Nach sechs Monaten kehrten diese wieder nahezu auf den Ausgangswert zurück. Weiterhin zeigten sie eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Flüssigkeitsmarker Brain Natriuretic Peptide (BNP) zu Studienbeginn und dem Copeptin-Spiegel nach einer Woche [117]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die diuretische Wirkung von SGLT2-Inhibitoren einen vorübergehenden Anstieg der Vasopressin-Sekretion auslöst, um einer potenziellen Hypovolämie entgegenzuwirken, insbesondere auch bei Patienten ohne Flüssigkeitsüberladung.

Weiterhin postulierten Marton et al. die Hypothese, dass eine ADH-vermittelte Wasserretention, kombiniert mit metabolischen Anpassungen ähnlich der von wechselwarmen Amphibien bekannten Ästivation (schwerer Wassermangel) und Starvation (schwerer Nahrungsmangel) eine wichtige Rolle bei der Stabilisierung des Flüssigkeitshaushalts unter SGLT2-Inhibition spielen könnte. Die Starvation und die Ästivation sind evolutionär entwickelte Überlebensstrategien bei Energie- und Flüssigkeitsmangel. Dabei kommt es zu einem Aminosäureabbau aus Muskelgewebe, um Glukose und Fettsäuren für die Energiegewinnung bereitzustellen. Diese endogene Energieversorgung ist gekoppelt an einen Stickstofftransfer zur Herstellung organischer Osmolyte zur Verminderung von Flüssigkeitsverlusten. Gleichzeitig wird durch eine vermehrte ADH-Ausschüttung Wasser eingespart [130]. Dies könnte der glukosurisch bedingten osmotischen Diurese entgegenwirken und einen Erklärungsansatz

dafür bieten, warum es trotz anhaltender Glukosurie keinen fortlaufenden Flüssigkeitsverlust unter SGLT2-Inhibitor Therapie gibt. Marton et al. untersuchten diese Hypothese an Patienten mit Herzinsuffizienz und kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass die SGLT2-Hemmung zu einem Anstieg des Copeptin-Spiegels und einer verminderten Ausscheidung von freiem Wasser führt [131]. Es ist anzumerken, dass in beiden Kohorten unserer Studie keine Veränderungen der Magergewebssmasse (lean tissue mass) nach BCM-Messungen beobachtet wurde, was gegen einen Verlust an Muskelgewebe spricht. Ein möglicher ästivationsähnlicher Gegenregulationsmechanismus durch SGLT2-Inhibitoren zur Kompensation von Flüssigkeitsverlusten kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da ein Abbau von Aminosäuren aus dem Muskelgewebe möglicherweise erst nach längerer Behandlungsdauer erkennbar wird [115].

4.3 Effekte der SGLT2-Inhibition auf Natriurese, Blutdruck und Hämatokrit bzw. Hämoglobin

Weitere Parameter, die im Zusammenhang mit den Veränderungen des Volumenstatus unter SGLT2-Inhibitoren zu beachten sind, umfassen die Natrium-Ausscheidung im Urin, den Blutdruck sowie den Hämatokrit bzw. die Hämoglobin-Konzentration im Plasma.

4.3.1 Natriurese

Durch die Hemmung des SGLT2-Kanals wäre eine vermehrte Natriurese denkbar. Studien an Diabetespatienten zeigten in der Vergangenheit eine initiale aber keine längerfristige Erhöhung der Natriurese nach Beginn einer SGLT2-Inhibitor Therapie [132, 133]. Unsere Studie konnte keine signifikante Erhöhung der Natriurese in der CKD- und NTx-Kohorte nachweisen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der DAPASALT Studie von Scholtes et al. In dieser Studie konnte keine erhöhte Natriumausscheidung in den ersten 14 Tagen nach Beginn der Dapagliflozin-Therapie bei Diabetespatienten mit einer standardisierten Natriumzufuhr von 150 mmol/Tag

nachgewiesen werden [134]. Das Fehlen einer verstärkten Natriurese in unserer Studie könnte darauf hindeuten, dass kompensatorische Mechanismen im distalen Tubulus greifen, die den Rückgang der Natriumrückresorption im proximalen Tubulus ausgleichen. Die leicht erhöhte P-Renin-Aktivität zu Beginn der Therapie deutet möglicherweise auf eine RAAS-abhängige Modulation der Natriumrückresorption über epitheliale Natriumkanäle hin [135]. Weiterhin stellt die Verwendung von Spontanurinproben eine methodische Einschränkung dar. Dadurch konnten weder die Natriumaufnahme, die die renale Natriumausscheidung möglicherweise übersteigt, noch der bis zu einwöchige infradiene Rhythmus der Natriurese berücksichtigt werden [136]. Unsere Studie untersuchte nicht die akuten Veränderungen der Natriumausscheidung in den ersten Stunden nach Gabe eines SGLT2-Inhibitors. Daher könnte eine vorübergehende Erhöhung der Natriurese aufgetreten, aber in der Untersuchung unentdeckt geblieben sein.

4.3.2 Blutdruck

Ein erhöhter Blutdruck stellt sowohl eine Ursache als auch eine häufige Komplikation der CKD dar [137]. Neben einer erhöhten Diurese und Natriurese könnte eine Verminderung der Gefäßsteifigkeit [138], eine Reduktion des Plasmavolumens und eine verringerte sympathische Aktivität [117, 139] Mechanismen der blutdrucksenkenden Wirkung von SGLT2-Inhibitoren darstellen. McGurnaghan et al. untersuchten die Auswirkung von Dapagliflozin bei Diabetespatienten auf den Blutdruck. Es zeigte sich eine Verminderung des systolischen Blutdruckes um ca. 3-5 mmHg und des diastolischen Blutdruckes um ca. 1-2 mmHg nach drei Monaten, unabhängig von der Ausgangsnierenfunktion [140]. Eine Metaanalyse von Ma et al., über vier große randomisierte kontrollierte Studien zeigte, dass SGLT2-Inhibitoren auch bei CKD-Patienten ohne Diabetes den systolischen Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant um ca. 4 mmHg senkten [141]. Unsere Ergebnisse zeigten keine signifikanten Veränderungen des Blutdrucks in der CKD- und NTx-Kohorte. Dies könnte zum einen auf eine zu geringe Kohortengröße zurückzuführen sein. Zudem könnte der therapeutische Effekt nur gering ausgeprägt sein, da in unseren Kohorten eine

konsequente Blutdruckeinstellung unter Einsatz der maximal verträglichen Dosis von RAAS-Inhibitoren erfolgte. Es ist zudem anzumerken, dass die Blutdruckmessung in dieser Studie als Praxisblutdruck im Rahmen der Routineuntersuchungen erfolgte und nicht im primären Fokus der Studie stand.

4.3.3 Hämatokrit und Hämoglobin

Studien zeigten in der Vergangenheit, dass eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bei Diabetespatienten zu einer anhaltenden Reduktion des Plasmavolumens von bis zu 7-9 % führte [142, 143]. Diese Reduktion kann durch eine verminderte Hämodilution zu erhöhten Hämoglobin - und Hämatokritwerten führen. Dies bestätigen die Ergebnisse einer Metaanalyse von Kanbay et al., die bei Diabetespatienten unter SGLT2-Inhibitor Therapie im Vergleich zum Placebo einen signifikanten Anstieg des Hämatokrit- und Hämoglobinwertes zeigten [144]. Auch bei CKD-Patienten ohne Diabetes konnte in der DIAMOND-Studie ein signifikanter Anstieg des Hb um 0,53 (0,27; 0,97) g/dl und des Hkt im Median um 2 (1; 3) % beobachtet werden [109]. Ein signifikanter Anstieg des Hämoglobinspiegels wurde auch in unserer Studie in der CKD-Kohorte beobachtet, was auf eine Reduktion des Plasmavolumens unter SGLT2-Inhibition infolge der Reduktion einer Überwässerung hindeuten könnte [114]. In der NTx-Kohorte konnte nur ein tendenzieller aber kein signifikanter Anstieg beobachtet werden. Ein weiterer Mechanismus, der dem Anstieg der Hämoglobin- und Hämatokritwerte zugrunde liegen könnte, ist laut Maruyama et al. die Stimulation der Erythropoese durch erhöhte Erythropoetin-Spiegel unter SGLT2-Inhibitor Therapie [145].

Die Prävalenz einer Anämie steigt mit dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung von 18,2 % in CKD-Stadium 3a auf 72,8 % in CKD-Stadium 5 an [146]. Anämie bei CKD-Patienten ist mit einem erhöhten Risiko für kardiorenale Komplikationen assoziiert, darunter Herzinsuffizienz, beschleunigtes Fortschreiten der CKD und ein schnellerer Verlust der Nierenfunktion [146]. Bei NTx-Patienten tritt eine Anämie bei 30-40 % auf und gilt als ein häufiger Risikofaktor für Transplantatverlust und Mortalität in den ersten drei Jahren nach der Transplantation [147]. Eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren könnte durch die

beschriebenen Mechanismen die renale Anämie und somit die Gewebeoxygenierung verbessern, was sowohl das Fortschreiten der Nierenkrankheit verlangsamen als auch kardiovaskuläre Komplikationen reduzieren könnte.

4.4 Der Einfluss von SGLT2-Inhibitoren auf die Proteinurie und Proteasurie sowie deren Rolle bei der Entstehung der Überwässerung

Ein häufig diskutierter Mechanismus für die nephroprotektive Wirkung der SGLT2-Inhibitoren ist die Modulation der intrarenalen Hämodynamik [79]. Durch die Hemmung des SGLT2 im proximalen Tubulus wird der Natriumfluss zum distalen Tubulus und zur Macula densa erhöht. Dies führt über den tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus zu einer durch Adenosin vermittelten afferenten Vasokonstriktion und folglich zu einer Senkung des glomerulären Kapillardrucks. Die unter SGLT2-Inhibitor Therapie beobachtete Abnahme der Albuminurie kann als Indikator für die Reduktion des glomerulären Drucks und die damit einhergehende Entlastung der glomerulären Filtrationsbarriere und der Podozyten interpretiert werden [148]. Diese Interpretation wurde durch tierexperimentelle Daten gestützt. In einem Mausmodell mit Albumin-induzierter Nierenschädigung konnte Dapagliflozin die Proteinurie, glomeruläre Schäden und den Podozytenverlust ähnlich effektiv reduzieren wie ein ACE-Hemmer [149].

In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigten die Ergebnisse unserer Studie eine signifikante Reduktion der Albuminurie in der CKD-Kohorte unter SGLT2-Inhibition bereits nach einer Woche, mit einer kontinuierlichen Abnahme bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten [114]. In der NTx-Kohorte zeigte sich ebenfalls eine abnehmende Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz [115]. Anzumerken ist, dass die CKD-Kohorte zu Studienbeginn eine signifikant höhere Albuminurie (Median 1881 IQR (479; 3788) mg/g Krea) als die NTx-Kohorte aufwies (Median 50 IQR (22; 145) mg/g Krea). 80 % der CKD-Patienten (n = 32) wiesen zu Studienbeginn ein Albuminurie-Stadium A3 auf, während in der NTx-Kohorte das Albuminurie-Stadium

A2 mit 91 % (n = 19) am häufigsten vertreten war. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße in der NTx-Kohorte und der niedrigeren Albuminurie ist die Interpretation der Wirkung der SGLT2-Inhibitoren auf die Proteinurie in dieser Kohorte eingeschränkt aussagekräftig.

Die großen Phase-3-Studien DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY bestätigten den antialbuminurischen Effekt der SGLT2-Inhibitoren. Sie zeigten, dass die Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) in der Dapagliflozin- und Empagliflozin-Gruppe im Vergleich zu Placebo um etwa 30-40 % reduziert wurde und dieser Effekt über den gesamten Studienzeitraum stabil blieb [81, 83]. In einer Subanalyse der EMPA-Kidney-Studie wurde nachgewiesen, dass unter SGLT2-Inhibitoren, auch bei Patienten mit einer niedrigen Albuminurie (Mikroalbuminurie), relativ gesehen eine langsamere Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt werden konnte [150]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass auch Patienten mit niedrigeren Albuminurie-Stadien von einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren profitieren und diese zur Verlangsamung der Krankheitsprogression beitragen könnte.

In unserer Studie stellten Patienten mit einer IgA-Nephropathie mit 31 % den größten Anteil der Stichprobe dar (n = 13) [114]. Dong et al. beobachteten in ihrer Studie an n = 93 Patienten mit IgA-Nephropathie und persistierender Proteinurie nach sechs Monaten unter SGLT2-Inhibition eine signifikante Reduktion der Proteinurie um 27,1 %. Dieser antiproteinurische Effekt war unabhängig von der bestehenden immunsuppressiven Therapie, den Ausgangswerten der eGFR, dem Albuminurie-Stadium sowie einer positiven Anamnese für arterielle Hypertonie oder Diabetes [151]. Im Gegensatz dazu konnte in der DIAMOND-Studie, die größtenteils Patienten mit IgA-Nephropathie und fokal segmentaler Glomerulosklerose mit einer medianen Proteinurie von 1110 (730; 1560) mg/Tag rekrutierte, keine signifikante Reduktion der Proteinurie nachgewiesen werden [109]. Die begrenzte Dauer der DIAMOND-Studie von sechs Wochen schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein, da sich antiproteinurische Wirkungen möglicherweise erst bei längerer

Therapiedauer einstellen. In beiden Studien erhielten alle Patienten die maximale Dosis an RAAS-Hemmern.

In der Vergangenheit konnte in Studien festgestellt werden, dass die Proteinurie eine starke unabhängige Determinante der Überwässerung ist [49, 152]. Übereinstimmend dazu konnten wir in unserer Studie eine signifikant positive Korrelation ($r^2 = 0,3$) zwischen der Korrektur der Überwässerung nach sechs Monaten und der Verminderung der Albuminurie nach sechs Monaten feststellen. In einem multivariaten Modell für die Korrektur der Überwässerung nach sechs Monaten setzte sich die Proteinurie, zusammen mit dem mittleren Glukosespiegel über den gesamten Beobachtungszeitraum, als signifikante unabhängige Determinante durch [114].

In der KDIGO-Klassifikation der chronischen Nierenkrankheit dient die Albuminurie als Marker für eine glomeruläre Proteinurie und wird als unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten der CKD anerkannt [4]. Studien konnten zeigen, dass auch andere Proteine, insbesondere Serinproteasen (sog. Proteasurie), eine Rolle bei der Entstehung einer Überwässerung und der Progression der CKD spielen könnten [52, 55]. Der Zusammenhang zwischen Überwässerung und Proteasurie spiegelte sich auch in unseren Ergebnissen wider. Patienten, bei denen zu Studienbeginn mittels Peptidsubstrat eine Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität im Urin nachgewiesen werden konnte, zeigten signifikant höhere Überwässerungs- und Albuminuriewerte zu Studienbeginn im Vergleich zu den Patienten ohne diese Aktivität im Urin. Die Aprotinin-sensitive Proteaseaktivität zu Studienbeginn korrelierte signifikant positiv mit der Albuminurie zu Studienbeginn ($r^2 = 0,3$) und der Überwässerung zu Studienbeginn ($r^2 = 0,3$) [114]. In einer Vorgängerstudie unserer Arbeitsgruppe an $n = 171$ CKD-Patienten unterschiedlichster Genese zeigte sich ebenfalls ein starker Zusammenhang zwischen der Serinprotease Plasmin(ogen) bzw. Plasma-Präkallikrein, der Proteinurie und der Überwässerung. Die im Urin gemessene aktive Plasminkonzentration befand sich dabei in einem Bereich, der in der Lage ist, den ENaC *in vitro* zu aktivieren [49]. Dabei war die Aktivität der Serinproteasen im Urin auch mit der Progression zu einem terminalen Nieren-

versagen assoziiert [55]. Auch bei nephrotischen Patienten zeigte sich die Korrelation zwischen Aprotinin-sensitiver Serinproteaseaktivität im Urin und der mittels Bioimpedanzspektroskopie gemessenen Überwässerung [54].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich sechs Monate nach Beginn einer SGLT2-Inhibitor Therapie eine signifikant positive Korrelation ($r^2 = 0,2$) zwischen der Veränderung der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität und der Korrektur der Überwässerung. Zudem wurde beobachtet, dass bei Patienten mit hohen Ausgangswerten der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin eine deutliche Reduktion nach sechs Monaten zu verzeichnen war [114].

Obwohl die Analyse der Aprotinin-sensitiven Proteaseaktivität im Urin aufgrund der geringen Stichprobengröße und Datenmenge der NTx-Kohorte in dieser Studie auf die CKD-Kohorte beschränkt wurde, legen frühere Studien eine mögliche Beteiligung von Serinproteasen in der Pathophysiologie der Überwässerung auch bei NTx-Patienten nahe. So beobachteten Hinrichs et al. bei NTx-Patienten mit erhöhter Albuminurie eine signifikant höhere Konzentration von Gesamt-Plasminogen, aktivem Plasmin, aktivem Urokinase-Typ-Plasminogenaktivator und Prostasin im Urin im Vergleich zu nicht albuminurischen NTx-Patienten [53]. Die Autoren zeigten zudem, dass die Albuminurie mit einer gesteigerten proteolytischen Aktivität des ENaC assoziiert war und eine positive Korrelation zwischen dem Plasminogen/Kreatinin-Quotienten im Urin und der mittels Bioimpedanzspektroskopie gemessenen Überwässerung bestand [53]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Überwässerung auch bei NTx-Patienten auf eine gesteigerte Aktivierung des ENaC durch aberrant filtrierte Serinproteasen im Urin zurückzuführen sein könnte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Überwässerung und Proteasurie unabhängige Risikofaktoren für die Progression einer chronischen Nierenerkrankung darstellen und synergistisch zu einer Schädigung des Nephrons beitragen könnten [55, 153]. Obwohl bereits viele Serinproteasen, die an der proteolytischen ENaC-Aktivierung bei nephrotischen Patienten und Mäusen beteiligt sind, identifiziert werden konnten, ist die genaue Rolle der einzelnen Proteasen noch nicht vollständig geklärt [51]. Weitere Forschung ist notwendig,

um die pathophysiologische Relevanz der einzelnen Serinproteasen aufzuklären. Insbesondere sollten die Mechanismen der durch Proteasurie induzierten progressiven Nierenschädigung detaillierter untersucht und der Einfluss aberrant filtrierter Serinproteasen auf die Entstehung einer Überwässerung bei CKD-Patienten genauer charakterisiert werden.

Die gezielte Hemmung spezifischer Enzyme im ENaC-Aktivierungsweg könnte neue Therapieansätze zur Verlangsamung der CKD-Progression und zur Prävention kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bei proteinurischen CKD-Patienten ermöglichen. In diesem Zusammenhang könnten SGLT2-Inhibitoren einen innovativen Therapieansatz darstellen. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Reduktion der Proteasurie unter SGLT2-Inhibition, und damit die verminderte Ausscheidung aktiver Serinproteasen im Urin, zu einer Abschwächung der proteolytischen ENaC-Aktivierung führt. Dies stellt einen weiteren potenziellen Mechanismus dar, durch den diese Medikamentenklasse eine Überwässerung bei CKD-Patienten beeinflusst und somit die Progression der Krankheit verlangsamen könnte. Besonders Patienten mit latenter Überwässerung und gleichzeitig hoher Proteinurie bzw. Albuminurie könnten von einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren profitieren [114]. SGLT2-Inhibitoren zeigten in unserer Studie eine volumenkontrollierende, jedoch keine volumendepletierende Wirkung [114]. Dieser Aspekt macht sie im Vergleich zu Schleifendiuretika, die das Risiko einer Dehydration erhöhen, oder dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid, das mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämie assoziiert ist [154], zu einer sicheren Behandlungsoption in dieser Patientengruppe .

4.5 Bedeutung der Bioimpedanzspektroskopie zur Beurteilung des Volumenstatus bei CKD-Patienten unter SGLT2-Inhibitor-Therapie

Ein Schlüsselfaktor im Management von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ist die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt. Die Bioimpedanzspektroskopie bietet die Möglichkeit einer schnellen, nicht invasiven, untersucherunabhängigen und validierten Methode

zur Beurteilung des Volumenstatus bei CKD-Patienten. Unter den verfügbaren Geräten wird der Body Composition Monitor (BCM) der Firma Fresenius Medical Care GmbH aufgrund seines speziellen Drei-Kompartiment-Modells bevorzugt eingesetzt. Dieses Modell berücksichtigt neben der Körperzellmasse auch die Magergewebs- und die Fettmasse, wodurch präzisere Aussagen über den Grad der Überwässerung ermöglicht werden. Durch diese differenzierte Betrachtungsweise werden die Einflüsse der individuellen Körperzusammensetzung, wie beispielsweise ein erhöhter Muskel- oder Fettmassenanteil, minimiert und somit eine präzisere Beurteilung des Flüssigkeitshaushalts bei CKD-Patienten ermöglicht. Dies gewährleistet eine genaue Erfassung selbst kleiner Flüssigkeitsunterschiede die weniger als 1 Liter pro 1,73 m² Körperoberfläche betragen [56].

In unserer Studie erwies sich die Bioimpedanzspektroskopie als zuverlässige Methode zur Beurteilung des Überwässerungsstatus und damit als verlässlicher Marker der Natrium- und Wasserretention. Da eine klinische Untersuchung allein die Überwässerung oft nicht ausreichend erfasst, bietet die Bioimpedanzspektroskopie einen entscheidenden Vorteil. Sie ermöglicht ein zuverlässigeres Screening auf Überwässerung bei CKD-Patienten in frühen Stadien und eine langfristige Beurteilung von Schwankungen des Überwässerungszustands, die eng mit dem Risiko für terminales Nierenversagen und erhöhte Mortalität verbunden sind [55, 61]. Dies trägt zu einer präziseren Verlaufsbeurteilung und Prognoseabschätzung im weiteren Krankheitsverlauf bei.

4.6 Diskussion des Studienaufbaus

Diese Studie gehört zu den ersten, die unabhängig vom Diabetesstatus Veränderungen des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanzspektroskopie bei CKD- und NTx-Patienten untersucht haben. Bei der Interpretation der Studienergebnisse sind einige Limitationen zu berücksichtigen.

Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit wurde möglicherweise durch die geringe Stichprobengröße, insbesondere in der NTx-Kohorte, sowie durch das beobachtende Studiendesign limitiert. Der relativ kurze Beobachtungszeitraum von sechs Monaten limitiert zudem die Erfassung langfristiger Effekte. Um die Auswirkungen von SGLT2-Inhibitoren auf den Flüssigkeitshaushalt und die Körperzusammensetzung, insbesondere Veränderungen von Muskel- und Fettmasse, sowie den Verlauf der CKD umfassender zu verstehen, sind zusätzliche Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl und längeren Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

Die Patienten der CKD- und NTx-Kohorte dieser Studie wurden in der nephrologischen Ambulanz und in der nephrologischen Transplantationsambulanz der Universitätsklinik Tübingen rekrutiert und sind dadurch nicht repräsentativ für die Gesamtheit aller CKD-Patienten. Die IgA-Nephropathie, die weltweit zu den häufigsten primären Glomerulonephritiden zählt [155], war auch in der CKD-Kohorte mit 31 % am häufigsten vertreten. Dieser Anteil liegt jedoch über dem, was typischerweise in der allgemeinen CKD-Population an primären Glomerulonephritiden beobachtet wird. Weiterhin wurden in dieser Kohorte die diabetische und die hypertensive Nephropathie aufgrund des gehäuften gemeinsamen Vorkommens zusammengeschlossen. Diese Gruppe machte mit 29 % den zweitgrößten Anteil der CKD-Kohorte aus. Betrachtet man jedoch die Gesamtheit der CKD-Patienten, so stellt die hypertensive Nephropathie mit 23 % die häufigste Ätiologie dar, während die diabetische Nephropathie einen Anteil von weiteren 15 % ausmacht. Bei den NTx-Patienten dieser Studie wurde die Ätiologie der zugrundeliegenden CKD vor Transplantation nicht differenziert. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein, da die Ursache einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, das Ansprechen auf Therapien und das Risiko von Komplikationen haben kann.

Die Flüssigkeits- und Salzaufnahme der Patienten wurde in dieser Studie nicht systematisch erfasst und wurde deshalb nicht in die Analyse mit einbezogen. Mögliche Unterschiede könnten die Ergebnisse zur Beurteilung des Wasser- und Elektrolythaushalts beeinflusst haben. Studien mit detaillierter Erfassung

des Flüssigkeits- und Salzkonsum wären erforderlich, um potenzielle Einflussfaktoren zu minimieren und eine präzisere Beurteilung treffen zu können, erscheinen jedoch schwierig umsetzbar.

Die Studie schloss Patienten mit bestehender Therapie mit verschiedenen Medikamenten ein, darunter Diuretika und RAAS-Inhibitoren. Daher ist zu berücksichtigen, dass sowohl die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse als auch die Messparameter durch die Medikation beeinflusst werden konnten. So können Diuretika die Natriumausscheidung im Urin verändern und RAAS-Inhibitoren den Renin- und Aldosteron-Spiegel beeinflussen. Obwohl die bestehende Medikation die Laborergebnisse potenziell beeinflusst haben konnte, erscheinen die Ergebnisse plausibel und konsistent mit der aktuellen Literatur.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von SGLT2-Inhibitoren auf Volumenstatus und Körperzusammensetzung bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) und Nierentransplantat-Empfängern (NTx) mittels Body Composition Monitor (BCM) zu untersuchen. Eingeschlossen wurden 64 nicht-dialysepflichtige Patienten (n = 42 CKD, n = 22 NTx) der Stadien G1–G4. Über sechs Monate wurden Veränderungen des Volumenstatus sowie klinische und laborchemische Parameter und deren Korrelationen analysiert. CKD-Patienten zeigten eine signifikante Abnahme der Überwässerung (OH) und des Körpergewichts, NTx-Patienten hingegen nicht. Eine höhere Ausgangs-OH korrelierte negativ mit der OH-Korrektur in beiden Kohorten, ohne Hinweise auf eine Exsikkose. Intrazellulärwasser, Fett- und Magergewebssmasse zeigten keine Veränderungen; die Gewichtsabnahme beruhte entsprechend auf der Reduktion der OH. Die OH-Reduktion ging mit einem Anstieg von Hämoglobin und Hämatokrit sowie tendenziell erhöhter Renin- und Aldosteron-Aktivität einher. Parallel korrelierte die Abnahme von NT-pro-BNP positiv mit der OH-Reduktion. Bei NTx-Patienten zeigte sich lediglich ein früher Aldosteron-Anstieg, vermutlich infolge transplantationsbedingter Denervierung. Die eGFR korrelierte in beiden Kohorten positiv mit der Glukosurie und blieb nach initialem Abfall stabil. In der CKD-Kohorte war die Glukosurie signifikant mit der OH-Korrektur assoziiert. CKD-Patienten zeigten eine signifikante Reduktion der Albuminurie, die in der univariaten und multivariaten Analyse eng mit der Korrektur der Überwässerung nach sechs Monaten assoziiert war, während bei NTx-Patienten lediglich ein Trend bestand. Eine aprotinin-sensitive Proteaseaktivität, bei 83 % der CKD-Patienten nachweisbar, korrelierte positiv mit Albuminurie und OH und zeigte nach sechs Monaten insbesondere bei hohen Ausgangswerten eine deutliche Abnahme. Da aberrant filtrierte Serinproteasen über ENaC-Aktivierung Natrium- und Wasserretention fördern, stellt dieser Befund einen möglichen Mechanismus für die Korrektur der OH dar. Insgesamt zeigte die Doktorarbeit auf, dass SGLT2-Inhibitoren die Überwässerung bei CKD und NTx zurückdrängen, was die positiven Effekte dieser Substanzklasse auf klinische Endpunkte erklären könnte.

VI Literaturverzeichnis

1. Sundstrom J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, Taveira-Gomes T, Botana M, Birkeland KI, Thuresson M, Jager L, Sood MM, VanPottelbergh G, Tangri N, CaReMe, C. K. D. Investigators (2022). Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur.* 20: 100438.
2. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A (2016). The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int.* 113(6): 85-91.
3. Herold G. (2024). *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Berlin, Boston: De Gruyter: 639-649.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2024) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 105(4s): 117-314.
5. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD (1985). Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 28(5): 830-8.
6. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Chronic Kidney Disease Epidemiology, Collaboration (2006). Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 145(4): 247-54.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 150(9): 604-12.
8. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS (2010). Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 56(3): 486-95.
9. Fu EL, Levey AS, Coresh J, Grams ME, Faucon AL, Elinder CG, Dekker FW, Delanaye P, Inker LA, Carrero JJ (2024). Accuracy of GFR estimating equations based on creatinine, cystatin C or both in routine care. *Nephrol Dial Transplant.* 39(4): 694-706.
10. Braun J, et al. (2022). *Basislehrbuch Innere Medizin:* Elsevier, München. S. 861.
11. Schurek HJ, Neumann KH, Flohr H, Zeh M, Stolte H (1992). The physiological and pathophysiological basis of glomerular permeability for plasma proteins and erythrocytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 30(10): 627-33.

12. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Ärnlöv J (2015). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3(7): 514-25.
13. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL (2014). Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 174(7): 1108-15.
14. D'Amico G, Bazzi C (2003). Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 63(3): 809-25.
15. Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, Kronenberg F, Eckardt KU (2015). Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 30(3): 441-51.
16. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 382(9888): 260-72.
17. Levey AS, Coresh J (2012). Chronic kidney disease. *Lancet.* 379(9811): 165-80.
18. Stevens PE, Levin A (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 158(11): 825-30.
19. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 389(10075): 1238-1252.
20. Kang M, Kang E, Ryu H, Hong Y, Han SS, Park SK, Hyun YY, Sung SA, Kim SW, Yoo TH, Kim J, Ahn C, Oh KH (2021). Measured sodium excretion is associated with CKD progression: results from the KNOW-CKD study. *Nephrol Dial Transplant.* 36(3): 512-519.
21. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG (1992). Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 327(27): 1912-8.
22. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J (2011). Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 11(10): 2093-109.
23. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Organspende und Transplantation in Deutschland Jahresbericht 2023. <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202023.pdf> Eingesehen am 16.08.2024.

24. Zecher D, Tieken I, Wadewitz J, Zeman F, Rahmel A, Banas B (2023). Regional Differences in Waiting Times for Kidney Transplantation in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 120(23): 393-399.
25. Hautmann R, et al. (2014). Nierentransplantation, In: *Urologie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Seiten 470-478.
26. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, Dietl KH, Rahn KH (2002). Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation.* 106(15): 1974-9.
27. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T (2006). The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 69(3): 588-95.
28. Briggs JD (2001). Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 16(8): 1545-9.
29. Perrson P et al. (2019). Elektrolyt-Haushalt, Wasser-und, In: *Physiologie des Menschen*, Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.), Springer-Medizin-Verlag, Heidelberg, Seiten 431-442.
30. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S (2015). Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med.* 372(14): 1349-58.
31. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL (2024). Physiology, Renin Angiotensin System, in *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
32. Garty, H. Palmer, L. G. (1997), Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev.* 77(2): p. 359-96.
33. Loffing J, Korbmacher C (2009). Regulated sodium transport in the renal connecting tubule (CNT) via the epithelial sodium channel (ENaC). *Pflugers Arch.* 458(1): 111-35.
34. Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E (2002). Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol.* 64: 877-97.
35. Canessa CM, Merillat AM, Rossier BC (1994). Membrane topology of the epithelial sodium channel in intact cells. *Am J Physiol.* 267(6 Pt 1): C1682-90.
36. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Moller Frederiksen B, Andersen H, Zachar RM, Bistrup C, Skott O, Jorgensen JS, Andersen RF, Jensen BL (2013). Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf).* 207(3): 536-45.
37. Palmer LG, Patel A, Frindt G (2012). Regulation and dysregulation of epithelial Na⁺ channels. *Clin Exp Nephrol.* 16(1): 35-43.
38. Masilamani S, Kim GH, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA (1999). Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest.* 104(7): R19-23.
39. Hughey RP, Bruns JB, Kinlough CL, Harkleroad KL, Tong Q, Carattino MD, Johnson JP, Stockand JD, Kleyman TR (2004). Epithelial sodium channels are activated by furin-dependent proteolysis. *J Biol Chem.* 279(18): 18111-4.
40. Harris M, Garcia-Caballero A, Stutts MJ, Firsov D, Rossier BC (2008). Preferential assembly of epithelial sodium channel (ENaC) subunits in

- Xenopus oocytes: role of furin-mediated endogenous proteolysis. *J Biol Chem.* 283(12): 7455-63.
41. Rotin D, Staub O (2021). Function and Regulation of the Epithelial Na(+) Channel ENaC. *Compr Physiol.* 11(3): 2017-2045.
 42. Kortenoeven ML, Pedersen NB, Rosenbaek LL, Fenton RA (2015). Vasopressin regulation of sodium transport in the distal nephron and collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol.* 309(4): F280-99.
 43. Narikiyo T, Kitamura K, Adachi M, Miyoshi T, Iwashita K, Shiraishi N, Nonoguchi H, Chen LM, Chai KX, Chao J, Tomita K (2002). Regulation of prostasin by aldosterone in the kidney. *J Clin Invest.* 109(3): 401-8.
 44. Bruns JB, Carattino MD, Sheng S, Maarouf AB, Weisz OA, Pilewski JM, Hughey RP, Kleyman TR (2007). Epithelial Na⁺ channels are fully activated by furin- and prostasin-dependent release of an inhibitory peptide from the gamma-subunit. *J Biol Chem.* 282(9): 6153-60.
 45. García-Caballero A, Dang Y, He H, Stutts MJ (2008). ENaC proteolytic regulation by channel-activating protease 2. *J Gen Physiol.* 132(5): 521-35.
 46. Adebamiro A, Cheng Y, Rao US, Danahay H, Bridges RJ (2007). A segment of gamma ENaC mediates elastase activation of Na⁺ transport. *J Gen Physiol.* 130(6): 611-29.
 47. Aufy M, Hussein AM, Stojanovic T, Studenik CR, Kotob MH (2023). Proteolytic Activation of the Epithelial Sodium Channel (ENaC): Its Mechanisms and Implications. *Int J Mol Sci.* 24(24).
 48. Patel AB, Chao J, Palmer LG (2012). Tissue kallikrein activation of the epithelial Na channel. *Am J Physiol Renal Physiol.* 303(4): F540-50.
 49. Schork A, Woern M, Kalbacher H, Voelter W, Nacken R, Bertog M, Haerteis S, Korbmacher C, Heyne N, Peter A, Häring HU, Artunc F (2016). Association of Plasminuria with Overhydration in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 11(5): 761-769.
 50. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, Stubbe J, Jensen ON, Thiesson HC, Uhrenholt TR, Jespersen B, Jensen BL, Korbmacher C, Skøtt O (2009). Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol.* 20(2): 299-310.
 51. Worn M, Bohnert BN, Alenazi F, Boldt K, Klose F, Junger K, Ueffing M, Birkenfeld AL, Kalbacher H, Artunc F (2021). Proteasuria in nephrotic syndrome-quantification and proteomic profiling. *J Proteomics.* 230: 103981.
 52. Artunc F, Worn M, Schork A, Bohnert BN (2019). Proteasuria-The impact of active urinary proteases on sodium retention in nephrotic syndrome. *Acta Physiol (Oxf).* 225(4): e13249.
 53. Hinrichs GR, Michelsen JS, Zachar R, Friis UG, Svenningsen P, Birn H, Bistrup C, Jensen BL (2018). Albuminuria in kidney transplant recipients is associated with increased urinary serine proteases and activation of the epithelial sodium channel. *Am J Physiol Renal Physiol.* 315(1): F151-f160.
 54. Bohnert BN, Menacher M, Janessa A, Wörn M, Schork A, Daiminger S, Kalbacher H, Häring HU, Daniel C, Amann K, Sure F, Bertog M, Haerteis S, Korbmacher C, Artunc F (2018). Aprotinin prevents proteolytic

- epithelial sodium channel (ENaC) activation and volume retention in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 93(1): 159-172.
55. Schork A, Bohnert BN, Heyne N, Birkenfeld AL, Artunc F (2020). Overhydration Measured by Bioimpedance Spectroscopy and Urinary Serine Protease Activity Are Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 45(6): 955-968.
 56. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH. BCM - Body Composition Monitor. https://freseniusmedicalcare.com/content/dam/fresenius-medical-care/austria/pdf/BCM_D.pdf Eingesehen am 21.06.2024.
 57. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegård L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ (2006). Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas.* 27(9): 921-33.
 58. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, Fuller NJ (2007). A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 85(1): 80-9.
 59. Siriopol D, Siriopol M, Stuard S, Voroneanu L, Wabel P, Moissl U, Voiculescu D, Covic A (2019). An analysis of the impact of fluid overload and fluid depletion for all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 34(8): 1385-1393.
 60. Ng JK, Kwan BC, Chow KM, Pang WF, Cheng PM, Leung CB, Li P K, Szeto CC (2018). Asymptomatic fluid overload predicts survival and cardiovascular event in incident Chinese peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 13(8): e0202203.
 61. Faucon AL, Leffondré K, Flamant M, Metzger M, Boffa JJ, Haymann JP, Houillier P, Thervet E, Vrtovsnik F, Proust-Lima C, Stengel B, Vidal-Petiot E, Geri G (2021). Trajectory of extracellular fluid volume over time and subsequent risks of end-stage kidney disease and mortality in chronic kidney disease: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 289(2): 193-205.
 62. Mayne KJ, Shemilt R, Keane DF, Lees JS, Mark PB, Herrington WG (2022). Bioimpedance Indices of Fluid Overload and Cardiorenal Outcomes in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review. *J Card Fail.* 28(11): 1628-1641.
 63. Schmidt RF (2019). Tubulus, Transportprozesse im proximalen, In: *Physiologie des Menschen*, Schmidt RF, Lang F, Brandes R (Hrsg.), Bleich MSpringer-Medizin-Verlag, Heidelberg, Seiten 406-419.
 64. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 91(2): 733-94.
 65. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM (2018). Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia.* 61(10): 2087-2097.
 66. Wright EM (2001) Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 280(1): F10-8.
 67. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 7(17): 354-95.

68. Offermann S, Freissmuth M, Böhm S (2020). Antidiabetika, In: Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie: Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, Seiten 679–702.
69. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF (2013). Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 27(5): 479-84.
70. Hamblin PS, Wong R, Ekinici EI, Furlanos S, Shah S, Jones AR, Hare MJL, Calder GL, Epa DS, George EM, Giri R, Kotowicz MA, Kyi M, Lafontaine N, MacIsaac RJ, Nolan BJ, O'Neal DN, Renouf D, Varadarajan S, Wong J, XumS, Bach LA (2019). SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *J Clin Endocrinol Metab*. 104(8): 3077-3087.
71. Skrabic R, Kumric M, Vrdoljak J, Rusic D, Skrabic I, Vilovic M, Martinovic D, Duplancic V, Ticinovic Kurir T, Bozic J (2022). SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines*. 10(10).
72. Zelniker TA, Braunwald E (2020). Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 75(4): 422-434.
73. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, Lettieri M, Sardu C, Sasso FC (2022). An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 23(7).
74. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP (2021). Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 6(2): 148-158.
75. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 373(22): 2117-28.
76. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 377(7): 644-657.
77. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 380(4): 347-357.
78. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes

- in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 393(10166): 31-39.
79. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 375(4): 323-34.
80. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 380(24): 2295-2306.
81. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 383(15): 1436-1446.
82. European Medicines Agency EMA. Forxiga (Dapagliflozin). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>, Eingesehen am 01.08.2024.
83. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R (2023). Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 388(2): 117-127.
84. European Medicines Agency EMA. Jardiance (Empagliflozin). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>, Eingesehen am 02.08.2024.
85. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ (2016). Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 134(10): 752-72.
86. Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Kashihara N, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL (2022). Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 33(11): 2094-2107.
87. Zhao M, Sun S, Huangm Z, Wang T, Tang H (2020). Network Meta-Analysis of Novel Glucose-Lowering Drugs on Risk of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 16(1): 70-78.
88. Heerspink HJL, Cherney DZI (2021). Clinical Implications of an Acute Dip in eGFR after SGLT2 Inhibitor Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 16(8): 1278-1280.

89. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL (2021). Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 32(9): 2352-2361.
90. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL (2021). Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 9(11): 755-766.
91. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ (2015). Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev.* 95(2): 405-511.
92. Nagata M (2016). Podocyte injury and its consequences. *Kidney Int.* 89(6): 1221-30.
93. Kon V, Fogo A, Ichikawa I (1993). Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 44(3): 545-50.
94. Anders HJ, Davis JM, Thurau K (2016). Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 375(21): 2096-2098.
95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2021), Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 99(3s): S1-s87.
96. Zou H, Zhou B, Xu G (2017). SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol.* 16(1): 65.
97. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE (2016). Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 13(2): 119-26.
98. Nakajima H, Okada S, Mohri T, Kanda E, Inaba N, Hirasawa Y, Seino H, Kuroda H, Hiyoshi T, Niiya T, Ishii H (2018) Dapagliflozin improves treatment satisfaction in overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a patient reported outcome study (PRO study). *Diabetol Metab Syndr.* 10: 11.
99. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, Häring HU, Stefan N, Fritsche A, Artunc F (2019). Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol.* 18(1): 46.
100. Guthoff M, Wagner R, Weichbrodt K, Nadalin S, Königsrainer A, Häring HU, Fritsche A, Heyne N (2017). Dynamics of Glucose Metabolism After Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 42(3): 598-607.
101. Mahling M, Schork A, Nadalin S, Fritsche A, Heyne N, Guthoff M (2019). Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 44(5): 984-992.

102. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R, Kopecky C, Tura A, Pacini G, Wrba T, Antlanger M, Schmaldienst S, Werzowa J, Säemann MD, Hecking M (2019). Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant.* 19(3): 907-919.
103. AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y (2020). Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* 52(1): 175-178.
104. Lim JH, Kwon S, Jeon Y, Kim YH, Kwon H, Kim YS, Lee H, Kim YL, Kim CD, Park SH, Lee JS, Yoo KD, Son HE, Jeong JC, Lee J, Lee JP, Cho JH (2022.). The Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 106(9): e404-e412.
105. Chewcharat A, Prasitlumkum N, Thongprayoon C, Bathini T, Medaura J, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W (2020). Efficacy and Safety of SGLT-2 Inhibitors for Treatment of Diabetes Mellitus among Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel).* 8(4).
106. Polychronopoulou E, Bourdon F, Teta D (2024). SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney transplant recipients: current knowledge and expectations. *Front Nephrol.* 4: 1332397.
107. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Liew A, Michos ED, Olowu WA, Sadusky T, Tando N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P, de Boer ICH, Khunti K (2021). Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 174(3): 385-394.
108. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group(2024), Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the empa-kidney trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 12(1): 39-50.
109. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, Laverman GD, Lim SK, Di Tanna GL, Reich HN, Vervloet MG, Wong MG, Gansevoort RT, Heerspink HJL investigators, Diamond (2020). Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8(7): 582-593.
110. Du Bois D, Du Bois EF (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 5(5): 303-11; discussion 312-3.
111. Insitut für Klinische Chemie und Pathobiochemie. Leistungsverzeichnis und Liste der flexibel akkreditierten Verfahren. <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/institute/klinische-chemie-und-pathobiochemie/diagnostik#> Eingesehen am 26.06.2024.
112. Luchner A, Weidemann A, Willenbrock R, Philipp S, Heinicke N, Rambausek M, Mehdorn U, Frankenberger B, Heid IM, Eckardt KU, Holmer SR (2010). Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro

- brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified multicenter trial. *Clin Chem Lab Med.* 48(1): 121-8.
113. Worn M, Kalbacher H, Artunc F (2022). Proteolytic Activity against the Distal Polybasic Tract of the Gamma Subunit of the Epithelial Sodium Channel ENaC in Nephrotic Urine. *Curr Med Chem.* 29(42): 6433-6445.
114. Schork A, Eberbach ML, Bohnert BN, Worn M, Heister DJ, Eisinger F, Vogel E, Heyne N, Birkenfeld AL, Artunc F (2024). SGLT2 Inhibitors Decrease Overhydration and Proteasuria in Patients with Chronic Kidney Disease: A Longitudinal Observational Study. *Kidney Blood Press Res.* 49(1): 124-134.
115. Schork A, Eberbach ML, Artunc F, Bohnert BN, Eisinger F, Heister DJ, Vosseler D, Nadalin S, Birkenfeld AL, Heyne N, Guthoff M (2024). SGLT2 Inhibitors Correct Fluid Overload in Adult Kidney Transplant Recipients-A Prospective Observational Study. *Transpl Int.* 37: 12879.
116. Berrington de Gonzale A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett W C, Thun MJ (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 363(23): 2211-9.
117. Oka K, Masuda T, Ohara K, Miura M, Morinari M, Misawa K, Miyazawa Y, Akimoto T, Shimada K, Nagata D (2023). Fluid homeostatic action of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease: the DAPA-BODY Trial. *Front Med (Lausanne).* 10: 1287066.
118. Mayne KJ, Staplin N, Keane DF, Wanner C, Brenner S, Cejka V, Stegbauer J, Judge PK, Preiss D, Emberson J, Trinca D, Dayanandan R, Lee R, Nolan J, Omata A, Green JB, Cherney DZI, Hooi LS, Pontremoli R, Tuttle KR, Lees JS, Mark PB, Davies SJ, Hauske SJ, Steubl D, Brückmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R, Herrington WG (2024). Effects of Empagliflozin on Fluid Overload, Weight, and Blood Pressure in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 35(2): 202-215.
119. Goetze JP, Jensen G, Møller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH (2006). BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest.* 36(1): 8-15.
120. Sasaki T, Oishi E, Nagata T, Sakata S, Chen S, Furuta Y, Honda T, Yoshida D, Hata J, Tsuboi N, Kitazono T, Yokoo T, Ninomiya T (2021). N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Incident CKD. *Kidney Int Rep.* 6(4): 976-985.
121. Yasuda K, Kimura T, Sasaki K, Obi Y, Iio K, Yamato M, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T (2012). Plasma B-type natriuretic peptide level predicts kidney prognosis in patients with predialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 27(10): 3885-91.
122. Yilmaz Z, Yildirim Y, Oto F, Aydin FY, Aydin E, Kadiroglu AK, Yilmaz ME (2014). Evaluation of volume overload by bioelectrical impedance analysis, NT-proBNP and inferior vena cava diameter in patients with stage 3&4 and 5 chronic kidney disease. *Ren Fail.* 36(4): 495-501.

123. Matsuba I, Takihata M, Takai M, Maeda H, Kubota A, Iemitsu K, Umezawa S, Obana M, Kaneshiro M, Kawata T, Takuma T, Takeda H, Machimura H, Mokubo A, Motomiya T, Asakura T, Kikuchi T, Matsuzawa Y, Ito S, Miyakawa M, Terauchi Y, Kanamori A (2021). Effects of 1-year treatment with canagliflozin on body composition and total body water in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 23(12): 2614-2622.
124. Hu S, Lin C, Cai X, Zhu X, Lv F, Nie L, Ji L (2021). The Urinary Glucose Excretion by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Different Levels of Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12: 814074.
125. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH (2016). Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 11(11): e0165703.
126. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A (2019). Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci.* 20(3).
127. Li L, Konishi Y, Morikawa T, Zhang Y, Kitabayashi C, Kobara H, Masaki T, Nakano D, Hitomi H, Kobori H, Nishiyama A (2018). Effect of a SGLT2 inhibitor on the systemic and intrarenal renin-angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats. *J Pharmacol Sci.* 137(2): 220-223.
128. Sen T, Scholtes R, Greasley PJ, Cherney DZI, Dekkers CCJ, Vervloet M, Danser AHJ, Barbour SJ, Karlsson C, Hammarstedt A, Li Q, Laverman GD, Bjornstad P, van Raalte DH, Heerspink HJL (2022). Effects of dapagliflozin on volume status and systemic haemodynamics in patients with chronic kidney disease without diabetes: Results from DAPASALT and DIAMOND. *Diabetes Obes Metab.* 24(8): 1578-1587.
129. Berton AM, Parasiliti-Caprino M, Prencipe N, Bioletto F, Lopez C, Bona C, Caputo M, Rumbolo F, Ponzetto F, Settanni F, Gasco V, Mengozzi G, Ghigo E, Grottoli S, Maccario M, Benso AS (2023). Copeptin adaptive response to SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: The GliRACo study. *Front Neurosci.* 17: 1098404.
130. Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, Yasui A, Nishiyama A, Kitada K, Titze J (2021). Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol.* 17(1): 65-77.
131. Marton A, Saffari SE, Rauh M, Sun RN, Nagel AM, Linz P, Lim TT, Takase-Minegishi K, Pajarillaga A, Saw S, Morisawa N, Yam WK, Minegishi S, Totman JJ, Teo S, Teo LLY, Ng CT, Kitada K, Wild J, Kovalik JP, Luft FC, Greasley PJ, Chin CWL, Sim DKL, Titze J (2024). Water Conservation Overrides Osmotic Diuresis During SGLT2 Inhibition in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 83(15): 1386-1398.
132. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M, Kubozono T, Ohishi M (2017). Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol.* 18(1): 23.
133. Tanaka H, Takano K, Iijima H, Kubo H, Maruyama N, Hashimoto T, Arakawa K, Togo M, Inagaki N, Kaku K (2017). Factors Affecting

- Canagliflozin-Induced Transient Urine Volume Increase in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther.* 34(2): p. 436-451.
134. Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, Hesp AC, Greasley PJ, Karlsson C, Hammarstedt A, Arya N, van Raalte DH, Heerspink HJL (2021). Natriuretic Effect of Two Weeks of Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function During Standardized Sodium Intake: Results of the DAPASALT Trial. *Diabetes Care.* 44(2): 440-447.
 135. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, Laverman GD, Frimodt-Møller M, Jørgensen NR, Faber J, Danser AHJ, Gansevoort RT, Rossing P, Persson F, Heerspink HJL (2019). Effects of Dapagliflozin on Volume Status When Added to Renin-Angiotensin System Inhibitors. *J Clin Med.* 8(6).
 136. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schroder A, Luft FC (2014). Spooky sodium balance. *Kidney Int.* 85(4): 759-67.
 137. Georgianos PI, Agarwal R (2023). Hypertension in chronic kidney disease-treatment standard 2023. *Nephrol Dial Transplant.* 38(12): 2694-2703.
 138. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, Woerle HJ, von Eynatten M, Broedl UC (2014). The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 13: 28.
 139. van Ruiten CC, Smits MM, Kok MD, Serné EH, van Raalte DH, Kramer MHH, Nieuwdorp, M, RG I. Jzerman (2022). Mechanisms underlying the blood pressure lowering effects of dapagliflozin, exenatide, and their combination in people with type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 21(1): 63.
 140. McGurnaghan SJ, Brierley L, Caparrotta TM, McKeigue PM, Blackburn LAK, Wild SH, Leese GP, McCrimmon RJ, McKnight JA, Pearson ER, Petrie JR, Sattar N, Colhoun HM (2019). The effect of dapagliflozin on glycaemic control and other cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study. *Diabetologia.* 62(4): 621-632.
 141. Ma C, Li X, Li W, Li Y, Shui F, Zhu P (2023). The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 55(12): 3167-3174.
 142. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J (2013). Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 15(9): 853-62.
 143. Dekkers CCJ, Sjöström CD, Greasley PJ, Cain V, Boulton DW, Heerspink HJL (2019). Effects of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 21(12): 2667-2673.
 144. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, Afsar B, Cherney DZI, Covic A (2022). Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 54(4): 827-841.

145. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, Nakamura Y, Ohno M, Utsunomiya K, Furukawa T, Tei R, Abe M (2019). Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther.* 21(12): 713-720.
146. Wittbrodt ET, James G, Kumar S, van Haalen H, Chen H, Sloand JA, Kalantar-Zadeh K (2022). Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 15(2): 244-252.
147. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, Rahamimov R, Gafter U, Mor E, Chagnac A, Rozen-Zvi B (2019). Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol.* 20(1): 51.
148. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C (2017). Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5(8): 610-621.
149. Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, Corna D, Buelli S, Zanchi C, Villa S, Morigi M, Remuzzi G, Benigni A, Zoja C (2018). SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight.* 3(15).
150. EMPA-KIDNEY Group Collaborative (2024). Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the empa-kidney trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 12(1): 39-50.
151. Dong Y, Shi S, Liu L, Zhou X, Lv J, Zhang H (2023). Effect of SGLT2 inhibitors on the proteinuria reduction in patients with IgA nephropathy. *Front Med (Lausanne).* 10: 1242241.
152. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, Tarng DC (2014). Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 85(3): 703-9.
153. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G (2015). Progression of renal injury toward interstitial inflammation and glomerular sclerosis is dependent on abnormal protein filtration. *Nephrol Dial Transplant.* 30(5): 706-12.
154. Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, Liaw SJ, Ng CJ (1997). Rapid life-threatening hyperkalemia after addition of amiloride HCl/hydrochlorothiazide to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Emerg Med.* 30(5): 612-5.
155. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS (2011). The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 26(2): 414-30.

VII Veröffentlichungen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits unter folgenden Titeln veröffentlicht:

Freier Vortrag:

Veränderungen des Volumenstatus mit Beginn einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bei chronischer Nierenkrankheit. Schork A. Kongress für Nephrologie 2022, 14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 06.-09. Oktober 2023

Poster:

Effekt von SGLT2-Inhibitoren auf Glukosurie, Körperzusammensetzung, Volumenstatus und Plasma-Renin- und Aldosteron-Konzentration bei Patienten nach Nierentransplantation. Schork A, Eberbach M. L., Artunc F, Bohnert B N, Heister D J, Eisinger F, Heyne N, Guthoff M. Kongress für Nephrologie 2023, 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 05.-08. Oktober 2023

Paper:

SGLT2 Inhibitors Decrease Overhydration and Proteasuria in Patients with Chronic Kidney Disease: A Longitudinal Observational Study (2024). Schork, A., Eberbach, M. L., Bohnert, B. N., Worn, M., Heister, D. J., Eisinger, F., Vogel, E., Heyne, N., Birkenfeld, A. L.; Artunc, F. *Kidney Blood Press Res.* 49(1): p. 124-134.

SGLT2 Inhibitors Correct Fluid Overload in Adult Kidney Transplant Recipients A Prospective Observational Study (2024). Schork, A., Eberbach, M. L., Artunc, F., Bohnert, B. N., Eisinger, F., Heister, D.J., Vosseler, D., Nadalin, S., Birkenfeld, A. L., Heyne, N., Guthoff, M. *Transpl Int.* 37: p. 12879.

VIII Anhang

ANHANG A	PRÜFBOGEN STUDIENBEGINN (CRF BL).....	XXVII
ANHANG B	PRÜFBOGEN NACHBEOBACHTUNGSZEITPUNKTE (CRF FU).....	XXXI
ANHANG C	AUFKLÄRUNGSTEXT.....	XXXIV
ANHANG D	EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG.....	XXXVII

Anhang A Prüfbogen Studienbeginn (CRF BL)

[illegible]

CRF_Baseline

ID-Nr.: BCM-CKD-[] [] []	Untersuchungsdatum (tt.mm.jjjj): [] [] [] [] . [] [] [] [] . [] [] [] []	
Anamnese		
Vorerkrankungen	Nein	Ja
Diabetes mellitus	☐	☐ , _____
Nierenerkrankung	☐	☐ , _____
Herzerkrankung	☐	☐ , _____
Arterielle Hypertonie	☐	☐
Schlaganfall	☐	☐
Lungenerkrankung	☐	☐ , _____
Andere internistische / relevante Vorerkrankungen	☐	☐ , folgende: _____ _____ _____ _____
Klinische Untersuchung		
Untersuchungsgebiet		
Allgemeinzustand	☐ gut	☐ reduziert
Kopf und Neurologie	☐ unauffällig	☐ Auffälligkeit: _____
Herz	☐ unauffällig	☐ Auffälligkeit: _____
Lunge	☐ unauffällig	☐ Auffälligkeit: _____
Bauch	☐ unauffällig	☐ Auffälligkeit: _____
Haut / Extremitäten	☐ unauffällig	☐ Auffälligkeit: _____
Sonstige Auffälligkeit	☐ nein	☐ Auffälligkeit: _____
Blutdruck rechter Arm (im Sitzen oder Liegen, nach ≥ 5 min. Ruhe) 1. Messung: [] [] [] [] / [] [] [] [] mmHg 2. Messung: [] [] [] [] / [] [] [] [] mmHg		

CRF_Baseline

ID-Nr.: BCM-CKD-[] [] []	Untersuchungsdatum (tt.mm.jjjj): [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	
BCM-Messung rechts		
Qualität Q	[] [] [] [] %	
Überwässerung (OH)	[] [] [] [] l	[] [] [] [] %ECW
Gesamtkörperwasser (TBW)	[] [] [] [] l	
Extracelluläres Wasser (ECW)	[] [] [] [] l	
Intracelluläres Wasser (ICW)	[] [] [] [] l	
ECW/ICW	[] [] [] []	
BMI	[] [] [] [] kg/m ²	
Lean Tissue Index (LTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Fat Tissue Index (FTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Muskelmasse (LTM)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Lipidmasse (FAT)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Körperfettmasse (ATM)	[] [] [] [] kg	
Aktive Körperzellmasse (BCM)	[] [] [] [] kg	
BCM-Messung links		
Qualität Q	[] [] [] [] %	
Überwässerung (OH)	[] [] [] [] l	[] [] [] [] %ECW
Gesamtkörperwasser (TBW)	[] [] [] [] l	
Extracelluläres Wasser (ECW)	[] [] [] [] l	
Intracelluläres Wasser (ICW)	[] [] [] [] l	
ECW/ICW	[] [] [] []	
BMI	[] [] [] [] kg/m ²	
Lean Tissue Index (LTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Fat Tissue Index (FTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Muskelmasse (LTM)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Lipidmasse (FAT)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Körperfettmasse (ATM)	[] [] [] [] kg	
Aktive Körperzellmasse (BCM)	[] [] [] [] kg	

CRF_Baseline

ID-Nr.: BCM-CKD-[] [] []	Untersuchungsdatum (tt.mm.jjjj): [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
Laborwerte Blut	
Blutwerte aus dem Zentrallabor: Kreatinin: [] [] [] [] mg/dL eGFR (CKD-EPI): [] [] [] [] mL/min/1,73m ² Harnstoff: [] [] [] [] mg/dL Hb: [] [] [] [] g/dL Natrium: [] [] [] [] mmol/L Kalium: [] [] [] [] mmol/L HbA1c: [] [] [] [] % NT-pro-BNP: [] [] [] [] [] [] ng/L	
Serum, EDTA, Li-Heparin für spätere Messungen zentrifugiert (3500 rpm, 10 min), aliquotiert und eingefroren (-20 °C): ☐ erfolgt oder Blutwerte aus Nephro-Labor: Renin-Aktivität: [] [] [] [] ng Ang l/ml/h Aldosteron-Konzentration: [] [] [] [] pg/ml	
Laborwerte Spontanurin	
Spontanurin-Werte aus dem Zentrallabor: Natrium: [] [] [] [] mmol/L Kalium: [] [] [] [] mmol/L Gesamt-Eiweiß: [] [] [] [] mg/gKrea Albumin: [] [] [] [] mg/gKrea Glukose: [] [] [] [] [] [] [] [] g/dL	
Spontanurinprobe aliquotiert und eingefroren (-20 °C): ☐ erfolgt	

CRF_Follow Up

[illegible]

CRF_Follow Up

ID-Nr.: BCM-CKD-[] [] []	Untersuchungsdatum (tt.mm.jjjj): [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	
BCM-Messung rechts		
Qualität Q	[] [] [] [] %	
Überwässerung (OH)	[] [] [] [] l	[] [] [] [] %ECW
Gesamtkörperwasser (TBW)	[] [] [] [] l	
Extracelluläres Wasser (ECW)	[] [] [] [] l	
Intracelluläres Wasser (ICW)	[] [] [] [] l	
ECW/ICW	[] [] [] []	
BMI	[] [] [] [] kg/m ²	
Lean Tissue Index (LTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Fat Tissue Index (FTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Muskelmasse (LTM)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Lipidmasse (FAT)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Körperfettmasse (ATM)	[] [] [] [] kg	
Aktive Körperzellmasse (BCM)	[] [] [] [] kg	
BCM-Messung links		
Qualität Q	[] [] [] [] %	
Überwässerung (OH)	[] [] [] [] l	[] [] [] [] %ECW
Gesamtkörperwasser (TBW)	[] [] [] [] l	
Extracelluläres Wasser (ECW)	[] [] [] [] l	
Intracelluläres Wasser (ICW)	[] [] [] [] l	
ECW/ICW	[] [] [] []	
BMI	[] [] [] [] kg/m ²	
Lean Tissue Index (LTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Fat Tissue Index (FTI)	[] [] [] [] kg/m ²	
Muskelmasse (LTM)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Lipidmasse (FAT)	[] [] [] [] kg	[] [] [] [] %
Körperfettmasse (ATM)	[] [] [] [] kg	
Aktive Körperzellmasse (BCM)	[] [] [] [] kg	

CRF_Follow Up

ID-Nr.: BCM-CKD-[] [] []	Untersuchungsdatum (tt.mm.jjjj): [] [] [] [] . [] [] [] [] . [] [] [] []
Laborwerte Blut	
Blutwerte aus dem Zentrallabor: Kreatinin: [] [] [] , [] [] mg/dL eGFR (CKD-EPI): [] [] [] [] mL/min/1,73m ² Harnstoff: [] [] [] [] mg/dL Hb: [] [] [] , [] [] g/dL Natrium: [] [] [] [] mmol/L Kalium: [] [] , [] [] mmol/L HbA1c: [] [] [] , [] [] % NT-pro-BNP: [] [] [] [] [] [] ng/L	
Serum, EDTA, Li-Heparin für spätere Messungen zentrifugiert (3500 rpm, 10 min), aliquotiert und eingefroren (-20 °C): ☐ erfolgt oder Blutwerte aus Nephro-Labor: Renin-Aktivität: [] [] , [] [] [] ng Ang l/ml/h Aldosteron-Konzentration: [] [] [] [] pg/ml	
Laborwerte Spontanurin	
Spontanurin-Werte aus dem Zentrallabor: Natrium: [] [] [] [] mmol/L Kalium: [] [] [] [] mmol/L Gesamt-Eiweiß: [] [] [] [] [] mg/gKrea Albumin: [] [] [] [] [] mg/gKrea Glukose: [] [] [] [] [] , [] [] [] [] [] g/dL	
Spontanurinprobe aliquotiert und eingefroren (-20 °C): ☐ erfolgt	

Anhang C Aufklärungstext



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Medizinische Klinik

Abt. Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Andreas Birkenfeld

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

Dr. med. A. Schork



Beobachtungsstudie der Veränderungen des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung nach Beginn einer Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor

Lieber Patient, liebe Patientin,

wir möchten Sie hiermit fragen, ob Sie an der Teilnahme an unserer Beobachtungsstudie der Veränderungen des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung nach Beginn einer Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor interessiert sind.

Die Einnahme eines Präparats aus der Gruppe der SGLT2-Inhibitoren (z.B. Empagliflozin, Dapagliflozin) ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine aktuelle Therapiemöglichkeit zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung und bringt einen positiven Effekt auf das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung. Unter dieser Therapie wurde eine Gewichtsabnahme beobachtet. Wir haben herausgefunden, dass diese Gewichtsabnahme zu Beginn durch eine Abnahme des Körperwassers und im Verlauf durch eine Abnahme der Fettgewebemasse bedingt ist. Es ist jedoch noch nicht untersucht worden, wie sich die Körperzusammensetzung und der Wasserhaushalt bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Neubeginn eines SGLT2-Inhibitors verändern.

Mithilfe des Body Composition Monitors der Firma Fresenius Medical Care GmbH kann die Körperzusammensetzung exakt und ohne Eingriff über die Haut gemessen werden. Dabei werden niederfrequente Ströme verwendet, die nicht verspürt werden. Die Messung findet im Liegen statt und dauert ca. 2 min, dabei müssen Sie nur die rechte Hand und den rechten Fuß freimachen. Zusätzlich wollen wir Blutproben (ca. 20 ml) zur Untersuchung von Laborwerten abnehmen und zusätzliche Urinproben gewinnen, anhand derer wir Veränderungen des Wasserhaushalts ablesen können (Reninaktivität, Aldosteron- und NT-pro-BNP-Konzentration im Blut, Urinstatus). Die Abnahme dieser Proben geschieht während der ohnehin routinemäßig erforderlichen Blutentnahme, eine separate Punktion ist nicht erforderlich.

Es sollen etwa 50 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und neu begonnener Einnahme eines SGLT2-Inhibitors an 5 Terminen über ein halbes Jahr hinweg untersucht werden. Im Rahmen Ihrer Behandlung am UKT erhalten Sie aus medizinischer Indikation die Therapie mit einem Medikament aus der Gruppe der SGLT2-Inhibitoren und sind deshalb für die Studienteilnahme geeignet. Die zusätzlichen Untersuchungen finden während Ihres Aufenthaltes in der Diabetologischen Wochenklinik oder Ihren ambulanten Vorstellungen statt. Es entsteht ein zusätzlicher Zeitaufwand an den jeweiligen Untersuchungstagen von ca. 20 Minuten. Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, Ihre Therapie verändert sich durch die Studienteilnahme nicht. Es ist mit keinem Nachteil oder Risiko zu rechnen, da keine studienbedingte Gabe eines Medikaments erfolgt. Durch Ihre Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Diagnostik bzgl. Ihrer

aktuellen Körperzusammensetzung und dem Wasserhaushalt, was zur Steuerung Ihrer Therapie herangezogen werden kann. Die Studienteilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen geprüft.

Bei Fragen während der Beobachtungsstudie können Sie sich jederzeit an uns wenden.



Dr. med. Anja Schork

(Assistenzärztin, Studienärztin)



Prof. Dr. med. Ferruh Artunc

(Oberarzt, Studienverantwortlicher)



Information zum Umgang mit in einer Studie erhobenen Daten:

Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (Namen, Geburtstag, Adresse, Vorbefunde, studienbezogene Befunde u.a.) erhoben und verarbeitet.

In die Verarbeitung werden, soweit erforderlich, auch Ihre Krankheitsdaten einbezogen. Die Dokumentation Ihrer Daten und deren Archivierung erfolgt pseudonymisiert in einer geschützten elektronischen Datenbank, zu der nur befugte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einschließlich auf das Berufs- und Datengeheimnis verpflichtete Doktorandinnen und Doktoranden Zutritt haben. Zur Überprüfung der korrekten Übertragung der Behandlungsdaten aus Ihrer Krankenakte in die verschlüsselte Studiendatenbank dürfen bevollmächtigte Personen (sogenannte Monitore) Einblick in die persönlichen Krankheitsdaten nehmen, die mit der Studie im Zusammenhang stehen. Alle beteiligten Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten können auch für künftige Forschungsvorhaben der Klinik bzw. des Instituts genutzt und weiterverarbeitet werden.

Die Verarbeitung und Nutzung der pseudonymisierten Daten erfolgt auf Erhebungsbögen und elektronischen Datenträgern im Regelfall für die Dauer von 10 Jahren, soweit der Zweck der Studie, z. B. bei Einbringung in eine Datenbank und bei Langzeitstudien, keine längere Speicherdauer erfordert.

Die im Verlauf dieser Studie gewonnenen Informationen können für wissenschaftliche Zwecke auch an Kooperationspartner im Geltungsbereich der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung und an Kooperationspartner außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes, d.h. in Länder mit geringerem Datenschutzniveau (dies gilt auch für die USA) übermittelt werden. Soweit Ihre Daten in Länder mit geringerem Datenschutzniveau übermittelt werden, wird der Verantwortliche alle erforderlichen Maßnahmen treffen, um das Datenschutzniveau zu gewährleisten. Sollte dies nicht möglich sein, werden Ihre Daten lediglich dann übermittelt, wenn Sie in die vorgeschlagene Datenübermittlung ausdrücklich einwilligen, nachdem Sie über die für Sie bestehenden möglichen Risiken einer derartigen Datenübermittlung unterrichtet wurden.

Die Forschungsergebnisse aus der Studie werden in anonymisierter Form in Fachzeitschriften oder in wissenschaftlichen Datenbanken veröffentlicht. Bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse wird Ihre Identität nicht bekannt. Die Prüfarzte vor Ort können jedoch mit Hilfe einer Patientenliste bei Rückfragen die Daten zu Ihrer Person zurückführen.

Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten anfordern sowie die Überlassung einer kostenlosen Kopie verlangen und haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie können auch jederzeit verlangen, dass Ihre Daten gelöscht oder anonymisiert werden, so dass ein Bezug zu Ihrer Person nicht mehr hergestellt werden kann. Diese Rechte sind nach § 13 des

Landesdatenschutzanpassungsgesetzes bzw. § 27 des Bundesdatenschutzanpassungsgesetzes insoweit beschränkt, als diese Rechte voraussichtlich die Verwirklichung der jeweiligen Forschungszwecke unmöglich machen oder ernsthaft beeinträchtigen und die Beschränkung für die Erfüllung der jeweiligen Forschungszwecke notwendig ist. Das Recht auf Auskunft besteht darüber hinaus nicht, wenn die Daten für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung erforderlich sind und die Auskunftserteilung einen unverhältnismäßigen Aufwand erfordern würde.

Verantwortlicher für die Datenverarbeitung gem. Art. 4 Abs. 7 DSGVO ist das Universitätsklinikum Tübingen, rechtsfähige Anstalt des öffentlichen Rechts der Universität Tübingen, Geissweg 3, 72076 Tübingen, [REDACTED]. Verantwortliche(r) für die Datenverarbeitung in dieser Studie ist die Studienleiterin/der Studienleiter (Dr. A. Schork / Prof. Dr. F. Artunc). Bei Fragen zur Nutzung oder Verarbeitung Ihrer Daten wenden Sie sich bitten an sie/ihn.

Sollten Sie Bedenken oder Beschwerden im Hinblick auf den Datenschutz haben oder Ihre Rechte gemäß Art. 15ff DSGVO wahrnehmen wollen, können Sie sich an folgenden Kontakt wenden: Universitätsklinikum Tübingen, Datenschutzbeauftragter, Geissweg 3, 72076 Tübingen, [REDACTED]. Sie haben außerdem das Recht sich bei der zuständigen Aufsichtsbehörde für den Datenschutz zu beschweren (Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit in Baden-Württemberg, Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, [REDACTED]).

Rechtsgrundlage für die Verarbeitung sind Art. 6 Abs. 1 lit. a und Art. 9 Abs. 2 lit. a Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) in Verbindung mit Ihrer Einwilligung.

Für die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe Ihrer Daten ist Ihre ausdrückliche Zustimmung durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zum Datenschutz erforderlich.

Fragen /Notizen:

Anhang D Einwilligungserklärung



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Medizinische Klinik

Abt. Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Andreas Birkenfeld

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

Dr. med. A. Schork

Beobachtungsstudie der Veränderungen des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung nach Beginn einer Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor

Vor- und Zuname:Geburtsdatum:

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Hiermit bekunde ich mein Einverständnis freiwillig an einer Beobachtungsstudie der Veränderungen des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung nach Beginn einer Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor teilzunehmen. Über das Studienziel sowie über den geplanten Untersuchungsablauf bin ich sowohl in mündlicher wie in schriftlicher Form aufgeklärt worden. Ich habe die Informationen für den Patienten gelesen, verstanden und deren Inhalt zur Kenntnis genommen; weitere Fragen meinerseits wurden mir beantwortet.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung widerrufen werden. Die erhobenen Daten unterliegen dem Arztgeheimnis und dürfen nur in anonymisierter Form ausgewertet werden.

Ort, Datum	Unterschrift Prüfarzt	Ort, Datum	Unterschrift Patient
------------	-----------------------	------------	----------------------

Einwilligungserklärung zum Umgang mit den in einer Studie erhobenen Daten:

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin.

Ich stimme zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in meine persönliche Krankenakte nehmen dürfen und entbinde den behandelnden Arzt insoweit von seiner ärztlichen Schweigepflicht.

Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu meiner Person nicht hergestellt werden kann.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann.

Ich weiß, dass ich jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann, dass meine bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden.

Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung meiner in dieser Studie erhobenen Daten und meine Rechte angemessen informiert wurde.

Ich stimme der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben (oder in der Information zum Datenschutz) beschriebenen Form zu.

Ort, Datum	Unterschrift Prüfarzt	Ort, Datum	Unterschrift Patient
------------	-----------------------	------------	----------------------

IX Erklärung zum Eigenanteil

Diese Promotionsarbeit wurde in der Abteilung Innere Medizin IV der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Artunc und Frau Dr. Schork durchgeführt.

Die Konzeption der Studie sowie die Erstellung des Prüfplans zur Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und der Universitätsklinik Tübingen erfolgten durch Herrn Prof. Dr. Artunc und Frau Dr. Schork. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten wurde von einem der Prüfarzte der Studie übernommen

Die Messungen des Wasserhaushaltes durch das BCM-Gerät (Firma Fresenius Medical Care), die Durchführung sämtlicher klinischer Untersuchungen sowie die Dokumentation aller Patientendaten erfolgten eigenständig durch mich, bei Abwesenheit vertretungsweise durch einen der Prüfarzte.

Die laborchemischen Messungen wurden im Rahmen der Routine-Diagnostik über das Zentrallabor der Universität Tübingen nach meiner Vorbereitung der Proben durchgeführt. Die Bestimmung der Aldosteron-Konzentration sowie der Renin-Aktivität mittels radioimmunologischer Assays wurde von Frau Antje Raiser, MTA des nephrologischen Labors, nach meiner Vorbereitung der Proben durchgeführt. Die Aktivitätsmessung der Aprotinin-sensitiven Serinproteasen erfolgte nach meiner Probenvorbereitung durch Matthias Wörn im Labor der Arbeitsgruppe von Prof. Artunc.

Das Datenmanagement erfolgte eigenständig durch mich. Die statistische Auswertung erfolgte in Absprache und Zusammenarbeit mit Frau Dr. Schork eigenständig durch mich.

Ich versichere, dass ich das vorliegende Manuskript selbstständig verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Hamburg, den 02.01.2026

X Danksagung

Herzlichen Dank an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Ferruh Artunc, für die Überlassung des Themas, seine fachliche, freundliche und geduldige Unterstützung und die kontinuierliche Begleitung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Des Weiteren gilt ein großer Dank meiner Betreuerin, Frau Dr. Schork, für die hervorragende Betreuung auf allen Ebenen. Ich danke ihr für die gründliche Einarbeitung in den Studienablauf, die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung, die Hilfe bei der statistischen Auswertung, das sorgfältige Korrekturlesen sowie die wertvolle mentale Unterstützung.

Außerdem danke ich dem ärztlichen Direktor der Abteilung, Herrn Prof. Dr. Andreas Birkenfeld, dem Leiter Herrn Prof. Dr. Nils Heyne und allen Mitarbeitern der Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten für die Ermöglichung und Unterstützung der Durchführung dieser Studie. Darüber hinaus danke ich allen Prüfarzten für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten, der Durchführung der klinischen Untersuchungen und der BCM-Messungen.

Danke an Dr. Hubert Kalbacher für die Synthetisierung und Bereitstellung des Peptidsubstrats sowie an Matthias Wörn für die anschließende Aktivitätsmessung der Aprotinin-sensitiven Serinproteasen im Labor.

Auch gilt mein Dank Frau Antje Raiser für die Durchführung der radioimmunologischen Assays.

Ich danke allen Probandinnen und Probanden, die durch ihre Teilnahme und ihre Geduld diese Studie erst ermöglicht haben. Ich wünsche ihnen für ihre Gesundheit und Zukunft alles Gute.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner gesamten Familie, die mir nicht nur den Weg zu meinem Studium ermöglicht haben, sondern mich auch in allen Lebenssituationen mit Liebe, Rückhalt, Motivation und Ermutigung begleitet haben. Nicht zuletzt möchte ich meinem Schwager, Dr. Serdar Yildiz,

herzlich dafür danken, dass er mir Prof. Dr. Ferruh Artunc als Doktorvater empfohlen und den entsprechenden Kontakt hergestellt hat.