

Aus der  
Klinik für Innere Medizin IV  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. D. Fliser

und der  
Klinik für Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. M. Böhm  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse bei chronisch  
nierenkranken Menschen – sind Serum Uromodulin und Zellzahlen der  
intermediären Monozyten additive oder redundante Prognosemarker?**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von  
Christian Dorbath  
geboren am 10.Dezember 1971 in Rinteln/Weser

Tag der Promotion: 18.05.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Gunnar Henrik Heine

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Volk

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Zusammenfassung/Summary .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>10</b>
2.1 Die chronische Nierenerkrankung.....	10
2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der chronischen Nierenerkrankung.....	11
2.3 Physiologie und Pathophysiologie von Uromodulin sowie Monozyten.....	12
2.4 Fragestellung der Promotionsarbeit .....	15
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
3.1 Patientenrekrutierung .....	17
3.1.1 Einschlusskriterien .....	17
3.1.2 Ausschlusskriterien .....	17
3.2 Untersuchungsablauf.....	18
3.3 Nachkontrollen.....	21
3.4 Studienendpunkte.....	22
3.5 Dokumentation und Statistik .....	23
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
4.1 Baselinecharakteristika.....	25
4.2 Korrelationen/partielle Korrelationen nach Spearman.....	29
4.3 Korrelationen im Streudiagramm .....	33
4.3.1 Korrelation zwischen Serum Uromodulin und der glomerulären Filtrationsrate.....	33
4.3.2 Korrelationen zwischen Serum Uromodulin und den Zellzahlen der Monozytensubpopulationen.....	34
4.4 Ereignisfreies Überleben, Kaplan-Meier-Analysen.....	37

4.4.1 Serum Uromodulin als Prädiktor atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisationen .....	37
4.4.2 Serum Uromodulin als Prädiktor renaler Ereignisse .....	41
4.4.3 Intermediäre Monozyten als Prädiktoren atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisationen .....	42
4.4.4 Intermediäre Monozyten als Prädiktoren renaler Ereignisse.....	46
4.5 Multivariate Cox-Regressionsanalysen .....	47
4.5.1 Serum Uromodulin und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inclusive Tod jedweder Genese.....	47
4.5.2 Intermediäre Monozyten und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese .....	47
4.5.3 Serum Uromodulin und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse.....	48
4.5.4 Intermediäre Monozyten und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse .....	49
4.5.5 Serum Uromodulin und Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen .....	50
4.5.6 Intermediäre Monozyten und Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen.....	50
4.5.7 Serum Uromodulin und renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese .....	51
4.5.8 Intermediäre Monozyten und renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese .....	51
4.6 ROC-Analysen.....	57
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>62</b>
5.1 Hintergrund.....	62
5.2 Kardiovaskuläre und atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen bei der chronischen Nierenerkrankung .....	64
5.3 Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen bei der chronischen Nierenerkrankung .....	64

5.4 Serum Uromodulin als Risikomarker.....	66
5.5 Monozytensubpopulationen bei der chronischen Nierenerkrankung und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung.....	71
5.6 Serum Uromodulin versus Monozytensubpopulationen als Prognosemarker bei der chronischen Nierenerkrankung und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung.....	77
5.7 Limitationen .....	78
5.8 Fazit und Ausblick.....	80
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>7 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
<b>8 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>9 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>10 Publikationen.....</b>	<b>99</b>
<b>11 Danksagung.....</b>	<b>100</b>
<b>12 Lebenslauf .....</b>	<b>101</b>
<b>13 Anhang.....</b>	<b>103</b>
13.1 Einwilligungserklärung .....	103
13.2 Datenschutzerklärung.....	104
13.3 Fragebogen Baseline.....	105
13.4 Fragebogen Follow-up.....	112

# 1 Zusammenfassung

## **Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen – sind Serum Uromodulin und Zellzahlen der intermediären Monozyten additive oder redundante Prognosemarker?**

Eine frühzeitige Beurteilung des individuellen Risikos atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse ist bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung sinnvoll, um bei diesen Hochrisiko-Patienten mittels intensiver Primär- oder Sekundärprävention eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse anzustreben.

Serumspiegel des renal gebildeten Uromodulin wurden bereits als „nierenspezifische“ kardiovaskuläre Risikomarker postuliert.

Serum Uromodulin ist mit systemischer Inflammation assoziiert; bisherige epidemiologische Arbeiten adjustierten aber nur für humorale und nicht für zelluläre Inflammationsmarker.

Es konnte in Vorarbeiten gezeigt werden, dass „intermediäre Monozyten“ (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> Monozyten) als zentrale Komponenten des zellulären Immunsystems das Auftreten von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen prädisponieren.

In der epidemiologischen CARE FOR HOME Studie sollte bei chronisch nierenkranken Patienten (CKD Stadien G 2 - G 4 nach KDIGO) einerseits überprüft werden, ob Serum Uromodulin und die Zellzahlen der intermediären Monozyten miteinander assoziiert sind; andererseits sollte überprüft werden, ob Serum Uromodulin und Zellzahlen der intermediären Monozyten voneinander unabhängige Prädiktoren von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen sind oder ob eine Adjustierung für die Zellzahlen intermediärer Monozyten die prognostische Bedeutung von Serum Uromodulin begrenzt.

In exploratorischen Analysen sollte zudem die Bedeutung von Serum Uromodulin und Zellzahlen der Monozytensubpopulationen für die Prädiktion nicht-atherosklerotischer kardialer Ereignisse (stationäre Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz) und renaler Ereignisse (Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung) in CARE FOR HOME untersucht werden.

Dafür wurden in dieser Arbeit bei 542 chronisch nierenkranken Teilnehmern der CARE FOR HOME-Studie Serum Uromodulin, Zellzahlen der Monozyten und der Monozytensubpopulationen sowie traditionelle und andere nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikoparameter erfasst. Über einen mittleren Zeitraum von  $5,2 \pm 2,1$  Jahren wurden das Auftreten vordefinierter Endpunkte erfasst. Hierbei wurde als primärer kardiovaskulärer Endpunkt das Auftreten atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse (inklusive Tod jedweder Genese), als sekundäre Endpunkte einerseits atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ohne nicht-kardiovaskuläre Todesfälle), andererseits Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, und eine Progression der chronischen Nierenerkrankung (definiert als Reduktion der eGFR (estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre

Filtrationsrate) auf 50 % im Vergleich zum Studieneinschluss, Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens über mindestens drei Monate und / oder Tod jedweder Genese) untersucht.

Es konnte zunächst eine univariate signifikante inverse Korrelation zwischen Serum Uromodulin und den Zellzahlen der intermediären Monozyten gezeigt werden, die auch nach Adjustierung für die eGFR – wenngleich abgeschwächt – persistierte.

Atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse wurden univariat sowohl durch niedriges Serum Uromodulin als auch durch hohe Zellzahlen intermediärer Monozyten prädiziert; jedoch erwiesen sich in multivariaten Cox-Regressionsanalysen zwar Zellzahlen der intermediären Monozyten, nicht aber Serum Uromodulin als unabhängiger Prädiktor atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse.

Bei Betrachtung der sekundären Endpunkte war niedriges Serum Uromodulin zwar univariat mit Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen und mit einer Progression einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert, aber nach einer Adjustierung für traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren verblieb keine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt. Die Zellzahlen der intermediären Monozyten zeigten sich als unabhängige Prädiktoren der Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung, nicht aber der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen.

Ob die Assoziation zwischen Serum Uromodulin und den Zellzahlen der intermediären Monozyten kausal auf eine Beeinflussung der Monozytendifferenzierung durch Uromodulin zurückgeführt werden kann, müssten zukünftige experimentelle Arbeiten zeigen.

Da sich intermediäre Monozyten als Prädiktoren von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bestätigten und sich zusätzlich als Prädiktoren der Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung zeigten, sollten weitere experimentelle Arbeiten zunächst die kausale Bedeutung der Monozytensubpopulationen in der Entstehung und Progression der Atherosklerose und der chronischen Nierenerkrankung näher charakterisieren, bevor mögliche therapeutische Interventionen experimentell und nachfolgend klinisch untersucht werden könnten.

## Summary

### **Prediction of cardiovascular and renal events in patients with chronic kidney disease – are serum uromodulin and cell counts of intermediate monocytes additive or redundant prognostic markers?**

An early assessment of the individual risk of atherosclerotic cardiovascular events is useful in patients with chronic kidney disease when aiming to reduce cardiovascular events in these high-risk patients by intensified primary or secondary prevention.

Serum levels of renal uromodulin have already been postulated as “kidney-specific” cardiovascular risk markers. Serum uromodulin is associated with systemic inflammation; however, previous epidemiological studies were only adjusted for humoral inflammation markers, but not for cellular markers.

Preliminary work has found “intermediate monocytes” (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes) as central components of the cellular immune system to predict the occurrence of atherosclerotic cardiovascular events.

The epidemiological CARE FOR HOME study first tested whether serum uromodulin and cell counts of intermediate monocytes are correlated in patients with chronic kidney disease (CKD stages G2 – G4 according to KDIGO); next, it analyzed whether serum uromodulin and intermediate monocytes cell counts are independent predictors of atherosclerotic cardiovascular events or if adjustment for intermediate monocytes cell counts limits the prognostic role of serum uromodulin. The impact of serum uromodulin and cell counts of intermediate monocytes for predicting non-atherosclerotic cardiac events (hospital admission for heart failure) and renal events (progression of chronic kidney disease) was also investigated by exploratory data analysis.

Within the CARE FOR HOME study, cell counts of total monocytes and monocyte subpopulations as well as traditional and non-traditional cardiovascular risk factors were assessed among 542 participants with chronic kidney disease. The occurrence of predefined endpoints was recorded over a mean time of  $5,2 \pm 2,1$  years. The primary cardiovascular endpoint was the occurrence of atherosclerotic cardiovascular events (including death of any cause). The secondary endpoints were (1) atherosclerotic cardiovascular events (excluding non-cardiovascular deaths), (2) heart failure-related hospitalizations, and (3) progression of chronic kidney disease (defined as a reduction of eGFR (estimated glomerular filtration rate) below 50% of baseline values, need for kidney replacement therapy for at least three month and / or death of any cause).

As the first one, this study confirmed a significant inverse correlation between serum uromodulin and cell counts of intermediate monocytes in univariate analysis, which was only partly attenuated when adjusting for eGFR.



Atherosclerotic cardiovascular events were univariately predicted by both low serum uromodulin and high cell counts of intermediate monocytes; however, multivariate Cox regression analysis found only cell counts of intermediate monocytes, but not serum uromodulin, to remain independent predictors of atherosclerotic cardiovascular events.

Regarding secondary endpoints, low serum uromodulin was associated with hospitalizations due to heart failure and with the progression of chronic kidney disease in univariate analyses, but not after adjusting for traditional and non-traditional risk factors. Intermediate monocyte cell counts were independent predictors of progression of chronic kidney disease, but not of hospitalizations due to heart failure.

Future experimental work may analyze whether the association between serum uromodulin and cell counts of intermediate monocytes can (patho)physiologically be linked to direct uromodulin effects upon monocyte differentiation.

As intermediate monocytes were confirmed as predictors of atherosclerotic cardiovascular events and additionally characterized as predictors of chronic kidney disease progression, further experimental work should first better characterize the causal role of monocyte subpopulations in the development and progression of both atherosclerosis and chronic kidney disease. Subsequently, potential therapeutic interventions may be investigated first in experimental studies and – if successful – later in clinical studies.

## 2 Einleitung

### 2.1 Die chronische Nierenerkrankung

Eine chronische Nierenkrankheit liegt nach der Definition der globalen KDIGO-Initiative (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) vor, wenn strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Nieren mit negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand über mehr als drei Monate bestehen (43).

Zu den wichtigsten Ursachen einer chronischen Nierenerkrankung gehören Diabetes mellitus (quantitativ Typ 2 Diabetes mellitus häufiger als Typ 1 Diabetes mellitus), arterieller Hypertonus, Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritiden, verschiedene Formen der Zystennieren (insbesondere die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung) sowie Autoimmunerkrankungen wie Vaskulitiden und Kollagenosen.

Im Jahr 2017 wurde die weltweite Prävalenz einer chronischen Nierenerkrankung mit 697,5 Millionen Menschen erfasst, was einem Anteil von 9,1 % der Weltbevölkerung entspricht. Die altersstandardisierte weltweite Prävalenz war bei Frauen (9,5 %) höher als bei Männern (7,3 %). Erwartungsgemäß lebt etwa jeder dritte Mensch mit einer chronischen Nierenerkrankung in China (~ 132,3 Millionen Menschen) oder Indien (~ 115,1 Millionen Menschen), in insgesamt zehn Staaten lebten mehr als 10 Millionen Patienten, in 79 Staaten mehr als 1 Million Patienten (29).

Obwohl in Querschnittsanalysen nur ~ 1 % aller Patienten mit chronischer Nierenerkrankung einer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nieren-Transplantation) bedarf, sind auch frühere Stadien der chronischen Nierenerkrankung für das Gesundheitssystem mit erheblichen Kosten (44) verbunden, insbesondere aber für die betroffenen Menschen sowohl direkt mit teilweise ausgeprägten gesundheitlichen Folgen als auch indirekt mit extrarenalen Komorbiditäten assoziiert, die die Lebenserwartung und Lebensqualität der betroffenen Menschen signifikant zu reduzieren vermögen (44). Im Mittelpunkt dieser Komorbiditäten steht das vorzeitige Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei chronisch nierenkranken Menschen.

Im Jahr 2017 wurde bei 1,2 Millionen Menschen eine chronische Nierenerkrankung als (direkte) Todesursache angenommen, womit die chronische Nierenerkrankung an zwölfter Stelle der globalen Todesursachen steht (11,29). Darüber hinaus aber konnten 1,4 Millionen kardiovaskuläre Todesfälle auf eine verminderte Nierenfunktion zurückgeführt werden.

## 2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der chronischen Nierenerkrankung

Ein Zusammenhang zwischen einer chronischen Nierenerkrankung und kardiovaskulären Erkrankungen wurde erstmals im Jahre 1836 von Dr. Richard Bright berichtet (10), wobei er insbesondere eine mögliche Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Proteinurie und einer linksventrikulären Hypertrophie diskutierte.

In rezenten epidemiologischen Arbeiten erhöhte eine prävalente chronische Nierenerkrankung das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen mindestens auf das 2 bis 4-fache (27); bei Dialysepatienten ist das Risiko sogar mehr als fünffach erhöht (16).

Neben den „traditionellen“ atherosklerotischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie

- arterieller Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyper-LDL-Cholesterinämie/Dyslipidämie
- Hyper-Lipoprotein(a)-ämie
- Nikotinabusus
- Adipositas
- familiäre Belastung mit vorzeitigen atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen
- Alter
- Bewegungsmangel
- männliches Geschlecht

werden auch die zusätzlichen „nicht-traditionellen“ Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse im Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung diskutiert (86),

insbesondere

- Anämie (renale Anämie durch EPO-Mangel und Eisenmangel)
- chronische Mikroinflammation
- Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
- Sympathikusaktivierung
- oxidativer Stress
- Störungen im Mineral- und Knochenhaushalt („chronic kidney disease – bone and mineral disorders“; CKD-MBD), inklusive Hyperphosphatämie und sekundärer
- Hyperparathyreoidismus
- Albuminurie
- Hyperhomocysteinämie

- andere, oft unzureichend charakterisierte "Urämie-Toxine".

Das frühzeitige Erkennen von Risikofaktoren könnte chronisch nierenkranken Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko erlauben, durch frühzeitige präventive oder therapeutische Interventionen die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankung zu verhindern oder deren Progredienz zu verlangsamen und somit längerfristig die Mortalität zu vermindern. Hierbei sind bei chronisch nierenkranken Patienten konventionelle Risikomodelle der kardiovaskulären Medizin, die vor allem auf traditionelle Risikofaktoren fokussieren, weniger geeignet als in der Allgemeinbevölkerung.

Die alleinige Berücksichtigung von traditionellen Risikofaktoren mit klassischen Prädiktionstools aus der Kardiologie reicht bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung nicht aus, um mit ausreichender Genauigkeit das individuelle Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen einzuschätzen (102) – möglicherweise aufgrund der bedeutsamen Rolle von nicht-traditionellen Risikofaktoren, welche bei chronisch nierenkranken Menschen zur Atherosklerose beitragen (13,52).

Deshalb versucht man bei diesem Patientenkollektiv zusätzliche Faktoren zur Risikostratifizierung zu etablieren, die entweder als „nicht-traditionelle“ Risikofaktoren etabliert sind, oder die als „neue“ prädiktive Biomarker diskutiert werden, ohne eine bisher erwiesene Rolle in der Pathogenese aufzuweisen.

Die Integration von „nicht-traditionellen Risikofaktoren“ erbrachte bislang gegenüber klassischen Prädiktionstools keinen eindeutigen und allgemein akzeptierten prognostischen Zugewinn (102).

Innerhalb der „neuen“ prädiktiven Biomarker ohne bisher erwiesene pathogenetische Rolle wurde wiederholt das Protein Uromodulin als Prädiktor atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen diskutiert (48,51), welches nach aktuellem Wissensstand ausschließlich in den Nieren synthetisiert wird (18), weshalb es als ein Nieren-spezifischer Marker fungieren könnte.

### **2.3 Physiologie und Pathophysiologie von Uromodulin sowie Monozyten**

1950 wurde von Igor Tamm und Frank Horsfall ein Mucoprotein aus dem Urin isoliert, das nach seinen Entdeckern Tamm-Horsfall-Protein (THP) benannt wurde (100). 1985 berichteten Andrew V. Muchmore und Jean M. Decker über ein Glykoprotein mit einer

Größe von 85 kDa im Urin schwangerer Frauen, welches von ihnen als Uromodulin bezeichnet wurde (62). Zwei Jahre später gelang Pennica et al. durch Klonierung der Uromodulin-cDNA der Nachweis, dass es sich beim Tamm-Horsfall-Protein und Uromodulin um identische Proteine handelt (73).

Bei gesunden Menschen ist Uromodulin dasjenige Protein, das in höchster Konzentration im Urin gefunden wird (Ausscheidung bei Gesunden ~ 50 mg/d) (47). Sein Kohlenhydratanteil beträgt etwa 30 % des Gesamtgewichtes.

Uromodulin wird nach aktuellem Wissenstand ausschließlich in den Nieren gebildet, davon überwiegend in den Zellen des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife und zu ~ 10 % in den Zellen des pars convoluta des distalen Tubulus (109). Es wird mit Hilfe von Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI) an die luminalen Zellmembran transportiert, wo nach proteolytischer Spaltung eine Freisetzung in das Tubuluslumen erfolgt.

Zusätzlich zu der tubulären Sekretion wird Uromodulin auch auf der basolateralen Seite der Tubuluszelle in das Interstitium und Blut freigesetzt (4,23). Im Serum liegt Uromodulin allerdings nur in einer sehr niedrigen Konzentration (70 - 540 ng/ml) vor (111), seine physiologische Bedeutung in der Zirkulation bleibt unklar.

Hingegen könnte das in den Urin sezernierte Uromodulin vor Harnwegsinfektionen schützen, indem es Filamente auf der Oberfläche von E. coli bilden kann (114).

Diese Filamente umhüllen die Erreger, welche dadurch daran gehindert werden sollen, am Urothel der Harnblase eine Infektion auszulösen.

Außerdem wird postuliert, dass Urin-Uromodulin im Zusammenwirken mit Osteopontin (OPN) durch direkte Bindung an Calcium-Ionen und Beeinflussung der Calcium-Kristallisation die Bildung von Calcium-Oxalat-Nierensteinen vermindere (61).

Diese Erkenntnisse resultieren allerdings größtenteils aus in-vitro-Untersuchungen und sind noch nicht ausreichend durch größere epidemiologische Studien in-vivo beim Menschen belegt worden (83).

Umgekehrt kann bei Patienten mit einem multiplen Myelom eine Verklumpung von Tamm-Horsfall-Protein und monoklonalen Leichtketten im Tubulusapparat zu einer Cast-Nephropathie führen (41).

Uromodulin wird durch das UMOD-Gen auf Chromosom 16 (Genlokus 16p12.3) codiert.

Es konnten Mutationen im UMOD-Gen als Ursache von erblichen Nierenerkrankungen detektiert werden (9), insbesondere die ehemals als FJHN1 (familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie 1) und MCKD2 oder UKD (medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 2 oder Uromodulin kidney disease) bezeichneten Krankheitsbilder, die

inzwischen gemeinsam unter der Bezeichnung ADTKD-UMOD (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD) zusammengefasst werden (22,28).

ADTKD-UMOD kann sich durch Hyperurikämie mit Gicht und durch eine tubulointerstitielle Nephritis manifestieren, in einigen Fällen wird außerdem eine vermehrte Bildung von corticomedullären (Nieren-)Zysten beschrieben (34).

Im Gesamtspektrum der autosomal-dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen gilt mit einer geschätzten Prävalenz von ~37 % ADTKD-UMOD als häufigster Subtyp (70), und im Gesamtspektrum von monogenetisch bedingten chronischen Nierenerkrankungen konnten Mutationen im UMOD-Gen bei bis zu 3 % aller Betroffenen nachgewiesen werden (33).

Nach Auswertungen einer prospektiven englischen Studie mit 2027 Teilnehmern im CKD KDIGO Stadium G 3 – G 5, von denen 1425 Teilnehmer dialysepflichtig waren, geht man davon aus, dass ADTKD-UMOD bei bis zu 2 % der Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz vorliegt (28).

Zusätzlich zu diesen relativ seltenen, monokausal krankheitsverursachenden Mutationen im Uromodulin-Gen wurden weitere (und zumeist häufigere) Polymorphismen (SNP, single nucleotide polymorphism) beschrieben, die die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung erhöhten, ohne ein klar umschriebenes, eigenständiges Krankheitsbild auszulösen (46).

So wurden in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) Polymorphismen im UMOD-Gen entdeckt, welche mit einem Einfluss auf die Nierenfunktion und dem Risiko der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung verbunden waren (19).

Köttgen et al. führten Meta-Analysen von genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) und populationsbasierten Studien durch, wobei signifikante Verknüpfungen zwischen Polymorphismen (SNP, single nucleotide polymorphism) im UMOD-Gen und der eGFR (estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) sowie der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung nachgewiesen werden konnten (46).

Über solche genotypisierenden Analysen hinaus wurden auch Urin- und Serumkonzentration von Uromodulin als prädiktiver Biomarker für renale Erkrankungen untersucht.

So ergaben sich Hinweise, dass Serum Uromodulin als ein Marker für die Anzahl der funktionsfähigen Tubuluszellen im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife und somit als ein Marker für die intakten Nephrone fungieren könnte. Somit könnte ein erniedrigtes Serum Uromodulin die Detektion einer chronischen Nierenerkrankung bereits in einem frühen Stadium ermöglichen (85,92).

So wurde in einer Studie mit 91 Patienten, welche in den ersten drei Monaten nach Nierentransplantation observiert wurden, beschrieben, dass ein fehlender adäquater Anstieg des Serum Uromodulin-Spiegels nach Nierentransplantation auf ein frühes Transplantatversagen hinweisen kann (93).

Es wurde bereits eine inverse Korrelation zwischen Serum Uromodulin und Markern des kardiovaskulären Risikos sowie eine Assoziation mit der kardiovaskulären Mortalität beschrieben (17).

Es gibt außerdem Hinweise auf eine Verknüpfung von Serum Uromodulin und Biomarkern der subklinischen Inflammation (108). Vor allem könnte die Assoziation zwischen Serum Uromodulin und den Monozyten/Monozytensubpopulationen von besonderem Interesse sein, da insbesondere für die intermediären Monozyten eine prädiktive Eigenschaft für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen wurde (79).

Im Spektrum der humanen Monozytensubpopulationen lassen sich intermediäre Monozyten durch gleichzeitige hohe Expression der Oberflächenantigene CD14 (Lipopolysaccharid(LPS)-Rezeptor) und CD16 (FcγIII-Rezeptor) als CD14++CD16+ Monozyten von klassischen CD14++CD16- Monozyten und nicht-klassischen CD14+CD16++ Monozyten abgrenzen (121). Chronisch nierenkranke Menschen weisen vermehrt intermediäre Monozyten auf (37,66); zudem zeigen chronisch nierenkranken Menschen Abnormalitäten in der Funktion der Monozyten wie eine Dysregulation der Sekretion von pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Zytokinen (30).

Experimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine direkte pathophysiologische Bedeutung der proinflammatorischen CD14++CD16+ intermediären Monozyten im Prozess der Atherosklerose/Atherogenese beim Menschen (119).

Aufgrund dieser postulierten pathogenetischen Effekte erscheint es sinnvoll, bei epidemiologischen Untersuchungen zu Uromodulin, die dessen mögliche Interaktionen mit systemischer Inflammation respektieren wollen, für die Anzahl der intermediären Monozyten zu adjustieren.

## **2.4 Fragestellung der Promotionsarbeit**

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit soll der Hypothese nachgegangen werden, ob

- Serum Uromodulin mit Zellzahlen intermediärer Monozyten assoziiert ist, und ob

- Zellzahlen intermediärer Monozyten und Serum Uromodulin voneinander unabhängige Prädiktoren atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten sind.

Hierzu analysieren wir Daten der prospektiven CARE FOR HOME Studie. Die prognostischen Implikationen von Monozytenzellzahlen für atheroseklerotische kardiovaskuläre Ereignisse hatte unsere Arbeitsgruppe bereits 2014 untersucht; die aktuellen Untersuchungen berücksichtigen eine verlängerte Nachuntersuchungszeit. Die prognostische Bedeutung von Serum Uromodulin wurde bislang noch nicht in CARE FOR HOME untersucht.

In exploratorischen Analysen soll zudem die Bedeutung von Serum Uromodulin und Monozytensubpopulationen für nicht-atherosklerotische kardiale Ereignisse (stationäre Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz) und für renale Ereignisse (Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung) erstmals in CARE FOR HOME untersucht werden.



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenrekrutierung

Von September 2008 bis September 2018 wurden 575 Teilnehmer mit einer chronischen Nierenerkrankung in den KDIGO GFR Stadien G2 – G4 nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), was einer eGFR von 15 bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> entspricht, in die prospektive CARE FOR HOME Studie (**C**ardiovascular and **R**enal outcome in CKD 2 - 4 patients – The **F**ourth **H**omburg evaluation) eingeschlossen. Die Patientenrekrutierung fand im Universitätsklinikum des Saarlandes in der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten statt.

Das zugrundeliegende Untersuchungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und genehmigt (Ethiknummer 54/04) und orientiert sich an der Deklaration von Helsinki.

Es erfolgte nach einer Aufklärung eine schriftliche Einwilligung durch die Studienteilnehmer.

#### 3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden in die CARE FOR HOME Studie Teilnehmer mit einer chronischen Nierenerkrankung in den KDIGO GFR Stadien G2 – G4 nach MDRD, was einer eGFR von 15 bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Stadium G 3a –G 4) entspricht oder wenn sie bei einer eGFR von 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zusätzlich eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Proteinurie  $> 300$  mg/g Kreatinin
- Persistierende Albuminurie  $> 17/25$  mg/g Kreatinin (Männer/Frauen)
- Glomeruläre Hämaturie
- Erhöhtes Plasma-Cystatin C ( $> 1,05$  mg/l)
- Erhöhtes Plasma-Kreatinin  $> 1,2/0,9$  mg/l (Männer/Frauen)
- Bioptisch gesicherte Nierenerkrankung und / oder Tubulopathie sowie
- Hereditäre Nierenerkrankung.

#### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- eine chronische Nierenerkrankung in den KDIGO GFR Stadien G1 und G5 nach MDRD (eGFR  $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

- die Einnahme von systemischen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 10 Tage oder auch die Einnahme von Cortison innerhalb der letzten 21 Tage
- eine gesicherte aktive onkologische oder hämatologische Systemerkrankung
- eine HIV-Infektion
- ein klinisch apparenter fieberhafter und / oder antibiotikapflichtiger Infekt innerhalb der letzten fünf Tage vor Studieneinschluss
- eine klinisch inapparente Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) > 50 mg/l
- das Vorliegen einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung (innerhalb von vier Wochen vor Studieneinschluss ein Kreatinin-Anstieg von > 50 %)

### **3.2 Untersuchungsablauf**

#### **Blut- und Urinentnahme**

Die Teilnehmer wurden zu Baseline und dann im weiteren Verlauf einmal pro Jahr in die nephrologische Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten einbestellt, um eine Blut- und Urinprobe zu gewinnen.

Die Teilnehmer mussten zum Untersuchungszeitpunkt eine mindestens achtstündige Nahrungskarenz eingehalten haben. Nach einer fünfminütigen Wartezeit in Ruhe wurde am sitzenden Patienten eine oberflächliche Vene am Arm punktiert und 54 ml venöses Vollblut entnommen. Anschließend wurde die Blutprobe zur Analyse in das Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes gebracht. Es wurden folgende Parameter aus der Blutprobe bestimmt:

- EDTA-Blut (2,7 ml EDTA-Monovette): Erythrozyten, Thrombozyten, Differential-Blutbild: Granulozyten (neutrophile, eosinophile, basophile), Lymphozyten, Monozyten
- Plasma (4,7 ml Lithium-Heparin-Monovette): Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Glucose, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Gesamt-Cholesterin, High Density Lipoprotein-Cholesterin, Low Density Lipoprotein-Cholesterin, Triglyzeride, Gesamteiweiß, Albumin, Eisen, C-reaktives Protein (CRP), Ferritin, Troponin-T
- Serum (4,7 ml Serum-Monovette): Apolipoprotein A, Apolipoprotein B, Insulin, Parathormon (intakt), NT-proBNP, 25-Hydroxy-Vitamin D3

Zusätzlich wurde eine Urinprobe (10 ml Urin-Monovette) aus dem Mittelstrahlurin gewonnen, in welcher folgende Parameter bestimmt wurden:

- Urin-Status, Urin-Sediment, Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphor, Kreatinin, Albumin, Mikroglobulin, Eiweiß, Transferrin, Immunglobulin G

### **Berechnung der eGFR**

Die Berechnung der eGFR („estimated glomerular filtration rate“, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) erfolgte mit der korrigierten MDRD-Formel nach Levey et al.:

$GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Kreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter (Jahre)}^{-0,203} \times 0,742$  (bei weiblicher Patientin)  $\times 1,21$  (bei Personen mit schwarzer Hautfarbe)

### **Bestimmung von Baseline Serum Uromodulin**

Baseline Serum Uromodulin wurden unter Anwendung des Serum Uromodulin ELISA der Firma EUROIMMUN (EUROIMMUN AG, Seekamp 31, 23560 Lübeck, [www.euroimmun.de](http://www.euroimmun.de)) bestimmt. Dabei wurden Mikrotitergefäße verwendet, welche mit monoklonalen Anti-Uromodulin-Antikörpern beschichtet sind. Die Probenverdünnung erfolgte mit Serum, 1:100 in Probenpuffer. Die photometrische Messung erfolgt mit einer Wellenlänge von 450 nm und einer Referenzwellenlänge zwischen 620 nm und 650 nm.

### **Bestimmung der Zellzahlen der Gesamtmonozyten/Monozytensubpopulationen**

Zur Bestimmung der Monozytensubpopulationen wurden aus 100 µl EDTA-Vollblut spezifische Zelloberflächenantigene der Monozyten mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern CD86, CD14 und CD16 markiert und danach per Durchflusszytometrie detektiert. Daraus ergaben sich die relativen Prozentangaben für die drei Monozytensubpopulationen. Aus dem Blutbild und den Zellzahlen für die Gesamtmonozyten wurden die Zellzahlen/µl für die Monozytensubpopulationen berechnet (80,118,120).

### **Bestimmung von iFGF-23 und cFGF-23**

Die Messung von iFGF-23 (intact fibroblast growth factor 23, intakter Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23) und cFGF-23 (c-terminal fibroblast growth factor 23, c-terminaler

Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23) erfolgte unter Anwendung eines ELISA der ersten Generation der Firma Immutopics (San Clemente, CA, USA; untere Nachweisgrenze 1,5 rU/ml, obere Nachweisgrenze 1500 rU/ml. Proben mit einer FGF-23 Konzentration > 1500 rU/ml wurden nach Verdünnung gemessen) (88).

### **Erfassung prävalenter kardiovaskulärer Erkrankungen und der aktuellen Medikation**

Es erfolgte bei Einschluss (zu Beginn der Untersuchung) die Erfassung der kardiovaskulären Erkrankungen und der aktuellen Medikation mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang).

Als prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen wurden definiert:

- eine koronararterielle Intervention (PTCA/Stent/Aorto-Coronare-Venen-Bypassoperation)
- eine peripher-arterielle Revaskularisation (PTA/Stent/Bypassoperation)
- eine nichttraumatische Amputation proximal des Fußgelenks
- eine zerebrovaskuläre Revaskularisation (Carotis-Thrombendarterektomie/-Stent)
- Apoplex mit klinischen Symptomen, welche mindestens 24 Stunden persistierten.

Wenn der Teilnehmer innerhalb der letzten 28 Tage mindestens eine Zigarette konsumiert hatte, wurde er als aktiver Raucher eingestuft. Zusätzlich wurde der Zeitraum des aktiven Rauchens, der Zeitpunkt des letzten Nikotinkonsums und die Anzahl der im Durchschnitt gerauchten Päckchen pro Tag über die Zeit eruiert.

Um als Diabetiker eingestuft zu werden, musste ein Nüchtern-Blutzucker > 126 mg/dl, ein ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus und / oder eine dauerhafte antidiabetische Medikation vorliegen.

### **Erfassung anthropometrischer Daten**

Zur Bestimmung des BMI (Body Mass Index) wurden die aktuelle Körpergröße und das aktuelle Gewicht bestimmt.

Body Mass Index = Körpergewicht (kg) / [Körpergröße (m)]<sup>2</sup>

## **Blutdruckmessung**

Nach jeweils fünfminütiger Ruhephase wurde in sitzender Position eine nichtinvasive Blutdruckmessung mit einem automatischen Blutdruckmessgerät (DINAMAP PROCARE Auscultatory 100, SOMA) vorgenommen. Dabei wurde an jeden Arm mit einer Pause von einer Minute zweimal der Blutdruck gemessen. Nach Wechseln der Körperposition wurde in stehender Position nach einer und nach fünf Minuten erneut der Blutdruck am rechten Arm gemessen, um eine orthostatische Reaktion zu dokumentieren.

## **EKG (Elektrokardiogramm)**

Zur Evaluation einer Herz-Rhythmus-Störung oder Ischämie-typischer Veränderungen wurde in Ruhe ein Elektrokardiogramm abgeleitet.

## **Knöchel-Arm-Index**

Zur Evaluation einer möglichen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erfolgte die Ableitung der systolischen Perfusionsdrücke an allen Extremitäten (jeweils beidseits A. brachialis, A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis). Der Knöchel-Arm-Index (ABI, ankle brachial index) wurde als Quotient des systolischen Blutdrucks am Knöchel und des systolischen Blutdrucks am Arm bestimmt. Werte zwischen 0,9 und 1,2 wurden als normal angesehen, ein Wert  $< 0,9$  wurde als Hinweis auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit angesehen.

## **3.3 Nachkontrollen**

Bei allen CARE FOR HOME Teilnehmern erfolgten jährliche Nachkontrollen in den ersten fünf Jahren nach Studieneinschluss, welche folgende Untersuchungen beinhalteten:

- Standardisierte Entnahme von 54 ml venösen Vollblut,
- 24-Stunden-Sammelurin
- Erfassung des aktuellen Körpergewichtes,
- Erhebung eines standardisierten Fragebogens im Interviewstil mit Erfassung von kardiovaskulären und renalen Ereignissen seit Studieneinschluss,
- Nicht-invasive Blutdruckmessung und Intervall-Blutdruckmessung

- Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms
- Durchführung einer standardisierten Echokardiographie
- Durchführung einer 24-Stunden-Blutdruckmessung

Der behandelnde Hausarzt wurde bezüglich aktueller Laborwerte und Arztbriefe kontaktiert. Die Teilnehmer der Studie wurden per Telefon kontaktiert, falls der vereinbarte Kontroll-Termin nicht wahrgenommen werden konnte. Anschließend an die Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren wurden in einem Zeitraum von jeweils zwei Jahren mit den Studienteilnehmern vereinbarte telefonische Befragungen durchgeführt, um kardiovaskuläre und renale Ereignisse zu erfragen.

### **3.4 Studienendpunkte**

Als Studienendpunkte wurden definiert:

Als primärer kardiovaskulärer Endpunkt: atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD\_D): stattgehabter Myokardinfarkt, koronare Intervention (PTCA/Stent/Bypass-OP), peripher-arterielle Revaskularisation (PTA/Stent/Bypass-OP), zerebrovaskuläre Revaskularisation, Apoplex mit klinischen Symptomen über mindestens 24 Stunden, nichttraumatische Amputation proximal des Fußgelenkes, Tod jedweder Genese

Sekundäre Endpunkte:

Als sekundärer kardiovaskulärer Endpunkt: atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC): stattgehabter Myokardinfarkt, koronare Intervention (PTCA/Stent/Bypass-OP), peripher-arterielle Revaskularisation (PTA/Stent/Bypass-OP), cerebrovaskuläre Revaskularisation, Apoplex mit klinischen Symptomen über mindestens 24 Stunden, nichttraumatische Amputation proximal des Fußgelenkes, Tod kardiovaskulärer Genese

Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (HF\_DC): dekompensierte Herzinsuffizienz mit konsekutiver stationärer Aufnahme, wenn diese aufgrund von Symptomen (progressive Dyspnoe) und klinischen (periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche) oder radiologischen (Kardiomegalie, pulmonales Ödem, Pleuraerguss) Zeichen der Herzinsuffizienz erfolgte.

Als renaler Endpunkt (3D): Reduktion der eGFR auf 50 % im Vergleich zum Studieneinschluss, Beginn eines Nierenersatzverfahrens (Eintreten der Dialysepflichtigkeit) und Dauer von mindestens 3 Monaten, Tod jedweder Genese

### **3.5 Dokumentation und Statistik**

Unter Zuhilfenahme der Statistik-Software IBM SPSS (IBM Statistical Product and Service Solutions, Version 24.0, Armonk, NY:IBM Corp, USA) erfolgte die statistische Auswertung der erhobenen Daten.

Mit der Software Microsoft Office (Microsoft, Seattle, Washington, USA) wurden die dokumentierten Messdaten verwaltet. Kategoriale Variablen sind als absolute Zahl und Prozentsatz der Teilnehmer angegeben, normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Nicht-normalverteilte (kontinuierliche) Variablen sind als Median und IQR (interquartile range, Interquartilrange, Interquartilabstand (25.;75.)) aufgeführt.

Korrelationen zwischen Serum Uromodulin, den Zellzahlen der Gesamtmonozyten/Monozytensubpopulationen und ausgewählten kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren wurden mit Hilfe von Spearman analysiert. Zusätzlich wurde untersucht, in welchem Maß sich die Signifikanz durch Adjustierung für eGFR (partielle Korrelation) verändert.

Nach Stratifizierung der Teilnehmer in ihre entsprechenden Serum Uromodulin-Tertile bzw. Quartile der Zellzahlen der intermediären Monozyten wurde das ereignisfreie Überleben der einzelnen Endpunkte mit Hilfe von univariaten Kaplan-Meier-Analysen überprüft.

Im Rahmen der Cox-Regressionsanalysen erfolgte nach univariater Analyse (Modell 1) schrittweise eine Adjustierung für zusätzlich Alter und Geschlecht (Modell 2), für zusätzlich eGFR und logarithmierter Albuminurie (Modell 3), für zusätzlich systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus (Modell 4), für zusätzlich logarithmiertes Uromodulin bzw. logarithmierte intermediäre Monozyten (Modell 5) und für zusätzlich Phosphat, logarithmiertes Parathormon und logarithmiertes cFGF23 (Modell 6).

Zusätzlich wurde in ROC-Kurven (Receiver-Operating-Characteristics) die Genauigkeit der Modellvorhersagen (durch Darstellung der Sensitivität im Vergleich zu 1-Spezifität) untersucht.

Ein p-Wert (Signifikanzwert) von  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Der Einschluss der Probanden in die CARE FOR HOME Studie und die Erhebung der Primärdaten der Follow-up Untersuchungen war Fokus eigenständiger Promotionsarbeiten; die vorliegende Promotionsarbeit analysierte auf Basis der CARE FOR HOME Datenbank die Assoziation zwischen Serum Uromodulin und Monozyten mit der kardiovaskulären und renalen Prognose. Die Bestimmung der Zellzahlen der Monozytensubpopulationen erfolgte durch eine erfahrene MTA (Medizinisch-technische Assistentin) im Labor der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Homburg/Saar, die Bestimmung von Serum Uromodulin erfolgte durch ein externes Labor.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Baselinecharakteristika

Zwischen 2008 und 2018 wurden 575 chronisch Nierenkranke in die CARE FOR HOME (Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2 – 4 Patients - The Fourth Homburg evaluation) Studie eingeschlossen. Von diesen konnte bei 542 Teilnehmern zu Baseline Uromodulin im Serum bestimmt werden.

Zur Auswertung der Baselinecharakteristika erfolgte eine Einteilung der gesamten Studienkohorte in drei Serum Uromodulin-Tertile (Tabelle 1), wobei der ersten und dritten Tertile jeweils 181 Teilnehmer, der zweiten Tertile 180 Teilnehmer zugeteilt wurden.

Es wurden 230 Frauen eingeschlossen, was einem Anteil von 42,4 % an der gesamten Studienkohorte entspricht.

Die 3.Serum Uromodulin-Tertile hat mit 48,6 % anteilig die meisten Frauen.

Das mittlere Alter der Gesamtkohorte beträgt  $66 \pm 12$  Jahre, der Anteil der aktiven Raucher liegt bei 9,4 %, ein Diabetes mellitus liegt bei 40,2 % der Teilnehmer vor. Bei 32,1 % war zum Einschlusszeitpunkt ein stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis bekannt. Mit einem AT1-Antagonisten werden 50,4 % und einem ACE-Hemmer 36,0 % therapiert, einen Beta-Blocker nehmen 68,5 % ein. Ein Diuretikum wird von 81,0 % eingenommen, Spironolacton/Eplerenon haben 22,2 % und ein Statin haben 53,5 % in der Dauermedikation. Die mittlere eGFR ist  $46 \pm 16$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und der mittlere BMI  $30 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>. Der mittlere systolische Blutdruck wird mit  $152 \pm 24$  mmHg, der mittlere diastolische Blutdruck mit  $85 \pm 13$  mmHg gemessen. Der mittlere Phosphat-Wert wird mit  $3,4 \pm 0,7$  mg/dl, der mittlere Calcium-Wert mit  $2,4 \pm 0,1$  mmol/l und der mittlere Vitamin-D-Spiegel mit  $23,5 \pm 13,7$  µg/l bestimmt. Im Blutbild beträgt der mittlere Hämoglobin-Wert  $13,4 \pm 1,6$  g/dl, die mittlere Leukozyten-Zahl liegt bei  $6,9 \pm 1,9$  pro nl.

Die Teilnehmer in der 1.Serum Uromodulin-Tertile weisen die niedrigste eGFR aller 3 Uromodulin-Tertilen auf.

Die Teilnehmer in der 1.Serum Uromodulin-Tertile haben häufiger eine prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, 52,5 % der Teilnehmer in der 1.Tertile haben einen Diabetes mellitus im Vergleich zu 37,8 % der Teilnehmer in der 2.Tertile und 30,4 % in der 3.Tertile.

Bei der Betrachtung der Monozyten-Subpopulationen liegen bei Teilnehmern in der 1.Serum Uromodulin-Tertile die höchsten Zellzahlen der intermediären Monozyten vor, ebenso verhält es sich mit den Zellzahlen der Gesamtmonozyten, klassischen und nicht-klassischen Monozyten.

In der 3.Serum Uromodulin-Tertile liegen jeweils im Median die niedrigsten Zellzahlen für alle Monozyten-Subpopulationen vor (Tabelle 1).

Tabelle 1:

Baseline-Charakteristika stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen

	Serum Uromodulin 1.Tertile  (3,2 – 38,3 ng/ml)  n = 181	Serum Uromodulin 2.Tertile  (38,4 – 64,9 ng/ml)  n = 180	Serum Uromodulin 3.Tertile  (65,8 – 196,0 ng/ml)  n = 181	Gesamtkohorte      n = 542
Alter [Jahre]	68 ± 11	66 ± 12	63 ± 13	66 ± 12
Geschlecht [weiblich; [n [%]]]	64 [35,4 %]	78 [43,3 %]	88 [48,6 %]	230 [42,4 %]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30 ± 5	31 ± 6	30 ± 5	30 ± 5
Prävalente kardiovaskuläre Erkrankung [ja, n [%]]	74 [40,9 %]	56 [31,1 %]	44 [24,3 %]	174 [32,1 %]
DM [ja, n [%]]	95 [52,5 %]	68 [37,8 %]	55 [30,4 %]	218 [40,2 %]
BD sys [mmHg]	155 ± 25	152 ± 23	151 ± 23	152 ± 24
BD dia [mmHg]	85 ± 13	86 ± 13	86 ± 12	85 ± 13
Aktives Rauchen [ja, n [%]]	19 [10,5 %]	13 [7,2 %]	19 [10,5 %]	51 [9,4 %]
eGFR [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	35 ± 14	46 ± 13	57 ± 12	46 ± 16
Albuminurie [g/mg Kreatinin]	0,117 (0,027;0,563)	0,026 (0,008;0,157)	0,013 (0,005;0,046)	0,031 (0,008;0,192)
Gesamt-Monozyten [n/μl]	576 (475;711)	529 (414;667)	513 (414;636)	532 (432;679)

Klassische Monozyten [n/ $\mu$ l]	489 (373;602)	430 (336;552)	423 (340;528)	437 (344;561)
Intermediäre Monozyten [n/ $\mu$ l]	32 (24;44)	28 (20;40)	24 (17;35)	29 (19;40)
Nicht-klassische Monozyten [n/ $\mu$ l]	63 (46;86)	58 (42;84)	57 (41;78)	59 (42;84)
proBNP [pg/ml]	477 (134;548)	187 (81;426)	114 (64;248)	208 (86;533)
Leukozyten [pro nl]	7,4 $\pm$ 2,0	6,8 $\pm$ 1,9	6,5 $\pm$ 1,8	6,9 $\pm$ 1,9
CRP [mg/l]	3,9 (1,8;8,4)	2,0 (1,1;4,5)	2,2 (0,9;4,4)	2,7 (1,1;5,3)
Hämoglobin [g/dl]	12,8 $\pm$ 1,6	13,5 $\pm$ 1,6	13,9 $\pm$ 1,4	13,4 $\pm$ 1,6
Calcium [mmol/l]	2,4 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1
Phosphat [mg/dl]	3,6 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,7
Parathormon [pg/ml]	85,0 (52,0;125,8)	51,0 (37,0;67,3)	43,0 (31,0;57,0)	53,0 (37,0;82,0)
Vitamin-D [ng/ml]	24,0 $\pm$ 13,6	23,0 $\pm$ 15,3	23,6 $\pm$ 12,3	23,5 $\pm$ 13,7
iFGF23 [pg/ml]	92,3 (53,1;151,0)	64,0 (46,9;85,8)	53,9 (41,7;69,7)	63,7 (47,0;95,3)
cFGF23 [RU/ml]	147,6 (91,6;251,6)	103,2 (68,5;144,6)	70,8 (53,4;101,3)	99,0 (63,9;154,9)
Diuretika [n [%]]	159 [87,8 %]	149 [82,8 %]	131 [72,4 %]	439 [81,0 %]
Spirolacton/Eplerenon [n [%]]	41 [22,8 %]	46 [25,6 %]	33 [18,2 %]	120 [22,2 %]
Beta-Blocker [n [%]]	137 [75,7 %]	131 [72,8 %]	103 [56,9 %]	371 [68,5 %]
ACE-Hemmer [n [%]]	71 [39,2 %]	69 [38,3 %]	55 [30,4 %]	195 [36,0 %]
AT1-Antagonisten [n [%]]	83 [45,9 %]	98 [54,4 %]	92 [50,8 %]	273 [50,4 %]

Statin [n [%]]	97 [53,6 %]	96 [53,3 %]	97 [53,6 %]	290 [53,5 %]
----------------	-------------	-------------	-------------	--------------

BMI = Body Mass Index; eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); DM = Diabetes Mellitus; BD sys = systolischer Blutdruck; BD dia = diastolischer Blutdruck; proBNP = pro-B-type natriuretic peptide (pro Brain natriuretisches Peptid); iFGF23 = intact fibroblast growth factor 23 (intakter Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23); cFGF23 = c-terminal fibroblast growth factor 23 (c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23); Kategoriale Variablen sind als absolute Zahl und Prozentsatz der Teilnehmer dargestellt. Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Nicht-normalverteilte (kontinuierliche) Variablen sind als Median und IQR (interquartile range, Interquartilrange, Interquartilabstand (25.;75.)) dargestellt.

#### 4.2 Korrelationen/partielle Korrelationen nach Spearman

Bei der Betrachtung der Korrelationen nach Spearman zeigt sich, dass Serum Uromodulin-Werte und die Zellzahlen der intermediären Monozyten signifikant korrelieren ( $r = -0,229$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabelle 2).

Diese Signifikanz ist allerdings weniger stark, wenn man eine Adjustierung für die eGFR berücksichtigt ( $r = -0,121$ ;  $p = 0,007$ ) (Tabelle 3).

Serum Uromodulin-Werte korrelieren außerdem signifikant mit der eGFR ( $r=0,596$ ;  $p < 0,001$ ), Parathormon ( $r = -0,423$ ;  $p < 0,001$ ), Phosphat ( $r = -0,192$ ;  $p < 0,001$ ), CRP ( $r = -0,250$ ;  $p < 0,001$ ), iFGF23 ( $r = -0,355$ ;  $p < 0,001$ ), cFGF23 ( $r = -0,415$ ;  $p < 0,001$ ), den Leukozyten ( $r = -0,224$ ;  $p < 0,001$ ), den Zellzahlen der Gesamtmonozyten ( $r = -0,154$ ;  $p < 0,001$ ) sowie den Zellzahlen der klassischen ( $r = -0,128$ ;  $p = 0,004$ ) als auch nicht-klassischen ( $r = -0,118$ ;  $p = 0,008$ ) Monozyten (Tabelle 2). Auch hier wird die Signifikanz abgeschwächt bzw. sie verliert sich, wenn man eine Adjustierung für die eGFR berücksichtigt (Tabelle 3).

Tabelle 2:

Korrelationen zwischen Serum Uromodulin, den Monozyten-Subpopulationen und kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren

		eGFR	Parat- hormon	Phos- phat	CRP	Serum Uro- modulin	Gesamt- Mono- zyten	Klass. Mono- zyten	Interm. Mono- zyten	Nicht- klass. Mono- zyten	Leuko- zyten	iFGF23	cFGF23
eGFR	r	-	-0,516	-0,370	-0,096	0,569	-0,052	-0,026	-0,163	-0,069	-0,128	-0,520	-0,598
	p	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,021</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,229	0,548	<b>&lt; 0,001</b>	0,109	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Parat- hormon	r	-0,516	-	0,041	0,153	-0,423	0,092	0,071	0,126	0,108	0,123	0,362	0,427
	p	<b>&lt; 0,001</b>	-	0,322	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,034</b>	0,102	<b>0,004</b>	<b>0,013</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Phosphat	r	-0,370	0,041	-	0,013	-0,192	0,042	0,049	0,060	-0,032	0,059	0,322	0,316
	p	<b>&lt; 0,001</b>	0,322	-	0,754	<b>&lt; 0,001</b>	0,329	0,252	0,167	0,453	0,167	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
CRP	r	0,096	0,153	0,013	-	-0,250	0,194	0,172	0,202	0,171	0,335	0,080	0,170
	p	<b>0,021</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,754	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,058	<b>&lt; 0,001</b>
Serum Uromodulin	r	0,596	-0,423	-0,192	-0,250	-	-0,154	-0,128	-0,229	-0,118	-0,224	-0,355	-0,415
	p	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Gesamt-Monozyten	r	0,052	0,092	0,042	0,194	-0,154	-	0,977	0,640	0,558	0,646	0,101	0,190
	p	0,229	<b>0,034</b>	0,329	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,019</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Klass. Monozyten	r	0,026	0,071	0,049	0,172	-0,128	0,977	-	0,542	0,408	0,642	0,098	0,178
	p	0,548	0,102	0,252	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,023</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Intermed. Monozyten	r	-0,163	0,126	0,060	0,202	-0,229	0,640	0,542	-	0,513	0,357	0,098	0,181
	p	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,004</b>	0,167	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,024</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Nicht-klass. Monozyten	r	-0,069	0,108	-0,032	0,171	-0,118	0,558	0,408	0,513	-	0,333	0,070	0,118
	p	0,109	<b>0,013</b>	0,453	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>	0,106	<b>0,006</b>
Leukozyten	r	-0,128	0,123	0,059	0,335	-0,224	0,646	0,642	0,357	0,333	-	0,106	0,181
	p	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	0,167	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>0,013</b>	<b>&lt; 0,001</b>
iFGF23	r	-0,520	0,362	0,322	0,080	-0,355	0,101	0,098	0,098	0,070	0,106	-	0,607
	p	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,058	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,019</b>	<b>0,023</b>	<b>0,024</b>	0,106	<b>0,013</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>
cFGF23	r	-0,598	0,427	0,316	0,170	-0,415	0,190	0,178	0,181	0,118	0,181	0,607	-
	p	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>

eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), CRP = C-reaktives Protein, iFGF23 = intact fibroblast growth factor 23 (intakter Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23), cFGF23 = c-terminal fibroblast growth factor 23 (c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor)  
Korrelation nach Spearman. r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz. Signifikante Werte werden fett dargestellt.

Tabelle 3:

Partielle Korrelationen zwischen Serum Uromodulin, den Monozyten-Subpopulationen und kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren (adjustiert für eGFR)

		Serum Uromodulin	iFGF23	cFGF23	Gesamt- monozyten	Klass. Monozyten	Intermed. Monozyten	Nicht-klass. Monozyten	CRP
Serum Uromodulin	r	-	-0,079	-0,009	-0,099	-0,091	-0,121	-0,058	-0,169
	p	-	0,076	0,834	<b>0,026</b>	<b>0,041</b>	<b>0,007</b>	0,197	<b>&lt; 0,001</b>
iFGF23	r	-0,079	-	0,195	0,115	0,120	0,050	0,047	0,005
	p	0,076	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,009</b>	<b>0,007</b>	0,263	0,297	0,908
cFGF23	r	-0,009	0,195	-	0,032	0,022	0,133	0,001	0,056
	p	0,834	<b>&lt; 0,001</b>	-	0,479	0,628	<b>0,003</b>	0,989	0,211
Gesamtmonozyten	r	-0,099	0,115	0,032	-	0,983	0,635	0,585	0,220
	p	<b>0,026</b>	<b>0,009</b>	0,479	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Klass.Monozyten	r	-0,091	0,120	0,022	0,983	-	0,529	0,440	0,197
	p	<b>0,041</b>	<b>0,007</b>	0,628	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Intermediäre Monozyten	r	-0,121	0,050	0,133	0,635	0,529	-	0,533	0,279
	p	<b>0,007</b>	0,263	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Nicht-klass. Monozyten	r	-0,058	0,047	0,001	0,585	0,440	0,533	-	0,152
	p	0,197	0,297	0,989	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>0,001</b>
CRP	r	-0,169	0,005	0,056	0,220	0,197	0,279	0,152	-
	p	<b>&lt; 0,001</b>	0,908	0,211	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>	-

eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), CRP = C-reaktives Protein, iFGF23 = intact fibroblast growth factor 23 (intakter Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23), cFGF23 = c-terminal fibroblast growth factor 23 (c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor)

Korrelation nach Spearman. r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz. Signifikante Werte werden fett dargestellt.



### 4.3 Korrelationen im Streudiagramm

Mit Hilfe der Darstellung in Streudiagrammen lässt sich die Korrelation zwischen Serum Uromodulin und der eGFR bzw. den Zellzahlen der Gesamtmonozyten/Monozyten-Subpopulationen visuell darstellen.

#### 4.3.1 Korrelation zwischen Serum Uromodulin und der glomerulären Filtrationsrate

Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer steigenden Serum Uromodulin-Konzentration und der eGFR nachweisen ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,569$ ) (Abbildung 1).

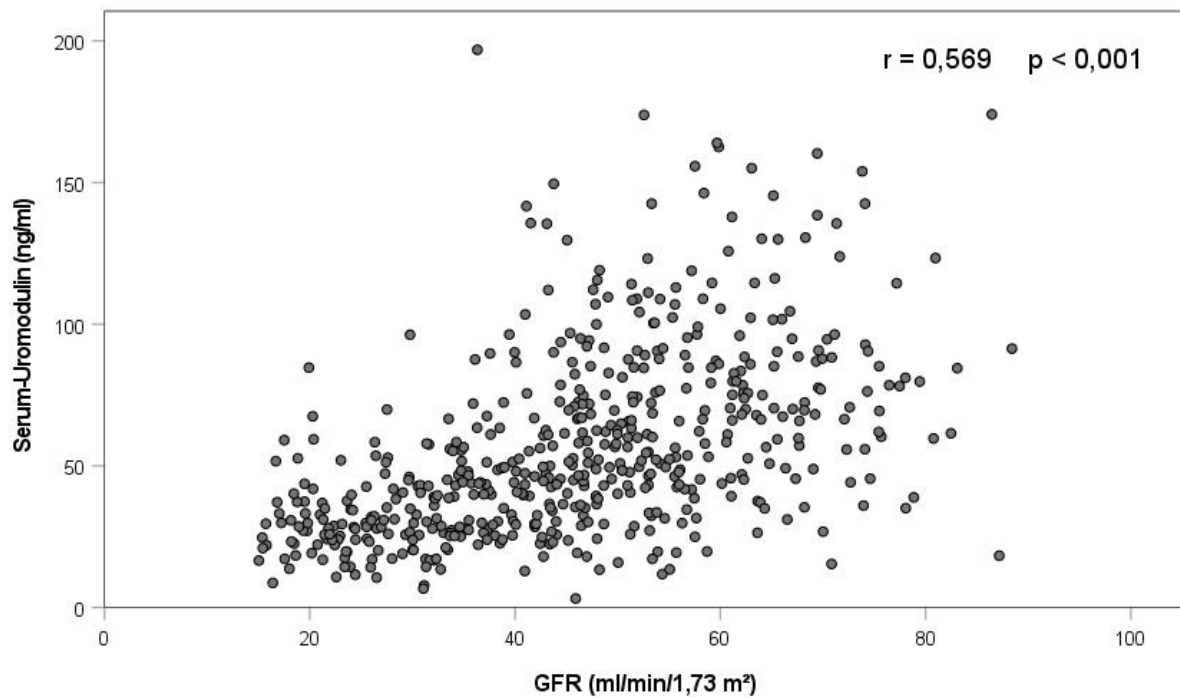


Abbildung 1: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und der eGFR

#### 4.3.2 Korrelation zwischen Serum Uromodulin und den Zellzahlen der Monozyten-Subpopulationen

Es lässt sich jeweils ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der Gesamtmonozyten ( $p < 0,001$ ;  $r = - 0,154$ ) (Abbildung 2), den Zellzahlen der klassischen Monozyten ( $p = 0,004$ ;  $r = - 0,128$ ) (Abbildung 3), den Zellzahlen der intermediären Monozyten ( $p < 0,001$ ;  $r = - 0,229$ ) (Abbildung 4) und den Zellzahlen der nicht-klassischen Monozyten ( $p < 0,001$ ;  $r = - 0,118$ ) (Abbildung 5) nachweisen. Hier besteht jeweils eine negative/inverse Korrelation.

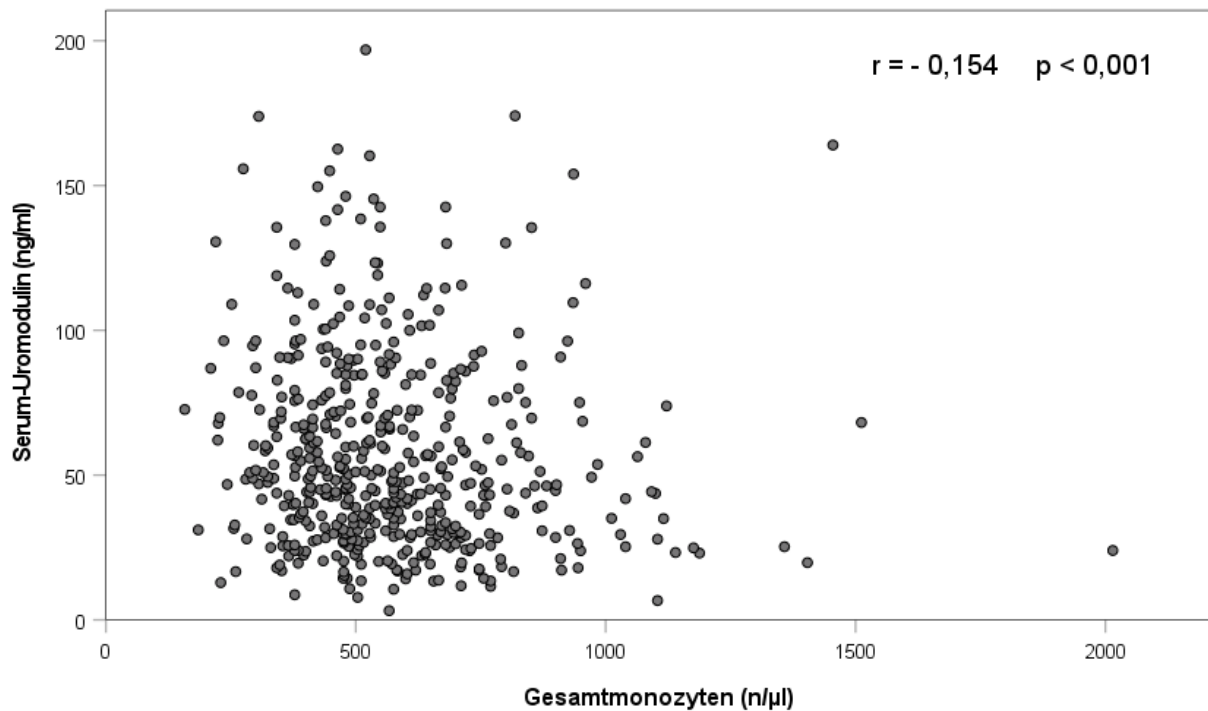


Abbildung 2: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der Gesamtmonozyten

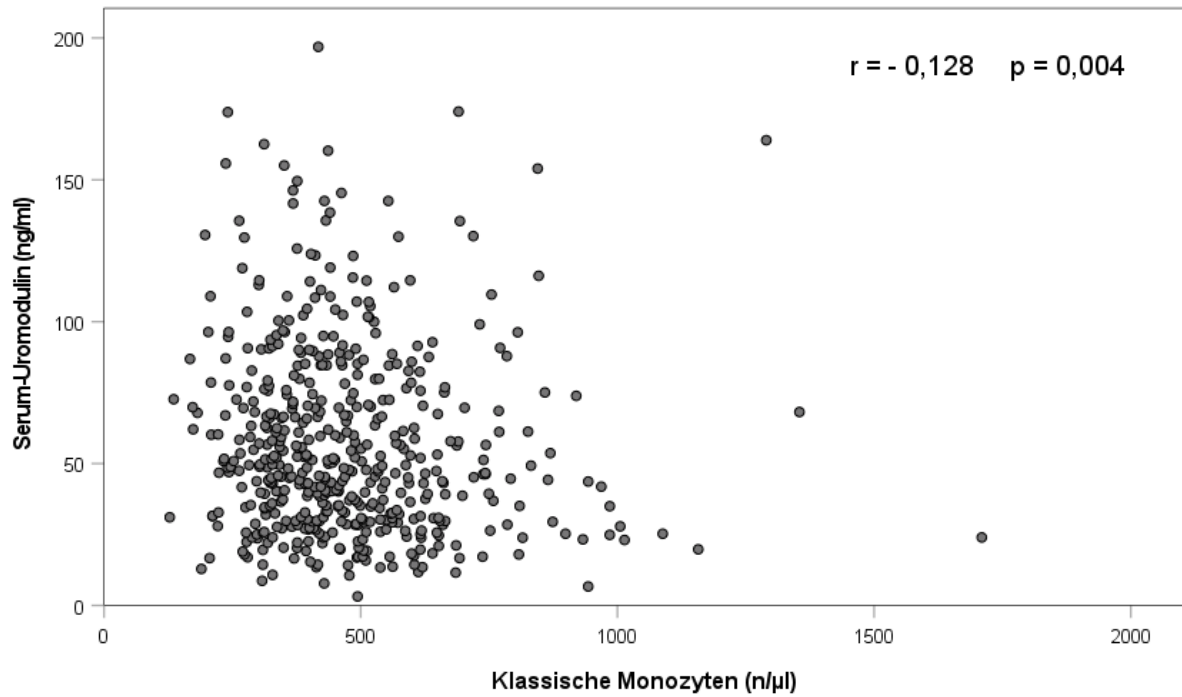


Abbildung 3: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der klassischen Monozyten

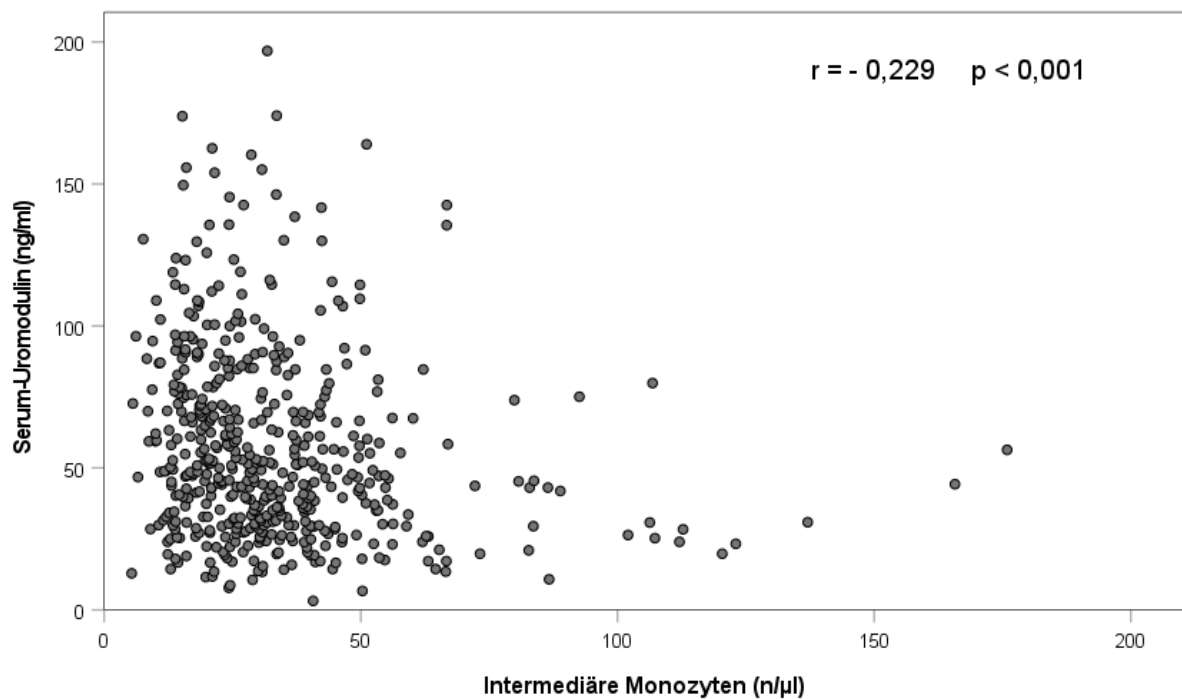


Abbildung 4: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der intermediären Monozyten

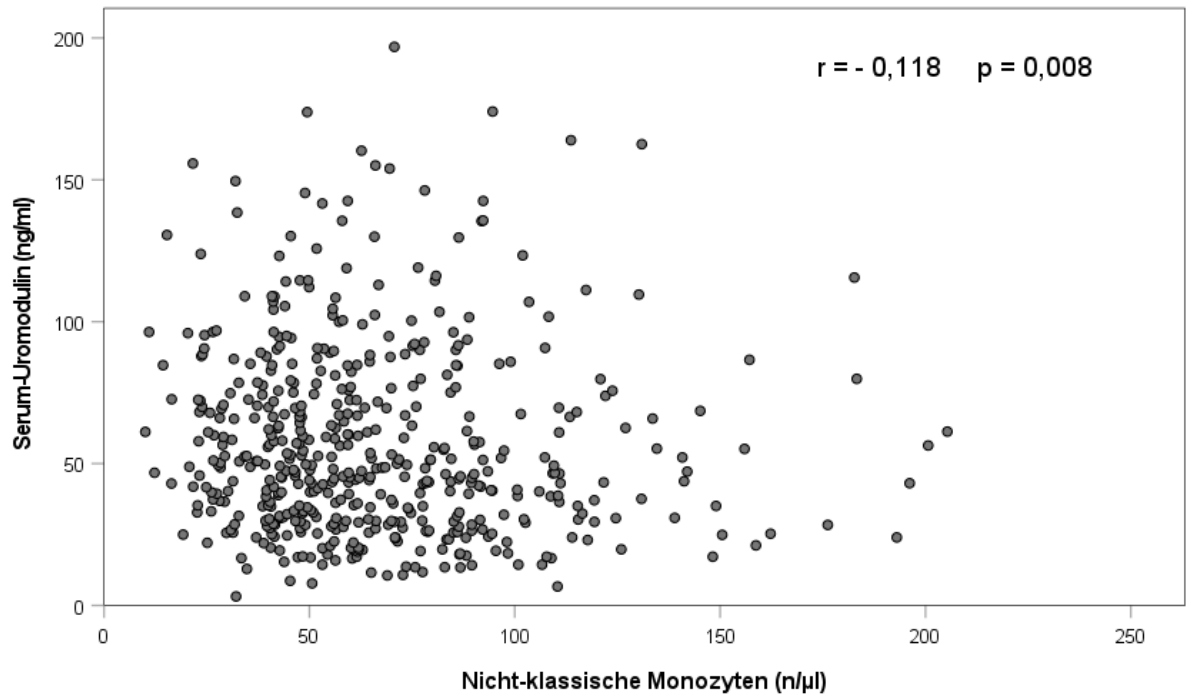


Abbildung 5: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der nicht-klassischen Monozyten

## 4.4 Ereignisfreies Überleben, Kaplan-Meier-Analysen

Die Serum Uromodulin-Konzentrationen wurden für die folgenden Analysen in Tertile eingeteilt (Tabelle 4):

Tabelle 4: Einteilung der Serum Uromodulin-Konzentrationen in Tertile

1.Tertile	3,2 – 38,3 ng/ml
2.Tertile	38,4 – 64,9 ng/ml
3.Tertile	65,8 – 196,0 ng/ml

### 4.4.1 Serum Uromodulin als Prädiktor atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen

Im Nachbeobachtungszeitraum von  $5,2 \pm 2,1$  Jahren erreichten 150 Teilnehmer den primären kardiovaskulären Endpunkt, 116 erreichten den sekundären kardiovaskulären Endpunkt und 59 Teilnehmer mussten aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden.

Nach Stratifizierung der Teilnehmer in ihre entsprechenden Serum Uromodulin-Tertile wurde das ereignisfreie Überleben der einzelnen Endpunkte mit Hilfe von univariaten Kaplan-Meier-Analysen überprüft.

Teilnehmer klassifiziert in die unterste (1.) Serum Uromodulin-Tertile erreichten signifikant häufiger den primären kardiovaskulären Endpunkt (ASCVD\_D) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 6), signifikant häufiger den sekundären kardiovaskulären Endpunkt (ASCVD\_DC) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 7) und signifikant häufiger den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF\_DC) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 8) als Teilnehmer, welche in die oberste (3.) Uromodulin Tertile klassifiziert wurden.

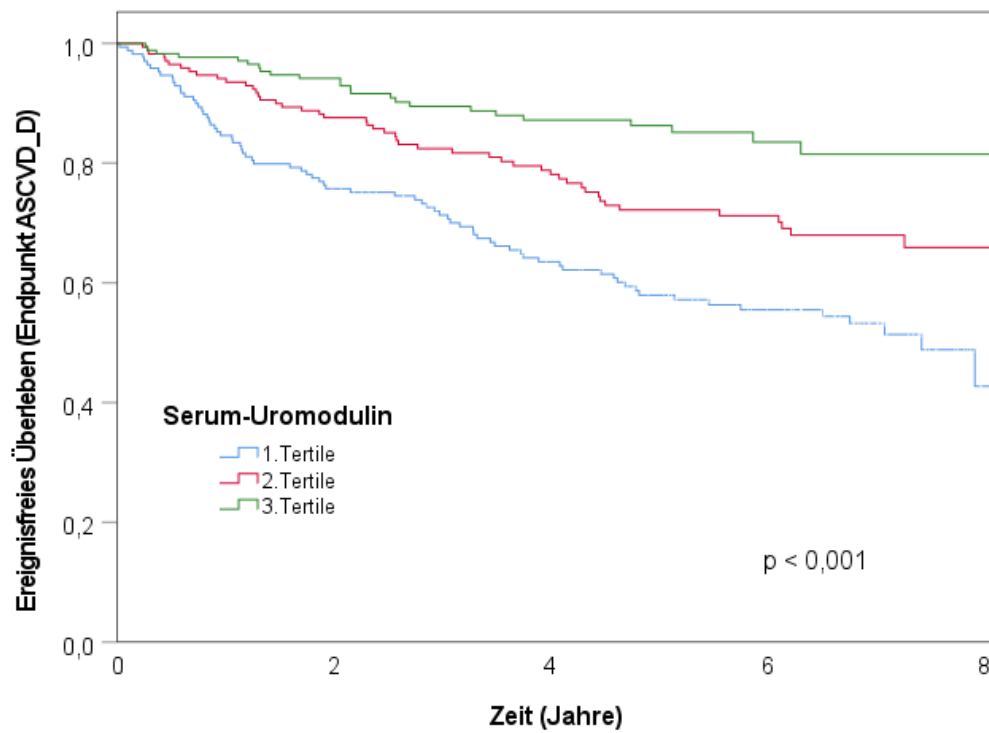


Abbildung 6: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD\_D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen

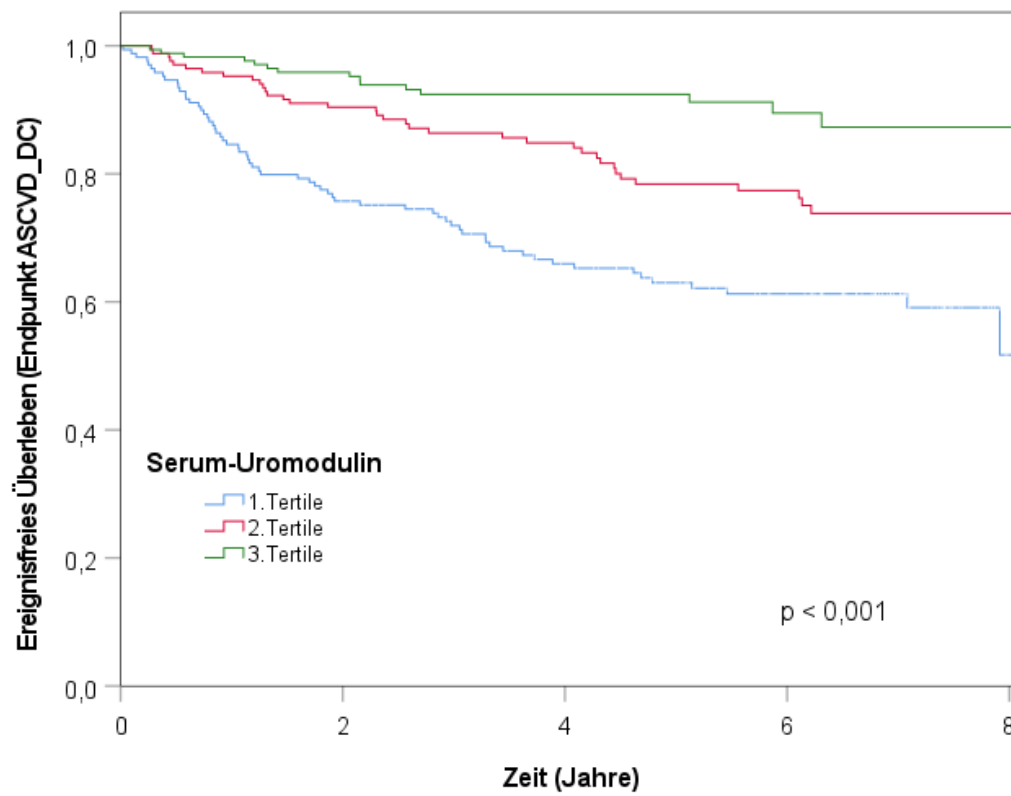


Abbildung 7: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen

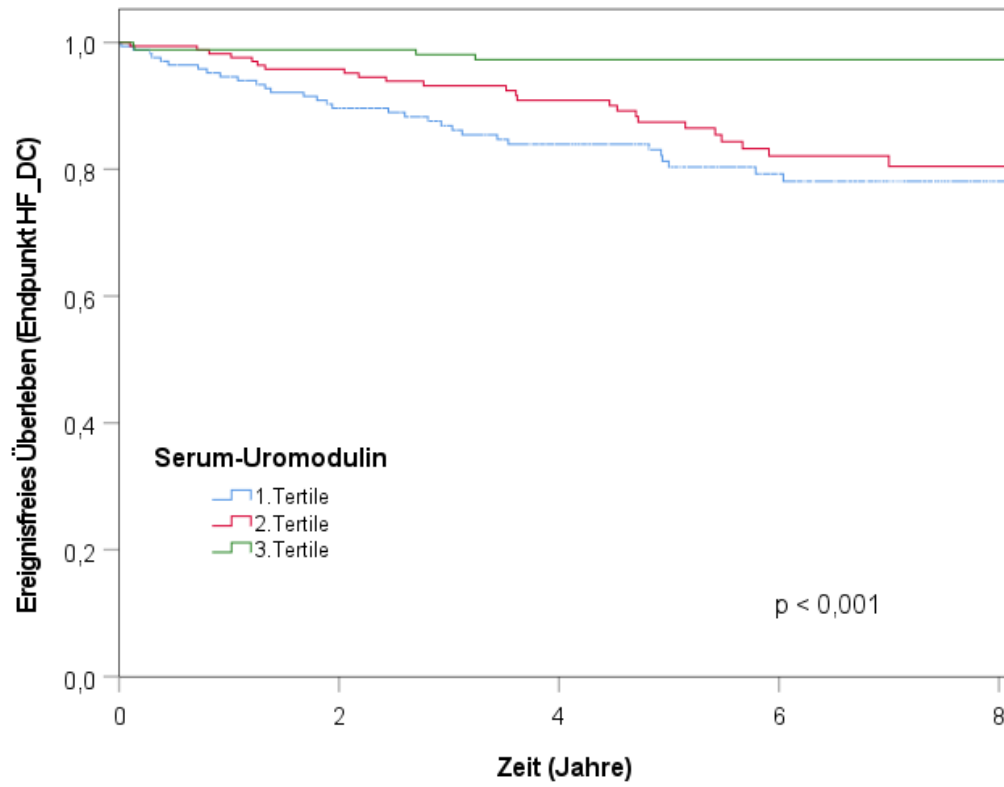


Abbildung 8: Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF\_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen



#### 4.4.2 Serum Uromodulin als Prädiktor renaler Ereignisse

Im Nachbeobachtungszeitraum von  $5,2 \pm 2,1$  Jahren erreichten 139 Teilnehmer den vordefinierten renalen Endpunkt.

Teilnehmer klassifiziert in die unterste (1.) Serum Uromodulin-Tertile erreichten signifikant häufiger den renalen Endpunkt (3D) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 9) als Teilnehmer, welche in die oberste (3.) Serum Uromodulin-Tertile klassifiziert wurden.

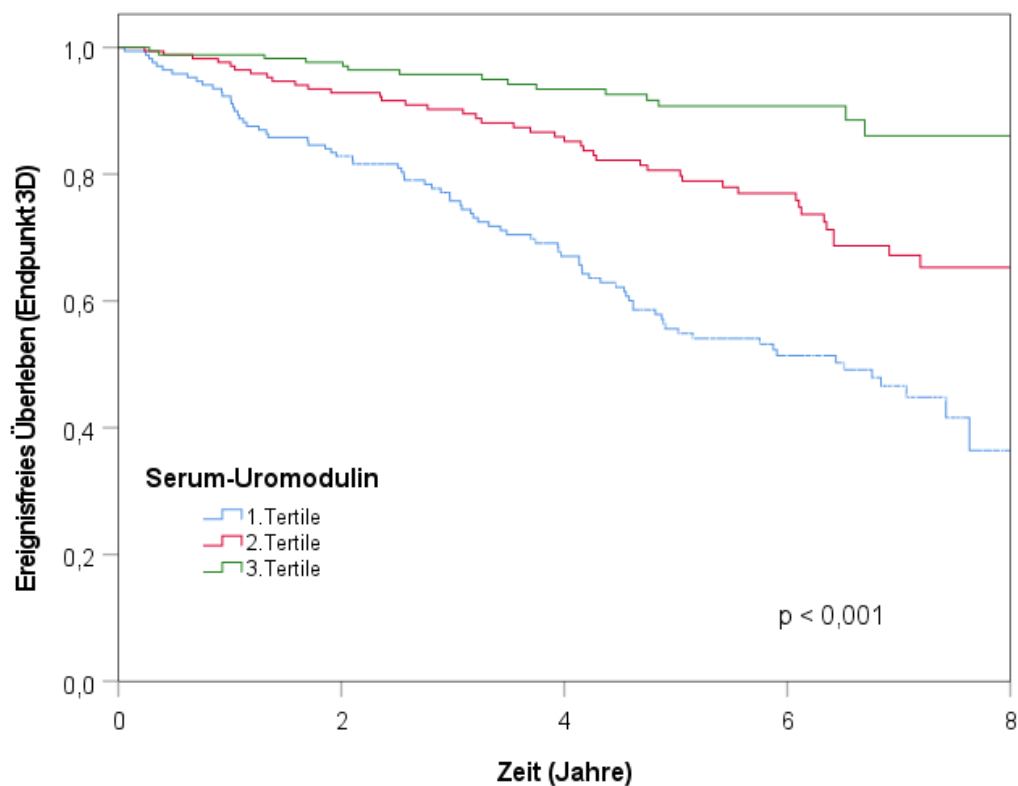


Abbildung 9: Renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen

#### 4.4.3 Intermediäre Monozyten als Prädiktoren atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen

Die Zellzahlen der intermediären Monozyten wurden für die folgenden Analysen in Quartile eingeteilt (Tabelle 5):

Tabelle 5: Einteilung der Zellzahlen der intermediären Monozyten in Quartile

1.Quartile	4,81 – 19,68 n/μl
2.Quartile	19,70 – 28,35 n/μl
3.Quartile	28,37 – 40,21 n/μl
4.Quartile	40,22 – 175,92 n/μl

Teilnehmer klassifiziert in die oberste (4.) Quartile der Zellzahlen intermediärer Monozyten erreichten signifikant häufiger den primären kardiovaskulären Endpunkt (ASCVD\_D) ( $p = 0,004$ ) (Abbildung 10) und signifikant häufiger den sekundären kardiovaskulären Endpunkt (ASCVD\_DC) ( $p = 0,002$ ) (Abbildung 11) als Teilnehmer, welche in die unterste (1.) Quartile klassifiziert wurden.

Auch das Erreichen des Endpunktes Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF\_DC) ist mit einer Klassifikation in die oberste (4.) Quartile noch knapp signifikant assoziiert ( $p = 0,046$ ) (Abbildung 12).

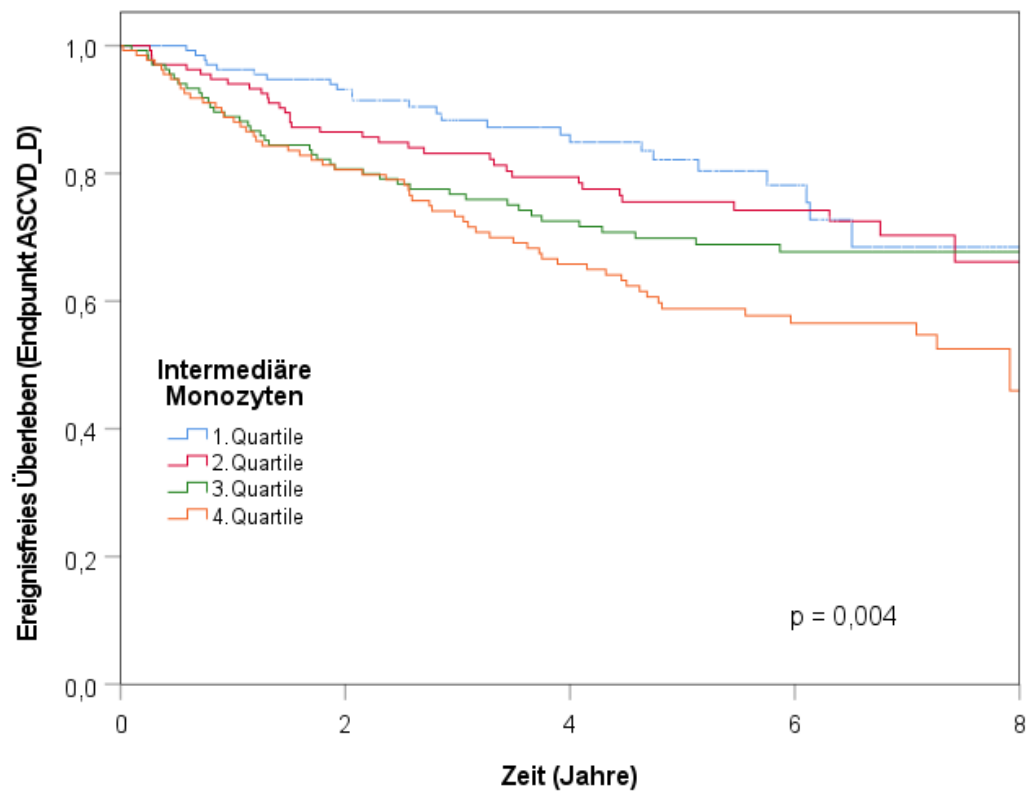


Abbildung 10: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD\_D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen

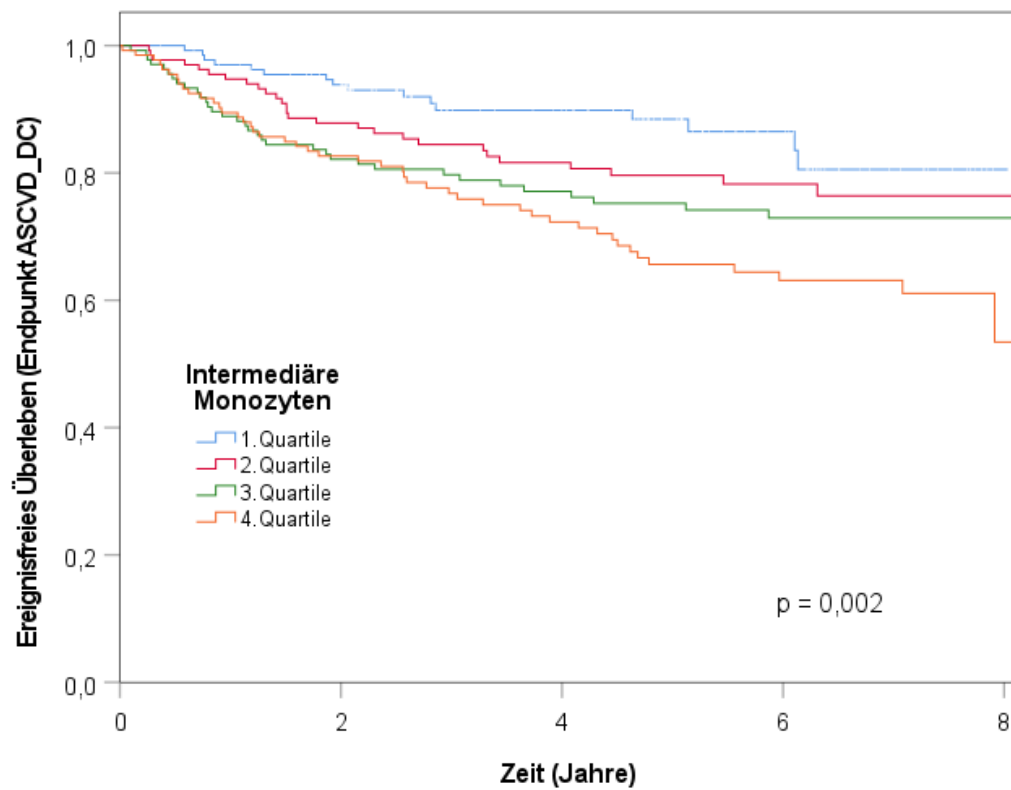


Abbildung 11: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen

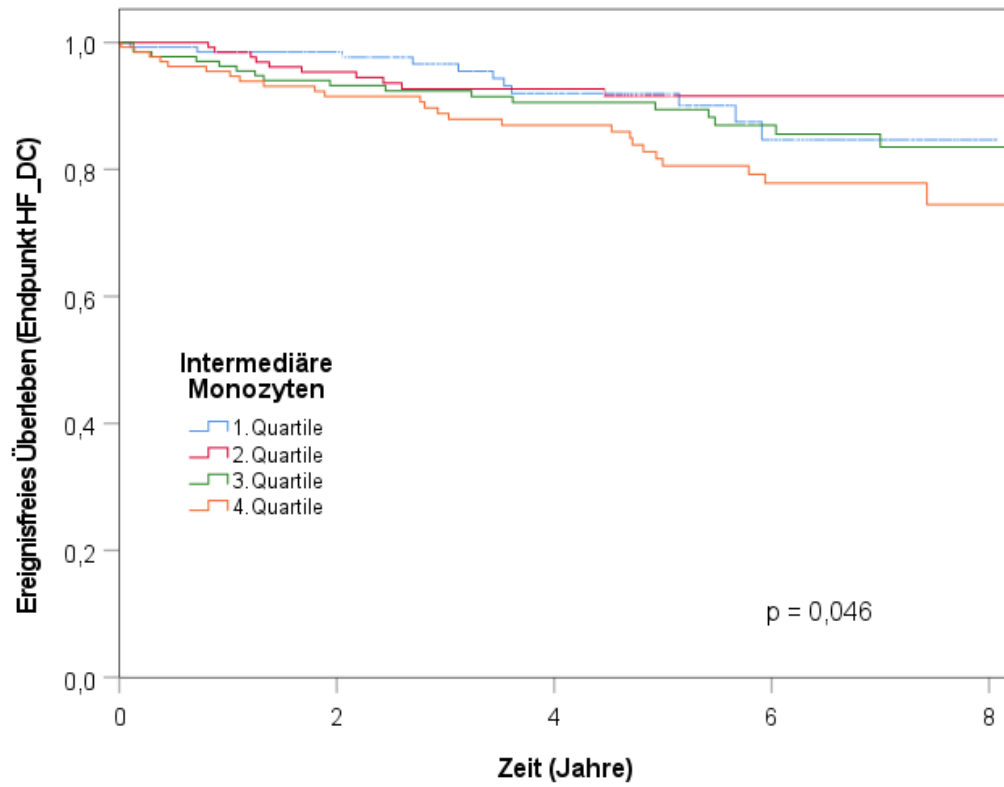


Abbildung 12: Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF\_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen

#### 4.4.4 Intermediäre Monozyten als Prädiktoren renaler Ereignisse

Teilnehmer klassifiziert in die oberste (4.) Quartile der Zellzahlen intermediärer Monozyten erreichten signifikant häufiger den renalen Endpunkt (3D) ( $p = 0,004$ ) (Abbildung 13) als Teilnehmer, welche in die unterste (1.) Quartile klassifiziert wurden.

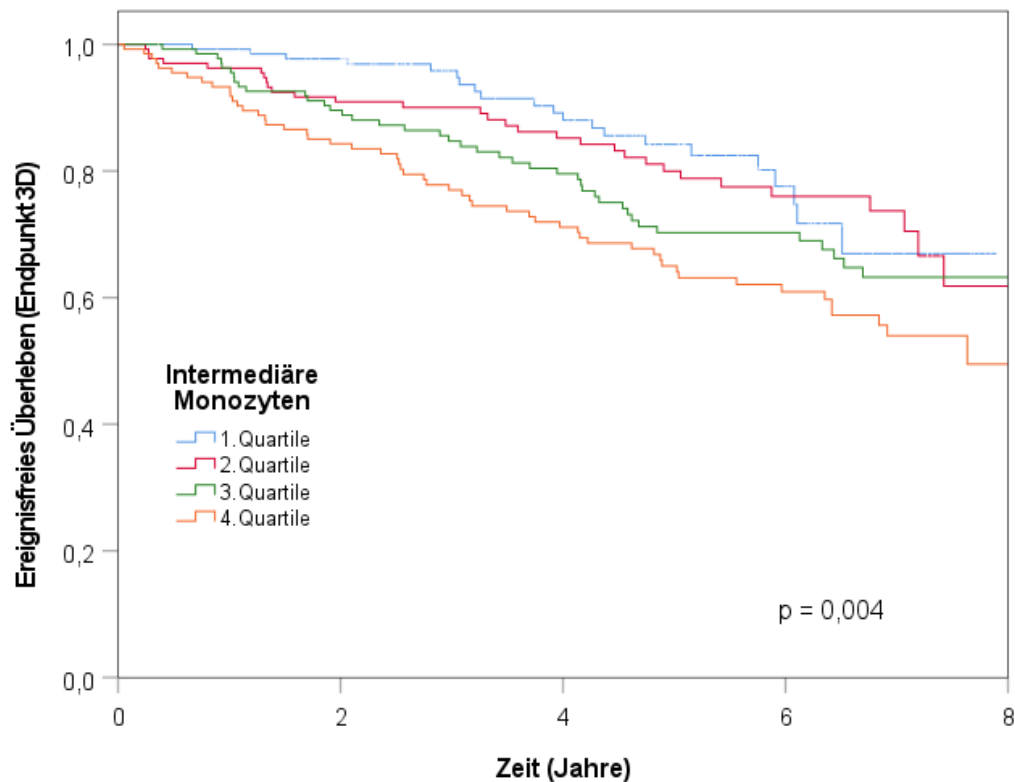


Abbildung 13: Renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen

## **4.5 Multivariate Cox-Regressionsanalysen**

Zur spezifischen Beurteilung der prädiktiven Wertigkeit des Auftretens atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (Endpunkte ASCVD\_D bzw. ASCVD\_DC), Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (Endpunkt HF\_DC) sowie im Hinblick auf den renalen Endpunkt (3D) im Rahmen einer veränderten Serum Uromodulin-Konzentration und/oder Zellzahlen der intermediären Monozyten erfolgte ergänzend zu den (univariaten) Kaplan-Meier-Analysen eine multivariate Cox-Regressionsanalyse.

### **4.5.1 Serum Uromodulin und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese**

Betrachtet man logarithmierte Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,200; KI: 0,116 – 0,345;  $p < 0,001$ ) als kontinuierliche Variable und Serum Uromodulin-Werte als kategoriale Variable zeigt sich, dass beide im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt ASCVD\_D assoziiert sind (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,589; KI: 0,410 – 0,845;  $p = 0,004$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,290; KI: 0,183 – 0,460;  $p < 0,001$ ). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) bleiben als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,252; KI: 0,145 – 0,437;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte signifikant mit dem Endpunkt assoziiert (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,655; KI: 0,455 – 0,942;  $p = 0,022$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,355; KI: 0,224 – 0,565;  $p < 0,001$ ). Nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierter Albuminurie (Modell 3) bleiben logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,578; KI: 0,281 – 1,189;  $p = 0,136$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,963; KI: 0,644 – 1,439;  $p = 0,853$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,699; KI: 0,398 – 1,229;  $p = 0,214$ ) nicht weiter signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Auch in den Modellen 4 – 6 zeigen sich keine signifikanten Assoziationen mehr (Tabelle 6).

### **4.5.2 Intermediäre Monozyten und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese**

Betrachtet man logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten als kontinuierliche Variable (HR: 4,741; KI: 2,350 – 9,565;  $p < 0,001$ ) und Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 4.Quartile als kategoriale Variable zeigt sich, dass beide im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt ASCVD\_D assoziiert sind (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 2,108; KI: 1,289 – 3,445;  $p < 0,003$ ). Als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen der intermediären Monozyten aus der 2. und 3.Quartile (HR 2.Quartile vs. 1.Quartile: 1,209; KI:

0,702 – 2,083;  $p = 0,494$  und HR 3.Quartile vs. 1.Quartile: 1,592; KI: 0,956 – 2,653;  $p = 0,074$ ) sind schon im univariaten Modell und in den weiteren Modellen 2 – 6 nicht signifikant mit dem Endpunkt ASCVD\_D assoziiert. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) bleiben sowohl als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 3,579; KI: 1,806 – 7,093;  $p < 0,001$ ) sowie als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 1,827; KI: 1,117 – 2,988;  $p = 0,016$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 4.Quartile (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 1,515; KI: 0,921 – 2,494;  $p = 0,102$ ) sind nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierte Albuminurie (Modell 3) nicht mehr signifikant mit dem Endpunkt assoziiert, nach zusätzlicher Adjustierung für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus (Modell 4) (HR: 1,703; KI: 1,012 – 2,865;  $p = 0,045$ ) wieder knapp signifikant und nach zusätzlicher Adjustierung für logarithmiertes Uromodulin (Modell 5) (HR: 1,616; KI: 0,953 – 2,741;  $p = 0,075$ ) nicht mehr signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten bleiben auch nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierte Albuminurie (Modell 3) (HR: 2,412; KI: 1,217 – 4,781;  $p = 0,012$ ), nach zusätzlicher Adjustierung für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus (Modell 4) (HR: 2,981; KI: 1,438 – 6,179;  $p = 0,003$ ), nach zusätzlicher Adjustierung für logarithmiertes Uromodulin (Modell 5) (HR: 2,820; KI: 1,352 – 5,883;  $p = 0,006$ ) und nach zusätzlicher Adjustierung für Phosphat, logarithmiertes Parathormon und logarithmiertes cFGF23 (Modell 6) (HR: 2,973; KI: 1,381 – 6,403;  $p = 0,005$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert (Tabelle 6).

#### **4.5.3 Serum Uromodulin und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse**

In der Cox-Regressionsanalyse für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC) zeigt sich, dass als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,156; KI: 0,085 – 0,286;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,509; KI: 0,337 – 0,769;  $p = 0,001$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,231; KI: 0,121 – 0,374;  $p < 0,001$ ) im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt ASCVD\_DC assoziiert sind. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) bleiben sowohl logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,191; KI: 0,104 – 0,353;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,556; KI: 0,367 – 0,841;  $p = 0,005$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,252;



KI: 0,143 – 0,444;  $p < 0,001$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierter Albuminurie (Modell 3) sind logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,504; KI: 0,222 – 1,146;  $p = 0,102$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,847; KI: 0,536 – 1,339;  $p = 0,478$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,549; KI: 0,278 – 1,084;  $p = 0,084$ ) nicht weiter signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Auch für die Modelle 4 – 6 zeigen sich keine signifikanten Assoziationen (Tabelle 7).

#### **4.5.4 Intermediäre Monozyten und Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse**

Bei der Betrachtung der Cox-Regressionsanalyse für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC) zeigt sich, dass als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 6,047; KI: 2,755 – 13,271;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtet Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 3. und 4.Quartile (HR 3.Quartile vs. 1.Quartile: 2,094; KI: 1,142 – 3,841;  $p = 0,017$  und HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 2,630; KI: 1,456 – 4,749;  $p = 0,001$ ) im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt assoziiert sind. Als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 2.Quartile zeigen in allen 6 Modellen keine signifikanten Assoziationen zum Endpunkt. Auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) bleiben logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 4,624; KI: 2,131 – 10,034;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 3. und 4.Quartile (HR 3.Quartile vs. 1.Quartile: 2,091; KI: 1,137 – 3,844;  $p = 0,018$  und HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 2,286; KI: 1,264 – 4,135;  $p = 0,006$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Zellzahlen intermediärer Monozyten und als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 4.Quartile bleiben auch nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierte Albuminurie (Modell 3) (HR: 2,916; KI: 1,343 – 6,328;  $p = 0,007$ ) (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 1,836; KI: 1,008 – 3,344;  $p = 0,047$ ), nach zusätzlicher Adjustierung für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus (Modell 4) (HR: 3,601; KI: 1,578 – 8,220;  $p = 0,002$ ) (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 2,034; KI: 1,089 – 3,798;  $p = 0,026$ ), nach zusätzlicher Adjustierung für logarithmiertes Uromodulin (Modell 5) (HR: 3,412; KI: 1,489 – 7,817;  $p = 0,004$ ) (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 1,926; KI: 1,024 – 3,621;  $p = 0,042$ ) und nach zusätzlicher Adjustierung für Phosphat, logarithmiertes Parathormon und logarithmiertes cFGF23 (Modell

6) (HR: 4,118; KI: 1,733 – 9,785;  $p = 0,001$ ) (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 2,044; KI: 1,072 – 3,896;  $p = 0,030$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert (Tabelle 7).

#### **4.5.5 Serum Uromodulin und Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen**

Betrachtet man logarithmierte Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,129; KI: 0,055 – 0,300;  $p < 0,001$ ) als kontinuierliche Variable und Serum Uromodulin-Werte aus der 3.Tertile als kategoriale Variable zeigt sich, dass beide im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt HF\_DC assoziiert sind (HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,156; KI: 0,054 – 0,449;  $p < 0,001$ ). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) bleiben als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,176; KI: 0,078 – 0,400;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte aus der 3.Tertile (HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,188; KI: 0,065 – 0,543;  $p = 0,002$ ) signifikant mit dem Endpunkt HF\_DC assoziiert. Nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierter Albuminurie (Modell 3) bleiben logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,450; KI 0,145 – 1,399;  $p = 0,168$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte aus der 3.Tertile (HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,413; KI: 0,120 – 1,423;  $p = 0,161$ ) nicht weiter signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Auch in den Modellen 4 - 6 zeigen sich keine signifikanten Assoziationen mehr (Tabelle 8).

#### **4.5.6 Intermediäre Monozyten und Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen**

Betrachtet man die Cox-Regressionsanalyse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF\_DC) zeigt sich, dass als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 3,100; KI: 1,048 – 9,176;  $p = 0,041$ ) im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt HF\_DC assoziiert sind. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) sind die logarithmierten (als kontinuierliche Variable betrachteten) Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 2,370; KI: 0,814 – 6,901;  $p = 0,114$ ) nicht mehr signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Auch in den Modellen 3 – 6 zeigen sich keine signifikanten Assoziationen. Als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR 2.Quartile vs. 1.Quartile: 0,749; KI: 0,310 – 1,810;  $p = 0,521$  und HR 3.Quartile vs. 1.Quartile: 1,216; KI: 0,563 – 2,624;  $p = 0,619$  und HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 1,778; KI: 0,861 – 3,672;  $p = 0,120$ ) sind schon im univariaten Modell nicht signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. In den Modellen 2 - 6 zeigen sich auch keine signifikanten Assoziationen (Tabelle 8).

#### **4.5.7 Serum Uromodulin und renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese**

Bei der Betrachtung der Cox-Regressionsanalyse für den renalen Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D) zeigt sich, dass als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,130; KI: 0,075 – 0,225;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,455; KI: 0,312 – 0,664;  $p < 0,001$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,168; KI: 0,097 – 0,292;  $p < 0,001$ ) im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt 3D assoziiert sind. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) bleiben logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,144; KI: 0,083 – 0,251;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 0,480; KI: 0,329 – 0,702;  $p < 0,001$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,192; KI: 0,110 – 0,334;  $p < 0,001$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierter Albuminurie (Modell 3) sind logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Serum Uromodulin-Werte (HR: 0,932; KI: 0,413 – 2,105;  $p = 0,866$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Serum Uromodulin-Werte (HR 2.Tertile vs. 1.Tertile: 1,012; KI: 0,668 – 1,532;  $p = 0,956$  und HR 3.Tertile vs. 1.Tertile: 0,865; KI: 0,446 – 1,678;  $p = 0,669$ ) nicht weiter signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Auch in den Modellen 4 – 6 zeigen sich keine signifikanten Assoziationen (Tabelle 9).

#### **4.5.8 Intermediäre Monozyten und renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese**

Betrachtet man die Cox-Regressionsanalyse für den renalen Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D) zeigt sich, dass als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 3,591; KI: 1,741 – 7,406;  $p < 0,001$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 3. und 4.Quartile (HR 3.Quartile vs. 1.Quartile: 1,738; KI: 1,005 – 3,007;  $p = 0,048$  und HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 2,201; KI: 1,293 – 3,747;  $p = 0,004$ ) im univariaten Modell signifikant mit dem renalen Endpunkt assoziiert sind. Als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 2.Quartile sind in allen 6 Modellen nicht signifikant mit dem renalen Endpunkt assoziiert. Auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) bleiben logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 2,981; KI: 1,446 – 6,143;  $p = 0,003$ ) und als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus

der 4.Quartile (HR 4.Quartile vs. 1.Quartile: 1,955; KI: 1,147 – 3,332;  $p = 0,014$ ) signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 3.Quartile (HR 3.Quartile vs. 1.Quartile: 1,673; KI: 0,966 – 2,899;  $p = 0,066$ ) sind allerdings nach Adjustierung für Modell 2 und auch in den folgenden Modellen 3-6 nicht mehr signifikant mit dem renalen Endpunkt assoziiert. Nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierter Albuminurie (Modell 3) sind logarithmierte (als kontinuierliche Variable betrachtete) Zellzahlen intermediärer Monozyten (HR: 1,948; KI: 0,943 – 4,027;  $p = 0,072$ ) zunächst nicht mehr signifikant, dann wieder signifikant nach zusätzlicher Adjustierung für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus (Modell 4) (HR: 2,438; KI: 1,156 – 5,141;  $p = 0,019$ ), nach zusätzlicher Adjustierung für logarithmiertes Uromodulin (Modell 5) (HR: 2,397; KI: 1,134 – 5,068;  $p = 0,022$ ) und nach zusätzlicher Adjustierung für Phosphat, logarithmiertes Parathormon und logarithmiertes cFGF23 (Modell 6) (HR: 2,198; KI: 1,004 – 4,815;  $p = 0,049$ ) mit dem renalen Endpunkt assoziiert. Ähnlich dazu zeigen sich die als kategoriale Variable betrachteten Zellzahlen intermediärer Monozyten aus der 4.Quartile nach zusätzlicher Adjustierung für eGFR und logarithmierter Albuminurie (Modell 3) zunächst nicht mehr signifikant (HR: 1,608; KI: 0,936 – 2,761;  $p = 0,85$ ), dann wieder signifikant nach zusätzlicher Adjustierung für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus (Modell 4) (HR: 1,826; KI: 1,053 – 3,168;  $p = 0,032$ ) und nach zusätzlicher Adjustierung für logarithmiertes Uromodulin (Modell 5) (HR: 1,781; KI: 1,021 – 3,105;  $p = 0,042$ ) mit dem Endpunkt assoziiert. Erst nach zusätzlicher Adjustierung für Phosphat, logarithmiertes Parathormon und logarithmiertes cFGF23 (Modell 6) (HR: 1,722; KI: 0,977 – 3,037;  $p = 0,060$ ) zeigt sich keine signifikante Assoziation mit dem renalen Endpunkt mehr (Tabelle 9).

Tabelle 6: Cox-Regressions Modelle (Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD\_D))

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5		Modell 6	
	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert
<b>Kategoriale Variablen</b>												
Uromodulin 2.Tertile*	0,589 [0,410;0,845]	<b>0,004</b>	0,655 [0,455;0,942]	<b>0,022</b>	0,963 [0,644;1,439]	0,853	0,859 [0,580;1,271]	0,447	0,934 [0,627;1,391]	0,737	0,950 [0,627;1,439]	0,807
Uromodulin 3.Tertile*	0,290 [0,183;0,460]	<b>&lt; 0,001</b>	0,355 [0,224;0,565]	<b>&lt; 0,001</b>	0,699 [0,398;1,229]	0,214	0,692 [0,398;1,204]	0,193	0,730 [0,418;1,274]	0,268	0,731 [0,417;1,282]	0,275
Intermediäre Monozyten 2.Quartile*	1,209 [0,702;2,083]	0,494	1,175 [0,681;2,026]	0,563	1,101 [0,636;1,906]	0,730	1,095 [0,625;1,916]	0,752	1,067 [0,609;1,871]	0,820	1,046 [0,594;1,841]	0,876
Intermediäre Monozyten 3.Quartile*	1,592 [0,956;2,653]	0,074	1,603 [0,960;2,677]	0,071	1,364 [0,812;2,290]	0,241	1,222 [0,721;2,071]	0,456	1,199 [0,708;2,031]	0,500	1,180 [0,693;2,008]	0,543
Intermediäre Monozyten 4.Quartile*	2,108 [1,289;3,445]	<b>0,003</b>	1,827 [1,117;2,988]	<b>0,016</b>	1,515 [0,921;2,494]	0,102	1,703 [1,012;2,865]	<b>0,045</b>	1,616 [0,953;2,741]	0,075	1,611 [0,942;2,756]	0,082
<b>Kontinuierliche Variablen</b>												
Log Uromodulin	0,200 [0,116;0,345]	<b>&lt; 0,001</b>	0,252 [0,145;0,437]	<b>&lt; 0,001</b>	0,578 [0,281;1,189]	0,136	0,529 [0,254;1,105]	0,090	0,598 [0,285;1,255]	0,174	0,574 [0,266;1,239]	0,158
Log Intermediäre Monozyten	4,741 [2,350;9,565]	<b>&lt; 0,001</b>	3,579 [1,806;7,093]	<b>&lt; 0,001</b>	2,412 [1,217;4,781]	<b>0,012</b>	2,981 [1,438;6,179]	<b>0,003</b>	2,820 [1,352;5,883]	<b>0,006</b>	2,973 [1,381;6,403]	<b>0,005</b>

Modell 1 ist die univariate Analyse. Modell 2 ist adjustiert für Alter und Geschlecht, Modell 3 ist zusätzlich adjustiert für eGFR und logarithm. Albuminurie, Modell 4 ist zusätzlich adjustiert für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus, Modell 5 ist zusätzlich adjustiert für logarithm. Uromodulin bzw. logarithm. Intermediäre Monozyten, Modell 6 ist zusätzlich adjustiert für Phosphat, logarithm. Parathormon, logarithm. cFGF23.

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p-Wert = Signifikanzwert. Signifikante Werte werden fett dargestellt. \*Referenz ist die 1.Tertile bzw. 1.Quartile.

Tabelle 7: Cox-Regressions Modelle (Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC))

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5		Modell 6	
	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert
<b>Kategoriale Variablen</b>												
Uromodulin 2.Tertile*	0,509 [0,337;0,769]	<b>0,001</b>	0,556 [0,367;0,841]	<b>0,005</b>	0,847 [0,536;1,339]	0,478	0,759 [0,487;1,183]	0,223	0,830 [0,529;1,303]	0,418	0,792 [0,497;1,261]	0,326
Uromodulin 3.Tertile*	0,231 [0,121;0,374]	<b>&lt; 0,001</b>	0,252 [0,143;0,444]	<b>&lt; 0,001</b>	0,549 [0,278;1,084]	0,084	0,572 [0,294;1,113]	0,100	0,595 [0,305;1,161]	0,128	0,577 [0,296;1,126]	0,107
Intermediäre Monozyten 2.Quartile*	1,387 [0,719;2,674]	0,329	1,340 [0,694;2,586]	0,384	1,242 [0,641;2,409]	0,521	1,178 [0,598;2,320]	0,635	1,140 [0,579;2,248]	0,704	1,160 [0,585;2,300]	0,670
Intermediäre Monozyten 3.Quartile*	2,094 [1,142;3,841]	<b>0,017</b>	2,091 [1,137;3,844]	<b>0,018</b>	1,711 [0,925;3,164]	0,087	1,522 [0,815;2,845]	0,188	1,499 [0,803;2,798]	0,203	1,540 [0,818;2,900]	0,181
Intermediäre Monozyten 4.Quartile*	2,630 [1,456;4,749]	<b>0,001</b>	2,286 [1,264;4,135]	<b>0,006</b>	1,836 [1,008;3,344]	<b>0,047</b>	2,034 [1,089;3,798]	<b>0,026</b>	1,926 [1,024;3,621]	<b>0,042</b>	2,044 [1,072;3,896]	<b>0,030</b>
<b>Kontinuierliche Variablen</b>												
Log Uromodulin	0,156 [0,085;0,286]	<b>&lt; 0,001</b>	0,191 [0,104;0,353]	<b>&lt; 0,001</b>	0,504 [0,222;1,146]	0,102	0,473 [0,204;1,098]	0,082	0,530 [0,228;1,233]	0,140	0,456 [0,191;1,090]	0,077
Log Intermediäre Monozyten	6,047 [2,755;13,271]	<b>&lt; 0,001</b>	4,624 [2,131;10,034]	<b>&lt; 0,001</b>	2,916 [1,343;6,328]	<b>0,007</b>	3,601 [1,578;8,220]	<b>0,002</b>	3,412 [1,489;7,817]	<b>0,004</b>	4,118 [1,733;9,785]	<b>0,001</b>

Modell 1 ist die univariate Analyse. Modell 2 ist adjustiert für Alter und Geschlecht, Modell 3 ist zusätzlich adjustiert für eGFR und logarithm. Albuminurie, Modell 4 ist zusätzlich adjustiert für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus, Modell 5 ist zusätzlich adjustiert für logarithm. Uromodulin bzw. logarithm. Intermediäre Monozyten, Modell 6 ist zusätzlich adjustiert für Phosphat, logarithm. Parathormon, logarithm. cFGF23.

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p-Wert = Signifikanzwert. Signifikante Werte werden fett dargestellt. \*Referenz ist die 1.Tertile bzw. 1.Quartile.

Tabelle 8: Cox-Regressions Modelle (Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF\_DC))

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5		Modell 6	
	HR (95 % KI)	p-Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert
<b>Kategoriale Variablen</b>												
Uromodulin 2.Tertile*	0,533 [0,277;1,026]	0,060	0,564 [0,292;1,090]	0,088	0,873 [0,417;1,829]	0,719	0,812 [0,392;1,683]	0,576	0,831 [0,397;1,742]	0,625	0,940 [0,417;2,117]	0,881
Uromodulin 3.Tertile*	0,156 [0,054;0,449]	<b>&lt; 0,001</b>	0,188 [0,065;0,543]	<b>0,002</b>	0,413 [0,120;1,423]	0,161	0,474 [0,138;1,628]	0,236	0,488 [0,141;1,695]	0,259	0,512 [0,141;1,853]	0,308
Intermediäre Monozyten 2.Quartile*	0,749 [0,310;1,810]	0,521	0,763 [0,315;1,847]	0,549	0,734 [0,301;1,790]	0,496	0,685 [0,277;1,696]	0,414	0,654 [0,262;1,622]	0,359	0,584 [0,236;1,447]	0,246
Intermediäre Monozyten 3.Quartile*	1,216 [0,563;2,624]	0,619	1,233 [0,570;2,668]	0,595	0,932 [0,425;2,044]	0,861	0,874 [0,396;1,927]	0,738	0,840 [0,380;1,854]	0,665	0,731 [0,326;1,635]	0,445
Intermediäre Monozyten 4.Quartile*	1,778 [0,861;3,672]	0,120	1,543 [0,745;3,193]	0,243	1,194 [0,570;2,501]	0,639	1,086 [0,512;2,305]	0,830	0,993 [0,458;2,155]	0,987	0,858 [0,387;1,903]	0,707
<b>Kontinuierliche Variablen</b>												
Log Uromodulin	0,129 [0,055;0,300]	<b>&lt; 0,001</b>	0,176 [0,078;0,400]	<b>&lt; 0,001</b>	0,450 [0,145;1,399]	0,168	0,504 [0,142;1,790]	0,289	0,523 [0,144;1,902]	0,325	0,878 [0,220;3,497]	0,853
Log Intermediäre Monozyten	3,100 [1,048;9,176]	<b>0,041</b>	2,370 [0,814;6,901]	0,114	1,529 [0,517;4,520]	0,442	1,363 [0,441;4,208]	0,591	1,243 [0,393;3,930]	0,712	0,771 [0,222;2,682]	0,683

Modell 1 ist die univariate Analyse, Modell 2 ist adjustiert für Alter und Geschlecht, Modell 3 ist zusätzlich adjustiert für eGFR und logarithm. Albuminurie, Modell 4 ist zusätzlich adjustiert für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus, Modell 5 ist zusätzlich adjustiert für logarithm. Uromodulin bzw. logarithm. Intermediäre Monozyten, Modell 6 ist zusätzlich adjustiert für Phosphat, logarithm. Parathormon, logarithm. cFGF23.

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p-Wert = Signifikanzwert. Signifikante Werte werden fett dargestellt. \*Referenz ist die 1.Tertile bzw. 1.Quartile.

Tabelle 9: Cox-Regressions Modelle (renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D))

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5		Modell 6	
	HR (95 % KI)	p-Wert	HR (95 % KI)	p-Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95 % KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert	HR (95% KI)	p- Wert
<b>Kategoriale Variablen</b>												
Uromodulin 2.Tertile*	0,455 [0,312;0,664]	<b>&lt; 0,001</b>	0,480 [0,329;0,702]	<b>&lt; 0,001</b>	1,012 [0,668;1,532]	0,956	0,891 [0,586;1,354]	0,588	0,909 [0,598;1,383]	0,657	1,039 [0,667;1,619]	0,865
Uromodulin 3.Tertile*	0,168 [0,097;0,292]	<b>&lt; 0,001</b>	0,192 [0,110;0,334]	<b>&lt; 0,001</b>	0,865 [0,446;1,678]	0,669	0,781 [0,402;1,517]	0,465	0,817 [0,420;1,591]	0,552	0,823 [0,418;1,620]	0,573
Intermediäre Monozyten 2.Quartile*	1,291 [0,717;2,323]	0,395	1,233 [0,684;2,221]	0,486	1,169 [0,643;2,123]	0,609	1,235 [0,674;2,263]	0,494	1,201 [0,652;2,212]	0,556	1,103 [0,594;2,050]	0,756
Intermediäre Monozyten 3.Quartile*	1,738 [1,005;3,007]	<b>0,048</b>	1,673 [0,966;2,899]	0,066	1,316 [0,755;2,293]	0,333	1,362 [0,780;2,380]	0,278	1,340 [0,766;2,344]	0,305	1,257 [0,716;2,205]	0,426
Intermediäre Monozyten 4.Quartile*	2,201 [1,293;3,747]	<b>0,004</b>	1,955 [1,147;3,332]	<b>0,014</b>	1,608 [0,936;2,761]	0,085	1,826 [1,053;3,168]	<b>0,032</b>	1,781 [1,021;3,105]	<b>0,042</b>	1,722 [0,977;3,037]	0,060
<b>Kontinuierliche Variablen</b>												
Log Uromodulin	0,130 [0,075;0,225]	<b>&lt; 0,001</b>	0,144 [0,083;0,251]	<b>&lt; 0,001</b>	0,932 [0,413;2,105]	0,866	0,664 [0,283;1,554]	0,345	0,704 [0,298;1,664]	0,424	0,896 [0,361;2,224]	0,813
Log Intermediäre Monozyten	3,591 [1,741;7,406]	<b>&lt; 0,001</b>	2,981 [1,446;6,143]	<b>0,003</b>	1,948 [0,943;4,027]	0,072	2,438 [1,156;5,141]	<b>0,019</b>	2,397 [1,134;5,068]	<b>0,022</b>	2,198 [1,004;4,815]	<b>0,049</b>

Modell 1 ist die univariate Analyse. Modell 2 ist adjustiert für Alter und Geschlecht, Modell 3 ist zusätzlich adjustiert für eGFR und logarithm. Albuminurie, Modell 4 ist zusätzlich adjustiert für systolischen Blutdruck, prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, BMI, aktives Rauchen, Cholesterin, Diabetes mellitus, Modell 5 ist zusätzlich adjustiert für logarithm. Uromodulin bzw. logarithm. Intermediäre Monozyten, Modell 6 ist zusätzlich adjustiert für Phosphat, logarithm. Parathormon, logarithm. cFGF23.

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p-Wert = Signifikanzwert. Signifikante Werte werden fett dargestellt. \*Referenz ist die 1.Tertile bzw. 1.Quartile.



## 4.6 ROC-Analysen

### (“Receiver-Operating-Characteristics-Curve“)

Die “Receiver-Operating-Characteristics-Curve“- (ROC-) Analyse zeigt, dass die “Area under the curve” (AUC) für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD\_D) innerhalb der ersten vier Jahre nach Studieneinschluss für cFGF23 mit 0,673 numerisch am höchsten ist. Bei der Betrachtung für die eGFR betrug die AUC 0,668, für Serum Uromodulin 0,649 und für die intermediären Monozyten 0,619 (Abbildung 14).

Bei der Betrachtung der ROC-Analyse für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC) ist die AUC für die eGFR mit 0,699 am höchsten, gefolgt von Serum Uromodulin mit 0,695 und cFGF23 mit 0,682. Die intermediären Monozyten weisen auch in dieser Analyse die niedrigste AUC mit 0,620 auf (Abbildung 15).

Bezüglich des Endpunktes Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (HF\_DC) weist cFGF23 die numerisch höchste AUC mit 0,784 auf, gefolgt von der eGFR mit 0,743, Serum Uromodulin mit 0,703. Die AUC für die intermediären Monozyten ist hier mit 0,566 im Vergleich deutlich niedriger (Abbildung 16).

Für den renalen Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D) ist ebenfalls die AUC für cFGF23 mit 0,777 am höchsten, gefolgt von der eGFR mit einer AUC von 0,772 und Serum Uromodulin mit 0,701. Die AUC für die intermediären Monozyten ist mit 0,628 auch in dieser Analyse numerisch am niedrigsten (Abbildung 17).

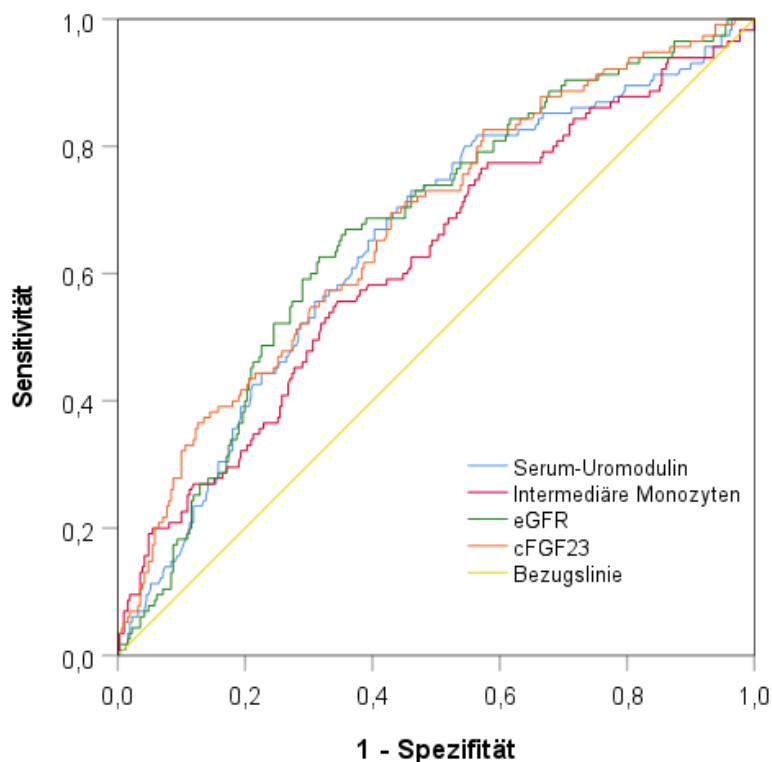


Abbildung 14: ROC-Kurve für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD\_D)  
 eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate),  
 cFGF23 = c-terminal fibroblast growth factor 23 (c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23)

<b>Variable</b>	<b>AUC (95% Konfidenzintervall)</b>
Serum Uromodulin	0,649 (0,590;0,707)
Intermediäre Monozyten	0,619 (0,558;0,680)
eGFR	0,668 (0,612;0,725)
cFGF23	0,673 (0,615;0,730)

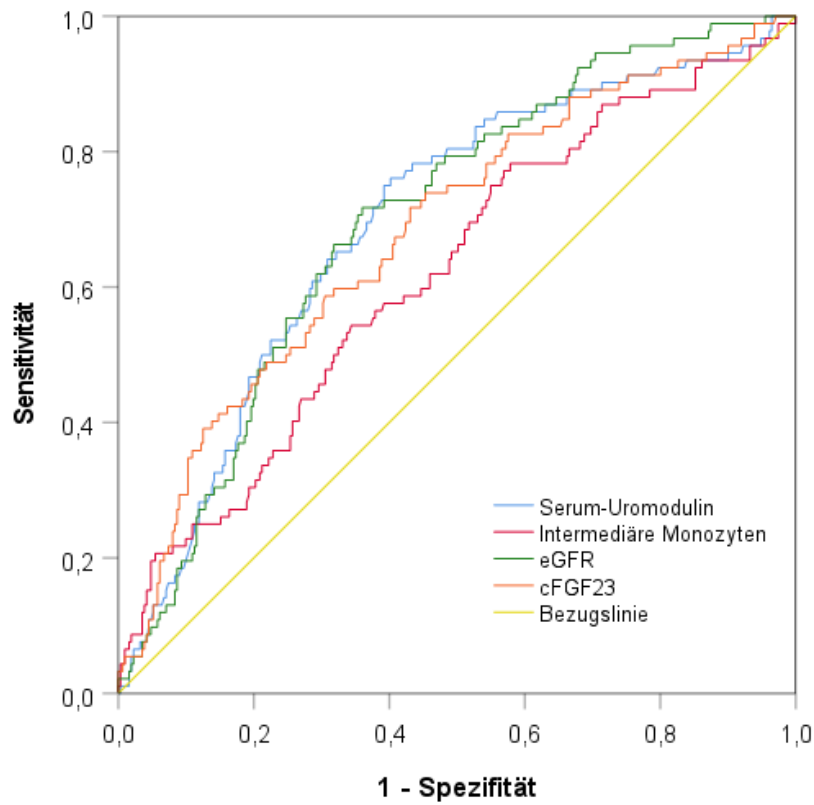


Abbildung 15: ROC-Kurve für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD\_DC)  
 eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate),  
 cFGF23 = c-terminal fibroblast growth factor 23 (c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23)

<b>Variable</b>	<b>AUC (95% Konfidenzintervall)</b>
Serum Uromodulin	0,695 (0,635;0,756)
Intermediäre Monozyten	0,620 (0,554;0,685)
eGFR	0,699 (0,642;0,757)
cFGF23	0,682 (0,619;0,744)

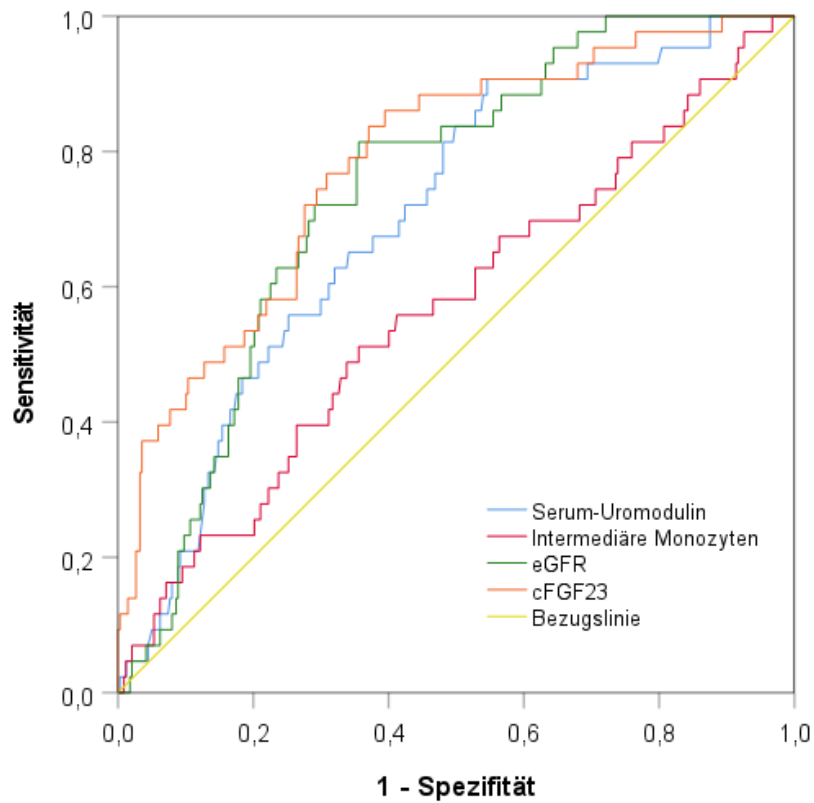


Abbildung 16: ROC-Kurve für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF\_DC)  
 eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate),  
 cFGF23 = c-terminal fibroblast growth factor 23 (c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23)

<b>Variable</b>	<b>AUC (95% Konfidenzintervall)</b>
Serum Uromodulin	0,703 (0,628;0,778)
Intermediäre Monozyten	0,566 (0,471;0,660)
eGFR	0,743 (0,677;0,809)
cFGF23	0,784 (0,712;0,856)

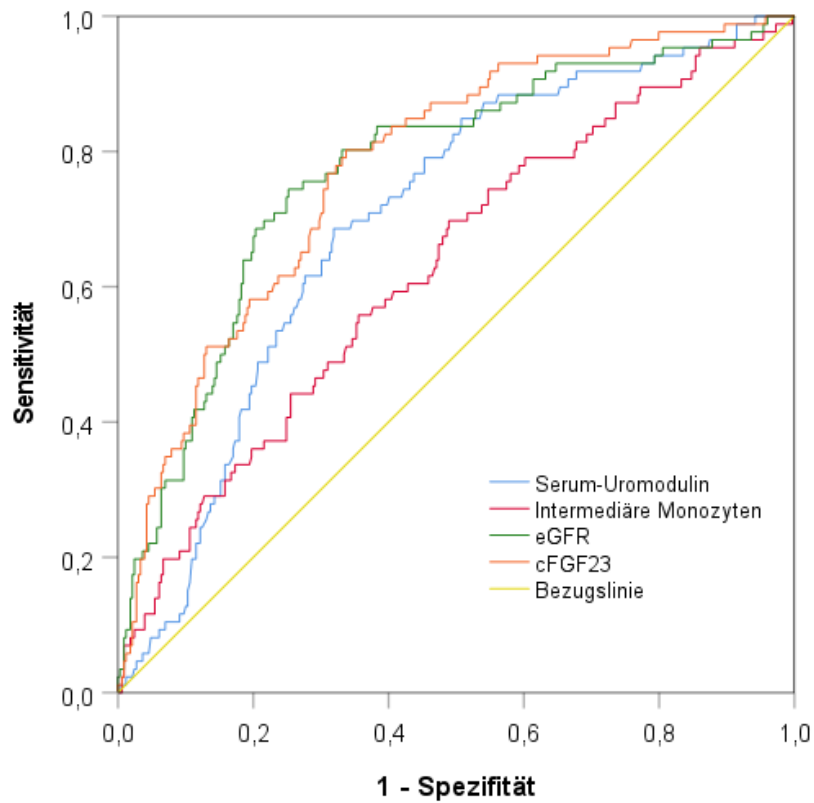


Abbildung 17: ROC-Kurve für den Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D)  
 eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate),  
 cFGF23 = c-terminal fibroblast growth factor 23 (c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23)

<b>Variable</b>	<b>AUC (95% Konfidenzintervall)</b>
Serum Uromodulin	0,701 (0,643;0,759)
Intermediäre Monozyten	0,628 (0,561;0,694)
eGFR	0,772 (0,715;0,829)
cFGF23	0,777 (0,724;0,831)

## 5 Diskussion

### 5.1 Hintergrund

Im Jahr 2017 wurde die weltweite Prävalenz einer chronischen Nierenerkrankung mit 697,5 Millionen Menschen erfasst, was einem Anteil von 9,1 % der Weltbevölkerung entspricht (29). In den nächsten Jahren und Jahrzehnten wird aufgrund der demographischen Entwicklung und Zunahme zumindest einiger Risikofaktoren für das Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung wie Übergewicht und Adipositas mit einer weiteren Zunahme der Patientenzahl zu rechnen sein (40).

Auch wenn die meisten Patienten eine leicht- oder mittelgradige chronische Nierenerkrankung aufweisen, besteht für diese Menschen einerseits ein Risiko für eine Progredienz der chronischen Nierenerkrankung bis hin zu einer terminalen Niereninsuffizienz, insbesondere aber haben chronisch nierenkranke Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (31), in deren Fokus traditionell atherosklerotische Erkrankungen stehen.

Daher erscheint eine frühe Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung sinnvoll, um bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mittels intensiver Primär- oder Sekundärprävention eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse anzustreben. Durch die prognostizierte Zunahme der Prävalenz gewinnt die Prädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen für den individuellen chronisch nierenkranken Patienten weitere Bedeutung.

Etablierte „traditionelle“ und „nicht-traditionelle“ Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen konnten bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung jedoch weniger konsistent als in der nierengesunden Bevölkerung kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen (102). In Einklang damit ist die Therapie der atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die auf etablierte Risikofaktoren wie das LDL-Cholesterin zielen, weniger erfolgreich als bei nierengesunden Menschen (25,113).

Daher erscheint die Definition innovativer kardiovaskulärer Prognosemarker sinnvoll (13,52,102).

Als ein solcher innovativer Prädiktor wurden in den letzten Jahren wiederholt niedrige Serumspiegel von Uromodulin vorgeschlagen (48,51), welche sich in epidemiologischen Studien als ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen zeigten (17). Da

Uromodulin nach aktuellem Wissenstand ausschließlich in den Nieren synthetisiert wird (18), könnte niedriges Serum Uromodulin als Nieren-spezifischer Marker fungieren.

Bislang war unklar, ob niedriges Serum Uromodulin ein eigenständiger, pathophysiologisch relevanter Mediator kardiovaskulärer Erkrankungen ist oder lediglich andere Risikomarker reflektiert. So ist vermindertes Serum Uromodulin mit gesteigerter systemischer Inflammation assoziiert. In bisherigen epidemiologischen Studien zur prognostischen Bedeutung von Serum Uromodulin wurde daher häufig für CRP (C-reaktives Protein) als einfach messbarer Indikator des humoralen Immunsystems adjustiert (94,108).

Wir haben in Vorarbeiten wiederholt gezeigt, dass Komponenten des zellulären Immunsystems – insbesondere proinflammatorische Monozytensubpopulationen – eigenständige kardiovaskuläre Prognosemarker bei kardiovaskulären Risikopatienten (79) und bei chronisch nierenkranken Patienten (37,78) sind, die unabhängig vom CRP als Marker des humoralen Immunsystems sind.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen suggerieren eine direkte pathophysiologische Bedeutung von proinflammatorischen intermediären Monozyten (119).

Daher postulieren wir, dass epidemiologische Arbeiten zu neuen kardiovaskulären Risikomarkern auch für Komponenten des zellulären Immunsystems adjustieren sollten, bevor diese Risikomarker als eigenständige Prognosemarker anerkannt werden.

Vor diesem Hintergrund sollte in der vorgelegten Promotionsarbeit die Hypothese überprüft werden, ob Serum Uromodulin und die Zellzahlen der intermediären Monozyten miteinander assoziiert sind und ob Serum Uromodulin und die Zellzahlen der intermediären Monozyten voneinander unabhängige Prädiktoren atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung sind. Da unserer Einschätzung nach vor allem eine mögliche Assoziation zwischen Serum Uromodulin und den Zellzahlen der Monozyten/-subpopulationen, insbesondere den Zellzahlen der CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> intermediären Monozyten und die möglicherweise damit verbundene prädiktive/prognostische Aussagekraft von besonderem Interesse ist, wurde diese Fragestellung von uns nun bei Teilnehmern der CARE FOR HOME-Studie im Rahmen dieser Promotionsarbeit genauer untersucht.

## **5.2 Kardiovaskuläre und atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen bei der chronischen Nierenerkrankung**

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung steigt mit abnehmender glomerulärer Filtrationsrate das Risiko für atherosklerotische und andere kardiovaskuläre Erkrankungen, Tod und Hospitalisation deutlich an (31,56,57), wobei als weitgehender Konsens gilt, dass die chronische Nierenerkrankung nicht nur Marker des kardiovaskulären Risikos ist, das den klinischen Verlauf einer atherosklerotischen und anderen kardiovaskulären Erkrankung kausal negativ beeinflusst (38). Die Bandbreite der kardiovaskulären Erkrankungen erstreckt sich zunächst über typische atherosklerotische Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung mit Myokardinfarkten, zerebrovaskuläre Erkrankungen mit ischämischen Apoplex und peripher-arterieller Verschlusskrankheit, aber auch über strukturelle kardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern bis hin zum plötzlichen Herztod (38). Letztere sind teilweise Folgen atherosklerotischer Erkrankungen – so kann die koronare Herzerkrankung über Myokardinfarkte eine Herzinsuffizienz und konsekutiv maligne Arrhythmien auslösen -, aber teilweise auch direkte Folge myokardialer Schädigungen bei nierenkranken Menschen und Folge der Gefäßverkalkung mit Nachlasterrhöhung und konsekutiv erhöhter myokardialer Last.

## **5.3 Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen bei der chronischen Nierenerkrankung**

Wie einleitend dargestellt weisen chronisch nierenkranke Patienten zunächst häufig „traditionelle“ atherosklerotische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Hyper-Lipoprotein(a)-ämie, Nikotinabusus, Adipositas, Alter, Bewegungsmangel, familiäre Disposition, männliches Geschlecht auf (32). Daneben werden aber auch zusätzliche „nicht-traditionelle“ Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen im Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung diskutiert, insbesondere die renale Anämie bei Erythropoetin-Mangel und Eisenmangel, chronische Mikroinflammation, oxidativer Stress, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), Sympathikusaktivierung, Störungen im Mineral- und Knochenhaushalt („chronic kidney disease – bone and mineral disorders; CKD-MBD) inklusive Hyperphosphatämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus, Albuminurie, Hyperhomocysteinämie und andere oft unzureichend charakterisierte „Urämie-Toxine“ (86).

Die (klassischen) Prädiktionsmodelle, welche in der Kardiologie zur Risikostratifizierung angewendet werden und insbesondere die traditionellen Risikofaktoren berücksichtigen,



brachten in der Anwendung bei chronisch nierenkranken Menschen keine ausreichend genaue prognostische Aussagekraft bezüglich des individuellen Risikos für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (13,52,102).

Um bei chronisch nierenkranken Menschen das individuelle Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen mit höherer Genauigkeit einschätzen zu können wurden zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren auch die „nicht-traditionellen“ Risikofaktoren, welche bei diesem Patientenkollektiv eine Atherosklerose begünstigen können, bei der Risikostratifizierung mit einbezogen. Hierdurch konnte man allerdings (gegenüber klassischen Prädiktionsmodellen) keinen eindeutigen prognostischen Zugewinn erlangen (102).

Die (insbesondere) auf die traditionellen Risikofaktoren fokussierte Therapie konnte bei chronisch nierenkranken Menschen bislang keine ausreichende Risikoreduktion für das Auftreten von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen erreichen. So konnte die Senkung des LDL-Cholesterins mit einem Statin bei Dialyse-Patienten in der 4D Studie und der AURORA Studie keinen signifikanten Effekt auf die Risikoreduktion für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse erzielen (25,113). Ausreichend große randomisierte Studien zur Blutdrucksenkung oder zur Diabetestherapie bei Dialysepatienten fehlen komplett; für Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung liegen allenfalls Subgruppenanalysen von Studien aus der Allgemeinbevölkerung vor (14,87).

Bei nicht-dialysepflichtigen chronisch nierenkranken Menschen konnte unter einer Statin-Therapie in Kombination mit Ezetimib in der SHARP-Studie zwar eine Reduktion der Inzidenz von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen beobachtet werden, allerdings ist der protektive Effekt geringer als in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung (5). In einer Meta-Analyse von 28 randomisierten Studien zeigte sich, dass bei einer Statin-basierten Therapie mit Ziel einer LDL-Cholesterin-Senkung die Effekte auf eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mit abnehmender Nierenfunktion geringer ausfiel (15).

Hinsichtlich einer Therapie der „nicht-traditionellen“ Risiko-Faktoren brachte die Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit Cinacalcet bei Dialysepatienten in der EVOLVE-Studie keinen signifikanten Effekt in der Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (105). Bei der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Dialysepatienten konnte im Rahmen der LANDMARK-Studie keine signifikante Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse durch die Behandlung mit dem vermeintlich vorteilhaften Lanthancarboxylat vs. dem traditionelleren Calciumcarbonat – welches anekdotisch mit vermehrter Gefäßkalzifikation assoziiert wurde - beobachtet werden (69). In der OPERA-Studie (112) und der PRIMO-Studie (104) zeigte sich, dass eine orale Vitamin-D-Therapie mit Paricalcitol

keinen signifikanten (positiven) Effekt auf die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung hatte. In der ETECAR-HD-Studie ließ sich zeigen, dass durch eine Suppression von FGF23 durch Etelcalcetide im Vergleich zu Alfacalcidol die Progression einer linksventrikulären Hypertrophie bei Hämodialyse-Patienten gehemmt werden und somit das Risiko für einen plötzlichen Herztod vermindert werden konnte (20). Die J-DAVID-Studie zeigte bei Hämodialyse-Patienten ohne sekundären Hyperparathyreoidismus keine signifikante Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse durch eine orale Vitamin-D-Therapie mit Alfacalcidol (90). Durch eine Korrektur der Hämoglobinwerte in den Normbereich mittels einer (intensivierten) Erythropoetin-Therapie ließ sich bei chronisch nierenkranken Menschen im Rahmen der CREATE-Studie (21), der CHOIR-Studie (91) und der TREAT-Studie (75) keine Verbesserung der kardiovaskulären Prognose/keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen.

Lediglich im Rahmen der PIVOTAL-Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Hämodialyse-Patienten eine (proaktive) intravenöse Hochdosis-Eisensubstitution verglichen mit einer Niedrigdosis-Eisentherapie mit einer Risikoreduktion für (Tod und) kardiovaskuläre Ereignisse verbunden war (55). Zu vielen der anderen diskutierten „nicht-traditionellen“ Risikofaktoren liegt keine Evidenz aus größeren randomisierten Studien vor.

Aus diesem Grund versucht man bei diesem Patientenkollektiv neben traditionellen und etablierten nicht-traditionellen zusätzliche Faktoren zur Risikostratifizierung zu etablieren, welche als „neue“ prädiktive Risikomarker diskutiert werden.

#### **5.4 Serum Uromodulin als Risikomarker**

Wie schon einleitend dargestellt ist Uromodulin ein Glykoprotein, welches, soweit zum jetzigen Zeitpunkt bekannt, ausschließlich in den Nieren synthetisiert wird (18); zum größten Teil in den Zellen des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife und zum geringeren Teil (ca. 10%) in den Zellen des pars convoluta des distalen Tubulus (109). Uromodulin wird von der Tubuluszelle zum einen in das Tubuluslumen und zum anderen in das Interstitium und Blut freigesetzt (4,23), wo es in einer Konzentration von 70 – 540 ng/ml im Blut vorliegt (111). Im Urin liegt die Ausscheidung bei gesunden Menschen bei ungefähr 50 mg pro Tag (47). Während sich Hinweise ergaben, dass Uromodulin im Urin vor Harnwegsinfektionen (114) und der Bildung von (Calcium-Oxalat)-Nierensteinen schützen könnte (61) sowie an der Regulation des Salz-Transportes durch Interaktion mit dem  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporter NKCC2 und Kaliumkanal ROMK beteiligt sein könnte (63,77), ist die genaue pathophysiologische Bedeutung von Uromodulin im Serum noch nicht sicher geklärt.

Dennoch haben epidemiologische Arbeiten eine mögliche prädiktive Eigenschaft von Serum Uromodulin-Konzentrationen für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse berichtet:

In der CACTI-Studie von Bjornstad et al. war bei 527 Teilnehmern mit Typ 1-Diabetes und einer durchschnittlichen eGFR bei Studienbeginn von  $99 \pm 22$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> höheres (Baseline-) Serum Uromodulin mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Progression einer computertomographisch erfassten koronar-arteriellen Gefäßverkalkung assoziiert (8).

Then et al. beobachteten in der KORA F4-Studie bei 1079 Teilnehmer im Alter zwischen 62 und 81 Jahren und einer mittleren Baseline eGFR von  $76,4 \pm 15,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eine signifikante inverse Assoziation zwischen Serum Uromodulin und der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulären Mortalität bei Männern, allerdings nicht bei Frauen. Außerdem ließ sich eine signifikante inverse Assoziation zwischen Serum Uromodulin Werten und dem Schlaganfallrisiko bei Männern und abgeschwächt geschlechtsunabhängig dem Myokardinfarkttrisiko zeigen (106).

Delgado et al. beschrieben im Rahmen der LURIC-Studie mit 3057 (zumeist kaukasischen) Teilnehmern, welche im Rahmen einer Coronarangiographie untersucht wurden, zunächst eine inverse Korrelation zwischen Serum Uromodulin und Markern des kardiovaskulären Risikos wie systolischem Blutdruck, Hba1c und Nüchtern-Blutzucker, Triglyzeriden, NT-proBNP, hsCRP, Body Mass Index bei Studienbeginn (17). Als wesentliches Ergebnis zeigte sich, dass niedrigere Serum Uromodulin-Konzentrationen über das Follow-up von ca. zehn Jahren eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität prädizieren. Der Großteil der Studienteilnehmer wies bei einer mittleren eGFR von  $81,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> keine höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Leisher et al. beobachteten in einer Studie mit 529 Teilnehmern, welche nach Coronarangiographie über einen Follow-up-Zeitraum bis zu acht Jahren nachverfolgt wurden (48), dass Teilnehmer der niedrigsten Tertile von Serum Uromodulin ein signifikant höheres Risiko für ein atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis hatten als Teilnehmern in der mittleren oder höchsten Tertile von Serum Uromodulin. Die Teilnehmer dieser Studie wiesen bei einer mittleren Serum-Kreatinin-Konzentration von  $0,88 \pm 0,25$  mg/dl ebenfalls keine höhergradige eingeschränkte Nierenfunktion auf.

In einer Subgruppenanalyse von 933 Teilnehmern der Cardiovascular Health-Studie im mittleren Alter von  $78 \pm 5$  Jahren und einer mittleren eGFR von  $63$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (42 % davon hatten eine eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) konnten Steubl et al. zeigen, dass höheres Serum Uromodulin unabhängig mit einem niedrigeren Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse bei älteren Menschen assoziiert war (95).

Ergänzt werden diese Longitudinalstudien von Querschnittsanalysen der EMERALD-Studie, die eine Assoziation von niedrigem Serum Uromodulin mit einer erhöhten Gefäß-Steifigkeit der Aorta ascendens bei 49 Teilnehmern im Alter von 12 bis 21 Jahren mit einem Typ 1-Diabetes suggerierte, wobei der genaue pathophysiologische Zusammenhang unklar blieb (115). Eine erhöhte arterielle Gefäß-Steifigkeit wird als ungünstiger Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse angesehen (110). Bei den Teilnehmern dieser Querschnittsanalyse wurde die Baseline eGFR (nach Zappitelli) mit  $102 \pm 18$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bestimmt.

Während die CACTI-Studie, die KORA F4-Studie, die LURIC-Studie, Leisher et al. und die EMERALD-Studie nicht spezifisch CKD-Patienten untersuchten, zeigten Steubl et al in der prospektiven German CKD-Studie bei 5143 chronisch nierenkranken Teilnehmern, dass auch bei spezifischen nephrologischen Patienten höheres Serum Uromodulin unabhängig mit einem erniedrigten Risiko für Mortalität, atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen und Nierenversagen (inclusive Dialysepflichtigkeit und Nierentransplantation) assoziiert ist (94).

Dem gegenüber konnten allerdings Lv et al bei 2652 chronisch nierenkranken Teilnehmern der C-STRIDE-Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Serum Uromodulin und dem Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen. Als mögliche Erklärung dafür wurde der unterschiedliche ethnische Hintergrund der in China rekrutierten Studienteilnehmer im Gegensatz zu den in westlichen Industrienationen rekrutierten Teilnehmern der anderen Studien sowie ein niedrigeres kardiovaskuläres Risikoprofil (jüngeres Alter, niedrigeres Blutdruck-Profil und ein geringeres Vorliegen von Diabetes mellitus) diskutiert (53).

In Einklang mit der großen Mehrzahl dieser nicht-nephrologischen und nephrologischen epidemiologischen Studien zeigt sich bei der Betrachtung der univariaten Kaplan-Meier-Analysen im Rahmen unserer CARE FOR HOME Studie, dass Teilnehmer klassifiziert in die unterste (1.) Serum Uromodulin-Tertile signifikant häufiger den atherosklerotischen kardiovaskulären Endpunkt erreichten als Teilnehmer, welche in die oberste (3.) Serum Uromodulin-Tertile klassifiziert wurden. Eine Tendenz ist schon ab dem ersten Beobachtungsjahr zu erkennen.

Erwartungsgemäß konnten wir in CARE FOR HOME eine enge Korrelation von Serum Uromodulin mit der eGFR erkennen ( $r = 0,596$ ;  $p < 0,001$ ). Dies entspricht sowohl Ergebnissen aus früheren Longitudinalstudien (107)(49) als auch aus Querschnittsanalysen wie von Fedak et al., welche in einer Studienkohorte mit 170 chronisch nierenkranken Teilnehmern ebenfalls eine Korrelation von Serum Uromodulin und der eGFR zeigen konnten (24) sowie von Steubl et al., welche bei 426 Studienteilnehmern, von denen 355

chronisch nierenkrank waren, eine signifikante Assoziation von Serum Uromodulin und der eGFR beschrieben (92).

Serum Uromodulin-Werte korrelieren außerdem signifikant mit iFGF23 ( $r = -0,355$ ;  $p < 0,001$ ) und cFGF23 ( $r = -0,415$ ;  $p < 0,001$ ), diese Signifikanz verliert sich allerdings, wenn man eine Adjustierung für die eGFR berücksichtigt. Diesbezüglich war in der aktuellen Literatur keine Studie zu finden, welche die Signifikanz der Korrelation zwischen Serum Uromodulin und iFGF23 bzw. cFGF23 beschreibt.

Unklar bleibt in epidemiologischen Studien, ob Serum Uromodulin lediglich Risikomarker ist, der selbst nicht zur Pathogenese beiträgt, oder Risikomediator, der kausal an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt ist. Hier erscheint die Assoziation von Serum Uromodulin mit Biomarkern der subklinischen Inflammation bedeutsam: So ließ sich bei 1065 Teilnehmern der KORA F4-Studie im Alter von 62 bis 81 Jahren und einer mittleren eGFR von  $77,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  eine inverse Assoziation von Serum Uromodulin und Biomarkern der subklinischen Inflammation wie Leukozyten, hsCRP, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Myeloperoxidase, Superoxid Dismutase-3, IL-1-Rezeptor-Antagonist und IL-22 zeigen. Diese Assoziationen zwischen Serum Uromodulin und den Entzündungsmarkern zeigten sich in dieser Studie weitestgehend unabhängig von der eGFR (108).

In CARE FOR HOME konnten wir zeigen, dass Serum Uromodulin-Werte signifikant ( $r = -0,224$ ;  $p < 0,001$ ) mit den Leukozyten und signifikant ( $r = -0,250$ ;  $p < 0,001$ ) mit CRP (C-reaktivem Protein) korrelieren.

Ob Uromodulin eher Ursache oder Folge der Mikroinflammation ist, bleibt in epidemiologischen Studien erneut unklar. Prinzipiell könnte die Assoziation auch Ausdruck eines „residual confoundings“ sein, in dem ein dritter Faktor direkt pathophysiologisch einerseits mit der Mikroinflammation, andererseits mit Serum Uromodulin verbunden ist, Mikroinflammation und Serum Uromodulin ihrerseits aber nicht pathophysiologisch verknüpft sind.

Für einen möglichen direkten pathophysiologischen Zusammenhang sprechen tierexperimentelle Daten, die bei Uromodulin-defizienten Mäusen erhöhte Zahlen der neutrophilen Granulozyten sowohl in den Nieren als auch im Blutkreislauf durch eine gesteigerte Granulopoese im Knochenmark berichteten (60). Dies könnte ein Hinweis auf eine mögliche Beteiligung von Uromodulin an der Regulation der Granulopoese sein.

Ebenfalls experimentell ergaben sich Hinweise, dass eine Interaktion zwischen Serum Uromodulin und den proinflammatorischen Zytokinen Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 $\beta$  bei chronisch nierenkranken Patienten zur Hemmung einer

Gefäßkalzifizierung führen könnte. Dabei konnte unter anderem gezeigt werden, dass Serum Uromodulin in Zellen der menschlichen aortalen glatten Muskulatur sowohl die durch TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  vermittelte Aktivierung des proinflammatorischen transcription factor nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated  $\beta$  cells (NF- $\kappa$ B) als auch die Expression von CBFA1 und ALPL mRNA, welche Marker einer osteogenen Transdifferenzierung sind, hemmen kann (1).

Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob eine Adjustierung für Inflammationsmarker die prognostische Aussagekraft von Serum Uromodulin oder umgekehrt die Adjustierung für Serum Uromodulin die prognostische Aussagekraft von Inflammationsmarkern hinsichtlich des Auftretens von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen abschwächen könnte.

Diesbezüglich konnten Delgado et al. in der LURIC-Studie zeigen, dass niedrige Serum Uromodulin-Konzentrationen auch nach multivariater Adjustierung inclusive hsCRP in den Cox-Regressionsanalysen signifikante Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität blieben (17).

Steubl et al. konnten in der German CKD-Studie bei 5143 chronisch nierenkranken Teilnehmern zeigen, dass höheres Serum Uromodulin auch nach multivariater Adjustierung inklusive C-reaktivem Protein in den Cox-Regressionsanalysen mit einem erniedrigten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert bleibt (94).

All diese epidemiologischen Studien fokussierten auf Komponenten des humoralen Immunsystems, welches Antikörper, Komplementfaktoren sowie Interleukine umfasst, nicht jedoch auf Teilkomponenten des zellulären Immunsystems wie natürlichen Killerzellen und T- und B-Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten, und aus diesen differenzierenden Makrophagen und dendritischen Zellen (12,72). Dies beruht vor allem darauf, dass Komponenten des zellulären Immunsystems in epidemiologischen Studien methodisch schwerer zu erfassen sind und eine umfangreichere Labordiagnostik in der Regel am Tage des Einschlusses von Patienten in epidemiologische Studien erfordern als Komponenten des humoralen Immunsystems, die in der Regel aus asservierten Proben zeitversetzt gebündelt bestimmt werden können.

Dennoch spielen zelluläre Komponenten des Immunsystems eine besondere Bedeutung in der Entstehung und Progredienz der Atherogenese.

In Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten wir bereits zeigen, dass innerhalb der Monozyten insbesondere die Zellzahlen der proinflammatorischen CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$  intermediären Monozyten eine prädiktive Eigenschaft für das Auftreten von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen aufweisen (36,78), so dass wir nun in dieser Arbeit genauer untersucht haben, ob eine Assoziation zwischen Serum Uromodulin

und den Zellzahlen der CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> intermediären Monozyten besteht und ob die Adjustierung für CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> intermediäre Monozyten die prognostische Aussagekraft von Serum Uromodulin für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse modifiziert.

## **5.5 Monozytensubpopulationen bei der chronischen Nierenerkrankung und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung**

Die Atherosklerose wird als inflammatorische Erkrankung angesehen (81).

Dabei spielen insbesondere die Monozyten als Bestandteile des humanen zellulären Immunsystems und die sich aus ihnen differenzierenden Makrophagen und Dendritischen Zellen eine gewichtige Rolle in der Entwicklung einer Atherosklerose (45).

Nach initialer Endothelzellstimulation insbesondere bei Hypercholesterinämie wandern im Knochenmark gebildete Monozyten aus der Blutbahn in die Gefäßwand ein, in der nachfolgend eine atherosklerotische Plaque entsteht.

So konnten Tacke et al. im Tiermodell zeigen, dass die Mobilisation von Monozyten in die atherosklerotischen Plaques durch die lokale Produktion von Chemokinen, welche an Chemokin-Rezeptoren (CCR2, CCR5 und CX3CR1) der Monozyten binden, vermittelt wird (99). Während der Einwanderung in das Plaque-Gewebe differenzieren sich Monozyten zu Dendritischen Zellen oder Makrophagen. Diese Makrophagen nehmen mit Hilfe von Scavenger-Rezeptoren oxidierte LD-Lipoproteine auf und akkumulieren diese im Zellinneren, wodurch aus diesen Makrophagen Schaumzellen entstehen, welche als „fatty streaks“ unter dem Endothel der Gefäßwand imponieren (45).

Bei Mäusen können die Monozyten anhand (der Expression) der Zelloberflächen-Glykoproteine Ly-6C und CD43 in (phänotypisch) unterschiedliche Subpopulationen wie klassische, intermediäre und nicht-klassische Monozyten eingeteilt werden (42,98,116). Zusätzlich unterscheiden sich die Subpopulationen durch eine unterschiedliche Expression der Chemokin-Rezeptoren CCR2, CCR5 und CX3CR1 (99). Tacke et al konnten auch zeigen, dass Ly-6C(hi)-Monozyten (im Gegensatz zu Ly-6C(lo)-Monozyten) initial in deutlich höherer Anzahl und unter Verwendung von CCR2 und CX3CR1 in die atherosklerotischen Plaques einwandern.

Swirski et al. konnten tierexperimentell zeigen, dass eine Hypercholesterinämie bei ApoE-defizienten Mäusen im Rahmen einer fettreichen Ernährung zu einem starken Anstieg der Zellzahlen der Ly-6C(hi)-Monozyten, (welche phänotypisch beim Menschen den CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> Monozyten und CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> entsprechen), im Blut führte („Hypercholesterinämie-assoziierte Monozytose“), welche in die atherosklerotischen Läsionen einwanderten und sich dort zu Makrophagen differenzierten (98).

Humane Monozyten werden durch die unterschiedliche Expression von Zell-Oberflächen-Antigenen wie CD14 und CD16 in Subpopulationen unterteilt, die sich ähnlich wie Nagermonozyten in der Expression etwa der Chemokin-Rezeptoren CCR2, CCR5 und CX3CR1 unterscheiden (59,121).

Um eine einheitliche Benennung der humanen Monozytensubpopulationen zu etablieren wurde 2010 von Ziegler-Heitbrock et al. unter Mitwirkung des Nomenclature Committee of the International Union of Immunological Societies eine Nomenklatur vorgeschlagen (121), wonach Monozytensubpopulationen entsprechend ihrer Expression der Oberflächenantigene CD14 und CD16 in klassische CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> Monozyten, intermediäre CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> Monozyten und nicht-klassische CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> Monozyten eingeteilt werden.

Die Monozytensubpopulationen sowie deren Bedeutung und Wirkungsweise können bei Menschen und Mäusen aufgrund der verschiedenen Spezies und der damit verbundenen Unterschiede des Immunsystems und der Atherogenese nur begrenzt verglichen werden (42,96,119).

Zumeist gelten die humanen CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> intermediären Monozyten als besonders proinflammatorisch; sie weisen etwa eine hohe Produktion von ROS (Reactive Oxygen Species) und TNF- $\alpha$  und IL1 $\beta$  nach LPS (Lipopolysaccharid)-Stimulation auf (118,119).

Genexpressionsanalysen charakterisierten bei CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> intermediären Monozyten eine hohe Expression von Chemokin-Rezeptoren und proinflammatorischen Zytokinen (wie TNF- $\alpha$  und IL1 $\beta$ ) (118), die in der Entstehung und Progredienz atherosklerotischer Läsionen bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung eine besondere proinflammatorische Rolle spielen können (37).

Nachfolgend untersuchte unsere Arbeitsgruppe die Bedeutung von CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> intermediären Monozyten als Prädiktoren atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse in mehreren epidemiologischen Untersuchungen:

Die prospektive HOM SWEET HOME-Studie untersuchte 951 kardiovaskuläre Risikopatienten mit einer mittleren eGFR von  $75 \pm 20$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup> zu Studienbeginn, welche bei stationärer Aufnahme zur elektiven Koronarangiographie untersucht wurden. Nach Adjustierung für klassische und nicht-klassische Risikofaktoren konnte eine signifikante Korrelation der Zellzahlen intermediärer Monozyten mit dem Auftreten von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden (79).

Berg et al. beschrieben hingegen in einer Subkohorten-Analyse bei 700 Teilnehmern der Malmö Diet and Cancer (MDC) -Studie erhöhte Zellzahlen der klassischen CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> Monozyten als von anderen Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, Nikotinabusus, HDL-Cholesterin, Diabetes und arteriellem Hypertonus unabhängige Prädiktoren eines erhöhten



Risikos für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (7). Als eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse, welche sich kontrovers zu den Ergebnissen der HOM SWEET Home-Studie zeigten, wurde u.a. die unterschiedliche Technik der Blutproben-Verarbeitung diskutiert: in der HOM SWEET Home-Studie wurde die Bestimmung der Monozytensubpopulationen aus frischem Vollblut vorgenommen, während in MDC mononukleäre Leukozyten aus tiefgefrorenen und jahrelang gelagerten Blutproben untersucht wurden, wobei möglicherweise die Lagerungsdauer der tiefgefrorenen Blutproben die Verteilung der Monozytensubpopulationen und deren Phänotyp beeinflusst worden haben könnten. Als zusätzliche mögliche Erklärung der Abweichung wurde eine unterschiedliche Gating-Strategie für die Bestimmung der Zellzahlen der Monozytensubpopulationen diskutiert (119).

Eine besondere Bedeutung von intermediären Monozyten bei chronisch nierenkranken Menschen könnte sich daraus ergeben, dass diese Zellen bei chronisch nierenkranken Menschen erhöht sind.

Als erster Arbeitsgruppe untersuchten Nockher et al. Monozytensubpopulationen bei chronisch nierenkranken Menschen und zeigten, dass „stabile“ Dialysepatienten im Vergleich zu Nierengesunden signifikant erhöhte Zellzahlen von „CD14+CD16+ Monozyten“ aufweisen, zusätzlich zeigte sich bei Dialysepatienten mit chronischen (zumeist bakteriellen) Infektionen ein weiterer Anstieg der Zellzahlen dieser CD14+CD16+ Monozyten (67). Außerdem beobachteten Nockher et al. bei dialysepflichtigen Patienten in den ersten 30 Minuten einer Hämodialysebehandlung einen Abfall der Zellzahlen der „CD14++“ und der „CD14+CD16+“ Monozyten im peripheren Blut, was möglicherweise durch immunmodulatorische Vorgänge im Rahmen des extrakorporalen Kreislaufs und der damit verbundenen Sequestrierung der Monozyten erklärt werden könnte (68). Scherberich et al. konnten in einer Studie mit 69 nierentransplantierten Teilnehmern mit einem mittleren Serum-Kreatinin von 1,44 mg/dl, 14 chronisch nierenkranken Teilnehmern mit einem mittleren Serum-Kreatinin von 3,53 mg/dl und 24 Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion zeigen, dass „CD14+CD16+ Monozytensubpopulationen“ sowohl bei chronisch Nierenkranken als auch bei nierentransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie erhöht waren (84).

Dabei ist zu beachten, dass von Scherberich und Nockher et al als CD14++ bezeichnete Monozyten den klassischen Monozyten nach der Nomenklatur von Ziegler-Heitbrock et al entsprechen und von Scherberich und Nockher et al als CD14+CD16+ bezeichnete Monozyten weitestgehend den intermediären und nicht-klassischen Monozyten nach der Nomenklatur von Ziegler-Heitbrock et al entsprechen.

Diese Ergebnisse wurden auch von unserer und von anderen Arbeitsgruppen wiederholt bestätigt (zusammengefasst bei (37)); zuletzt berichteten Naicker et al bei 154 chronisch nierenkranken Patienten erhöhte Zellzahlen der intermediären Monozyten im Vergleich zu Nierengesunden (66).

Vor diesem Hintergrund konnten wir in CARE FOR HOME als größte epidemiologische Studie bei CKD Patienten mit Bestimmung von Monozytensubpopulationen eine signifikante inverse Korrelation zwischen der eGFR und den Zellzahlen der intermediären Monozyten zeigen, nicht aber mit den Zellzahlen der Gesamtmonozyten, den Zellzahlen der klassischen Monozyten und den Zellzahlen der nicht-klassischen Monozyten.

Eine prognostische Bedeutung der intermediären Monozyten in der Nephrologie suggerierten zunächst Untersuchungen von Rogacev et al., bei welchen in einer prospektiven Kohorten-Studie mit 119 chronisch nierenkranken Teilnehmern der KDOQI-Stadien 1 - 5 (ohne Nierenersatztherapie) eine Assoziation von Zellzahlen der CD14++CD16+ intermediären Monozyten mit dem Auftreten atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignissen gezeigt werden konnte (78). Ähnlich zeigte eine Studie unserer Arbeitsgruppe mit 94 dialysepflichtigen Teilnehmern eine prädiktive Eigenschaft der Zellzahlen der (im Vergleich zu nierengesunden Menschen erneut vermehrt zirkulierenden) CD14++CD16+ intermediären Monozyten für (atherosklerotische) kardiovaskuläre Ereignisse (36).

Zur Überprüfung der prognostischen Bedeutung unserer vorherigen kleineren epidemiologischen Studien (36,78) bei chronisch nierenkranken Patienten initiierten wir nachfolgend die CARE FOR HOME Studie.

Dabei konnte unsere Arbeitsgruppe um Zawada und Rogacev et al. in einer vorherigen Auswertung mit kürzeren Nachbeobachtungszeiten ( $3,6 \pm 1,6$  bzw.  $2,5 \pm 1,3$  Jahre) bereits zeigen, dass die Zellzahlen der CD14++CD16+ intermediären Monozyten erneut unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen waren (80,120).

Im Vergleich zu diesen schon publizierten Daten berücksichtigen die von uns dargestellten Ergebnisse nun eine verlängerte Nachbeobachtungszeit ( $5,2 \pm 2,1$  Jahre) und eine höhere Anzahl von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen. Zudem adjustierten wir in prospektiven multivariaten Analysen erstmals auch für Serum Uromodulin, während wir bisher allenfalls für CRP als löslichen Inflammationsmarker adjustierten. Schließlich berichten wir erstmals in CARE FOR HOME die prognostische Bedeutung von Monozytensubpopulationen für das Auftreten kardialer Dekompensationen und einer Progredienz der chronischer Nierenerkrankung.

Wir konnten bei der Betrachtung der univariaten Kaplan-Meier-Analysen erneut zeigen, dass auch bei längerem Follow-Up Teilnehmer klassifiziert in die oberste (4.) Quartile der Zellzahlen intermediärer Monozyten signifikant häufiger die atherosklerotischen kardiovaskulären Endpunkte erreichten als Teilnehmer, welche in die unterste (1.) Quartile klassifiziert wurden. Die Einteilung der Zellzahlen der intermediären Monozyten-Quartilen stellt sich somit in unseren univariaten Kaplan-Meier-Analysen erneut als signifikanter Prädiktor für das gehäufte Auftreten atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch Nierenkranken heraus.

Zusätzlich erfolgte im Rahmen von multivariaten Cox-Regressionsanalysen nach univariater Analyse eine schrittweise Adjustierung für traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren, insbesondere für Serum Uromodulin. Dabei bleiben als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten nach Adjustierung für alle Modelle signifikant mit den atherosklerotischen kardiovaskulären Endpunkten assoziiert.

Somit konnten in unseren Untersuchungen die Zellzahlen der intermediären Monozyten als unabhängige Prädiktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse bei chronisch Nierenkranken auch bei längerem Follow-Up in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bestätigt werden. Bei Betrachtung der intermediären Monozyten als kategoriale Variable wird das Signifikanzniveau für den primären atherosklerotischen kardiovaskulären Endpunkt formal knapp verfehlt, beim sekundären atherosklerotischen kardiovaskulären Endpunkt hingegen erreicht.

Darüber hinaus liefern wir erste epidemiologische Daten zur prognostischen Bedeutung von Monozytensubpopulationen für das Auftreten von kardialen Dekompensationen.

Shahid et al beschrieben im Tier-Modell Monozyten als wichtige Faktoren in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dabei spielen die Monozyten als Teil einer inflammatorischen Kaskade eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer kardialen Fibrose, welche folglich eine Herzinsuffizienz nach sich ziehen kann (89). In Anschluss an einen Myokardinfarkt kann das linksventrikuläre Remodeling zu einer Herzinsuffizienz führen (97). Betrachtet man die Beteiligung der Monozytensubpopulationen konnten Nahrendorf et al im Mäusemodell zeigen, dass nach einem Myokardinfarkt Chemokin-gesteuert zunächst in einer ersten Phase dominierend proinflammatorische Ly-6C(high)-Monozyten mit phagozytischen und proteolytischen Funktionen und dann anschließend in einer zweiten Phase „reparative“ (durch Aktivierung von Myoblasten, Angiogenese und Kollagenbildung) Ly-6C(low)-Monozyten in das Infarktareal einwandern. Es konnte gezeigt werden, dass chronisch erhöhte Zellzahlen der Ly-6C(high)-Monozyten im Blut die Heilung nachteilig beeinflussen und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellen

(39,64,65). Untersuchungen von Ruparelia et al zeigten beim Menschen im Vergleich zu diesen tierexperimentellen Daten vermeintlich Ähnlichkeiten der pathophysiologischen Prozessabläufe von peripheren Monozyten im Anschluss (innerhalb der ersten 48 Stunden) an einen akuten Myokardinfarkt. Dazu wurden in Genexpressionsanalysen die Transkriptomprofile der Monozyten von Menschen und Mäusen in dieser Phase verglichen (82). Allerdings sind – wie oben diskutiert – Monozytensubpopulationen zwischen verschiedenen Spezies nur eingeschränkt vergleichbar.

Wir konnten in der Betrachtung der univariaten Kaplan-Meier-Analysen in CARE FOR HOME jetzt zwar zeigen, dass Teilnehmer klassifiziert in die oberste (4.) Quartile der Zellzahlen intermediärer Monozyten noch knapp signifikant häufiger den Endpunkt Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen erreichten als Teilnehmer, welche in die unterste (1.) Quartile klassifiziert wurden. Auch in univariaten Cox-Regressionsanalysen zeigt sich, dass die Zellzahlen der intermediären Monozyten (bei Betrachtung als kontinuierliche Variable) mit dem Endpunkt Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen assoziiert sind. Nach Adjustierung für traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren jedoch verbleibt keine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt mehr. Als kategoriale Variable betrachtet sind Zellzahlen intermediärer Monozyten schon im univariaten Modell nicht signifikant mit diesem Endpunkt assoziiert. Somit erscheinen Monozytensubpopulationen bei der Herzinsuffizienz weniger prognostisch bedeutsam zu sein – anders bei atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen.

Die chronische Nierenerkrankung ist durch eine chronische (systemische) Mikro-Inflammation charakterisiert (2,122). Dabei zeigen sich bei chronisch nierenkranken Menschen neben der Verschiebung der Monozytensubpopulationen Abnormalitäten in der Funktion der Monozyten wie eine Dysregulation der Sekretion von pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Zytokinen (30). Die chronische Mikro-Inflammation ist durch Interaktionen zwischen renalen Parenchymzellen und Zellen des Immunsystems wie Makrophagen und Dendritischen Zellen sowie zirkulierenden Monozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten ein wichtiger pathogener Mechanismus für die Progression einer chronischen Nierenerkrankung sowie das Erleiden einer akuten Nierenschädigung (3). So konnte gezeigt werden, dass eine aus dieser „sterilen“ Inflammation resultierende vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (und Chemokinen) sowie eine folgende Infiltration von Monozyten und Makrophagen in das Glomerulum und renale Interstitium in der Entwicklung und Progression einer renalen Fibrose eine wichtige Rolle spielen (54). Betrachtet man die Bedeutung der Monozytensubpopulationen an der Entwicklung einer renalen Fibrose, beschrieben Lin et al im Tiermodell bei Mäusen Ly-6C(high)-Monozyten, welche sich in der Niere unter anderem in eine pro-fibrotische Makrophagen-Subpopulation

differenzieren konnten (50). Beim Menschen beschrieben Naicker et al eine mögliche direkte Beteiligung der intermediären Monozyten an einem renalen pro-fibrotischen (tubulointerstitiellen) Inflamationsprozess (66), wobei hier eine methodisch fragwürdige Differenzierung von HLA-DR<sup>++</sup> und HLA-DR<sup>+</sup> intermediären Monozyten erfolgte, welche bislang nicht hinreichend als distinkte Subpopulationen unterschieden werden konnten.

In CARE FOR HOME konnten wir bei der Betrachtung der univariaten Kaplan-Meier-Analysen jetzt zeigen, dass Teilnehmer klassifiziert in die oberste (4.) Quartile der Zellzahlen intermediärer Monozyten signifikant häufiger den renalen Endpunkt (definiert als Reduktion der eGFR auf 50 % im Vergleich zum Studieneinschluss, Beginn eines Nierenersatzverfahrens (Eintreten der Dialysepflichtigkeit) und Dauer von mindestens drei Monaten, Tod jedweder Genese) erreichten als Teilnehmer, welche in die unterste (1.) Quartile klassifiziert wurden. Auch bei der Betrachtung der multivariaten Cox-Regressionsanalysen bleiben als kontinuierliche Variable betrachtete logarithmierte Zellzahlen intermediärer Monozyten nach kompletter Adjustierung für traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren signifikant mit dem renalen Endpunkt assoziiert, während als kategoriale Variable betrachtete Zellzahlen der obersten Quartile der intermediären Monozyten im volladjustierten Modell das Signifikanzniveau knapp verpassen.

## **5.6 Serum Uromodulin versus Monozytensubpopulationen als Prognosemarker bei der chronischen Nierenerkrankung und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung**

Aufgrund seiner bekannten negativen Assoziation mit systemischen Inflamationsmarkern überrascht nicht, dass in CARE FOR HOME Serum Uromodulin-Werte und die Zellzahlen der intermediären Monozyten signifikant invers korrelieren. Diese Signifikanz ist allerdings weniger stark, wenn man eine Adjustierung für die eGFR berücksichtigt. Auch mit den Zellzahlen der Gesamtmonozyten, den Zellzahlen der klassischen Monozyten sowie den Zellzahlen der nicht-klassischen Monozyten lässt sich eine signifikante inverse Korrelation mit Serum Uromodulin-Werten nachweisen. Auch hier wird die Signifikanz abgeschwächt, wenn man eine Adjustierung für die eGFR berücksichtigt. Für die Zellzahlen der nicht-klassischen Monozyten verliert sich nach Adjustierung für die eGFR die Signifikanz komplett.

Demgegenüber konnten Delgado et al in der LURIC-Studie keine signifikante Assoziation zwischen Serum Uromodulin und den Monozyten nachweisen, wobei im Gegensatz zu den chronisch nierenkranken Teilnehmern unserer CARE FOR HOME Studie der Großteil der LURIC-Studienteilnehmer bei einer mittleren eGFR von 81,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> keine

höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion aufwies/nicht gezielt chronisch nierenkranke Menschen untersucht wurden (17). Assoziationen zwischen Serum Uromodulin und Monozytensubpopulationen wurden trotz der physiologisch und prognostisch bedeutsamen Heterogenität von Monozyten bisher noch nicht untersucht.

In CARE FOR HOME konnten wir erstmals die prognostische Bedeutung von Serum Uromodulin und Monozytensubpopulationen für das Auftreten von kardiovaskulären und renalen Ereignissen gemeinsam untersuchen. Hierbei erweisen sich intermediäre Monozyten als robusterer Prognosemarker, da Serum Uromodulin hinsichtlich des Erreichens des vordefinierten primären Endpunktes – Auftreten atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse - in multivariaten Cox-Regressionsanalysen bereits nach schrittweiser Adjustierung für Alter, Geschlecht, eGFR und log Albuminurie – und somit vor Adjustierung für Monozytensubpopulationen - ihre prognostische Aussagekraft verlieren und somit nicht mehr signifikant mit dem atherosklerotischen kardiovaskulären Endpunkt assoziiert sind, während sich als kontinuierliche Variable betrachtet Zellzahlen der intermediären Monozyten im multivariaten Modell selbst nach Adjustierung für Serum Uromodulin als unabhängige Prädiktoren erweisen. Somit ist Serum Uromodulin nach unseren Untersuchungen kein unabhängiger Prädiktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse bei chronisch Nierenkranken in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse.

Bei Betrachtung der sekundären Endpunkte ist niedriges Serum Uromodulin zwar univariat mit Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen und mit Progression der chronischen Nierenerkrankung assoziiert; nach Adjustierung für traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren verbleibt jedoch erneut keine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt mehr.

In der Gesamtschau erscheint somit Serum Uromodulin nach unseren Untersuchungen in CARE FOR HOME als Biomarker im klinischen Alltag entbehrlich, während Zellzahlen der intermediären Monozyten helfen, Patienten mit hohem Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen zu identifizieren.

## **5.7 Limitationen**

Als Limitation unserer Untersuchungen könnte angesehen werden, dass ausschließlich Studienteilnehmer aus Rheinland-Pfalz und dem Saarland rekrutiert wurden und somit eine ethnisch relativ homogene Gruppe von Europäern untersucht wurde.

Es zeigt sich statistisch erwartungsgemäß eine geringe Diskrepanz zwischen der Betrachtung der intermediären Monozyten als kategoriale (mit Stratifizierung der Patienten in

Quartile anhand der Zellzahlen) Variable und als kontinuierliche Variable in den adjustierten Cox-Regressionsanalysen für den primären kardiovaskulären Endpunkt. Es besteht statistischerseits weitgehender Konsensus, dass für die inhaltliche Wertung die Betrachtung von Parametern als kontinuierliche Variable ein höheres Gewicht besitzen sollte als die Betrachtung als kategoriale Variable, bei der notwendigerweise ein Informationsverlust entsteht, wenn Patienten mit einem breiten Spektrum von individuellen Messwerten in eine gemeinsame Gruppe kategorisiert werden müssen. Vorteil der Kategorisierung ist lediglich ein einfacheres Verständnis für das Ausmaß von Effekten zwischen Patienten mit hohen und niedrigen Messparametern.

Eine Translation unserer Ergebnisse von der Epidemiologie in den klinischen Alltag wird dadurch erschwert, dass in der Routinediagnostik eine Bestimmung der Zellzahlen der Monozytensubpopulationen aufgrund der aufwendigen Bestimmungstechnik per Durchflusszytometrie mit nachfolgender individualisierter Analyse aktuell (noch) nicht (standardmäßig) durchführbar ist und somit intermediäre Monozyten noch nicht als Biomarker regelhaft eingesetzt werden.

Zudem fehlt in unabhängigen Kohorten der Beweis, dass bei Anwendung des neuen Biomarkers auch gegenüber etablierten Risikomodellen wie der Kidney Failure Risk Equation (101,103) ein klinisch relevanter prognostischer Zugewinn resultiert; hierzu sind über bloße Überlebensanalysen hinaus weitere statistische Analysen wie c-Statistiken und Reklassifizierungsanalysen erforderlich.

Selbst bei einem prognostischen Zugewinn müsste nachfolgend überprüft werden, welche klinischen Konsequenzen für Patienten mit erhöhtem Risiko resultieren; ob etwa kardio(vaskulo)protektive oder renoprotektive Therapiestrategien auf Patienten mit erhöhtem Risiko fokussiert werden könnten.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses der meisten Studienteilnehmer waren außerdem innovative Medikamente wie die SGLT-2-Inhibitoren oder Finerenon, welche aufgrund ihrer kardio- und nephroprotektiven Wirkung bereits weltweit (SGLT-2 Inhibitoren) (35,58,71,74,117) oder regional (Finerenon) (6,26,76) angewendet werden, noch nicht verfügbar. Deshalb ist unklar, ob der Einsatz dieser Substanzen die prädiktive Bedeutung der untersuchten Biomarker beeinflussen.

Zusätzlich ist (aktuell noch) unklar, ob die von uns dargestellten unabhängige Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse durch intermediären Monozyten eine bloße Assoziation oder eine pathophysiologische Kausalität darstellen. Eine solche Kausalität kann nur in Interventionsstudien überprüft werden; allerdings stehen momentan noch keine Pharmaka zur Verfügung, die spezifisch intermediäre Monozyten adressieren.

## 5.8 Fazit und Ausblick

Unsere zu Beginn dieser Promotionsarbeit aufgestellte Hypothese, dass Serum Uromodulin und die Zellzahlen der intermediären Monozyten assoziiert sind, wurde durch unsere Ergebnisse bestätigt, da wir eine inverse Korrelation zwischen Serum Uromodulin und Zellzahlen der intermediären Monozyten finden, die auch nach Adjustierung für die eGFR – wenngleich abgeschwächt - persistiert. Ob diese Assoziation auf einer kausalen Verbindung zwischen Serum Uromodulin und den Zellzahlen der intermediären Monozyten beruht, indem etwa Uromodulin die Entwicklung der Monozytensubpopulationen beeinflusst, müssten molekularbiologische Untersuchungen klären.

Die Hypothese, dass Serum Uromodulin und die Zellzahlen der intermediären Monozyten voneinander unabhängige Prädiktoren atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung sind konnte durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden. Vielmehr konnten wir die Zellzahlen der intermediären Monozyten als unabhängige Prädiktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse bei chronisch Nierenkranken in multivariaten Cox-Regressionsanalysen bestätigen, während Serum Uromodulin kein unabhängiger Prädiktor war. Dies stellt die pathophysiologische Bedeutung von Uromodulin bei der Entstehung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen in Frage.

Nachdem sich intermediäre Monozyten auch in der aktuellen Analyse von CARE FOR HOME als Prädiktoren von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bestätigten, sollten die pathophysiologische Bedeutung und mögliche therapeutische Interventionen zunächst experimentell, später gegebenenfalls auch klinisch untersucht werden.

Erstmals beschreiben wir intermediäre Monozyten als Prädiktoren der Progredienz der chronischen Nierenerkrankung; auch hier erscheinen zunächst weitere experimentelle Arbeiten sinnvoll, um die Rolle der Monozytensubpopulationen besser zu charakterisieren und etwaige Interventionsoptionen aufzuzeigen.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Alesutan I, Luong TTD, Schelski N, Masyout J, Hille S, Schneider MP, Graham D, Zickler D, Verheyen N, Estepa M, Pasch A, Maerz W, Tomaschitz A, Pilz S, Frey N, Lang F, Delles C, Müller OJ, Pieske B, Eckardt KU, Scherberich J, Voelkl J (2021) Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc Res* 117(3):930-941
2. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, Rahman M, Lash JP, Townsend RR, Ojo A, Roy-Chaudhury A, Go AS, Joffe M, He J, Balakrishnan VS, Kimmel PL, Kusek JW, Raj DS (2016) Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(9):1546-1556
3. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, Zatz R, Camara NOS (2019) Inflammation in renal diseases: new and old players. *Front Pharmacol* 10:1092
4. Bachmann S, Koeppen-Hagemann I, Kriz W (1985) Ultrastructural localization of Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) in rat kidney as revealed by protein A-gold immunocytochemistry. *Histochemistry* 83:531–538
5. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 377:2181-2192
6. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators (2020) Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383(23):2219-2229
7. Berg KE, Ljungcrantz I, Andersson L, Bryngelsson C, Hedblad B, Fredrikson GN, Nilsson J, Björkbacka H (2012) Elevated CD14++CD16- monocytes predict cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet* (1):122-31
8. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ, Sippl R, Cherney DZI, Wong R, Rewers MJ, Snell-Bergeon JK (2019) Serum Uromodulin Predicts Less Coronary Artery

- Calcification And Diabetic Kidney Disease Over 12 Years in Adults With Typ 1 Diabetes: The CACTI Study. *Diabetes Care* 42(2):297-302
9. Bleyer AJ, Knoch S (2014) Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: of names and genes. *Kidney International* 86(3):459-461
  10. Bright R (1836) Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Trans* 1:338–379
  11. Carney EF (2020) The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol* 16(5):251
  12. Chaplin DD (2010) Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 125(2 Suppl 2):S3-23
  13. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan PP, Levey AS (2000) Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58(1):353-362
  14. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, Cushman WC, Hawfield AT, Johnson KC, Lewis CE, Oparil S, Rocco MV, Sink KM, Whelton PK, Wright JT Jr, Basile J, Beddhu S, Bhatt U, Chang TI, Chertow GM, Chonchol M, Freedman BI, Haley W, Ix JH, Katz LA, Killeen AA, Papademetriou V, Ricardo AC, Servilla K, Wall B, Wolfgram D, Yee J, SPRINT Research Group (2017) Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 28(9):2812-2823
  15. Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellström B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C (2016) Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:829-839
  16. De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW (2009) Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 302(16):1782-1789
  17. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, Krämer BK, März W, Scherberich JE (2017) Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 28(7):2201-2210
  18. Devuyst O, Bochud M (2015) Uromodulin, kidney function, cardiovascular disease, and mortality. *Kidney Int* 88:944-946
  19. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L (2017) Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 13(9):525-544

20. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Lorenz M, Prikoszovich T, Marculescu R, Beitzke D, Wielandner A, Erben RG, Oberbauer R (2021) Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis. *Circ Res* 128(11):1616-1625
21. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators (2006) Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355:2071-2084
22. Eckhardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, Deltas C, Hosking A, Kmoch S, Rampoldi L, Wiesener M, Wolf MT, Devuyst O; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (2015) Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: a KDIGO consensus report. *Kidney Int* 88(4):676-683
23. El-Achkar TM, Wu XR (2012) Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis* 59(3):452–461
24. Fedak D, Kuzniewski M, Fugiel A, Wieczorek-Surdacka E, Przepiorkowska-Hoyer B, Jasik P, Miarka P, Dumnicka P, Kapusta M, Solnica B, Soluwicz W (2016) Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 126(12):995-1004
25. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360:1395-1407
26. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Schloemer P, Tornus I, Joseph A, Bakris GL; FIDELIO-DKD Investigators (2021) Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 143(6):540-552
27. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP (2013) Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 382:339-352
28. Gast C, Marinaki A, Arenas-Hernandez M, Campbell S, Seaby EG, Pengelly RJ, Gale DP, Connor TM, Bunyan DJ, Hodanova K, Zivna M, Kmoch S, Ennis S, Venkat-Raman G (2018) Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD is the most frequent non polycystic genetic kidney disease. *BMC Nephrol* 19:301
29. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) Global, regional and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395:709–733

30. Girndt M, Trojanowicz B, Ulrich C (2020) Monocytes in Uremia. *Toxins (Basel)* 12(5):340
31. Go S, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 351:1296-1305
32. Gregg LP, Hedayati SS (2018) Management of Traditional Cardiovascular Risk Factors in CKD: What Are the Data? *Am J Kidney Dis* 72(5):728-744
33. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milor-Rasouly H, Li Y, Zhang J, Nestor J, Krithivasan P, Lam WY, Mitrotti A, Piva S, Kil BH, Chatterjee D, Reingold R, Bradbury D, DiVecchia M, Snyder H, Mu X, Mehl K, Balderes O, Fasel DA, Weng C, Radhakrishnan J, Canetta P, Appel GB, Bombback AS, Ahn W, Uy NS, Alam S, Cohen DJ, Crew RJ, Dube GK, Rao MK, Kamalakaran S, Copeland B, Ren Z, Bridgers J, Malone CD, Mebane CM, Dagaonkar N, Fellström BC, Haefliger C, Mohan S, Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Fleckner J, March R, Platt A, Goldstein DB, Gharavi AG (2019) Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med* 380:142-151
34. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barmada MM, Bleyer AJ (2002) Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 39:882–892
35. Heerspink HJL, Stefansson 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; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020) Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383(15):1436-1446
36. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart B, Krause M, Schlitt A, Köhler H, Girndt M (2008) CD14(++)CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int* 73(5):622-629
37. Heine GH, Ortiz A, Massy ZA, Lindholm B, Wiecek A, Martínez-Castelao A, Covic A, Goldsmith D, Süleymanlar G, London GM, Parati G, Sicari R, Zoccali C, Fliser D; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) (2012) Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 8:362-369
38. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E (2011)

- Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 80(6):572-586
39. Hilgendorf I, Gerhardt LM, Tan TC, Winter C, Holderried TA, Chousterman BG, Iwamoto Y, Liao R, Zirlik A, Scherer-Crosbie M, Hedrick CC, Libby P, Nahrendorf M, Weissleder R, Swirski FK (2014) Ly-6Chigh monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium. *Circ Res* 114(10):1611-1622
  40. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Rios Burrows N, Saydah SH, Williams DE, Zhuo X (2015) The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis* 65(3):403-411
  41. Huang ZQ, Sanders PW (1995) Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. *Lab Invest* 73(6):810-817
  42. Ingersoll MA, Spanbroek R, Lottaz C, Gautier EL, Frankenberger M, Hoffmann R, Lang R, Haniffa M, Collin M, Tacke F, Habenicht AJ, Ziegler-Heitbrock L, Randolph GJ (2010) Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets. *Blood* 115(3):e10-e19
  43. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] CKD Work Group (Hrsg.): Kidney International Suppl. 3, Nr.1, 1–150, 2013*
  44. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 15–18
  45. Kim KW, Ivanov S, Williams JW (2020) Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis. *Cells* 10(1):15
  46. Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang SJ, Katz R, Li M, Yang Q, Gudnason V, Launer LJ, Harris TB, Smith AV, Arking DE, Astor BC, Boerwinkle E, Ehret GB, Ruczinski I, Scharpf RB, Chen YD, de Boer IH, Haritunians T, Lumley T, Sarnak M, Siscovick D, Benjamin EJ, Levy D, Upadhyay A, Aulchenko YS, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Chasman DI, Paré G, Ridker PM, Kao WH, Witteman JC, Coresh J, Shlipak MG, Fox CS (2009) Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 41(6):712-717
  47. Kumar S, Muchmore A (1990) Tamm-Horsfall protein – uromodulin (1950–1990). *Kidney Int* 37:1395-1401
  48. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, Ebner J, Brandtner EM, Fraunberger P, Drexel H (2017) Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol* 231:6-12

49. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, Brandtner EM, Geiger K, Fraunberger P, Drexel H (2018) The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 36(1):110-118
50. Lin SL, Castano AP, Nowlin BT, Lupher ML Jr, Duffield JS (2009) Bone marrow Ly6Chigh monocytes are selectively recruited to injured kidney and differentiate into functionally distinct populations. *J Immunol* 183(10):6733-6743
51. Liu S, Cheema AN (2017) Uromodulin, a novel biomarker for cardiovascular risk assessment? *Journal of laboratory and precision medicine* Vol. 2, No 6
52. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ (2002) Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 13:1918-1927
53. Lv L, Wang J, Gao B, Wu L, Wang F, Cui Z, He K, Zhang L, Chen M, Zhao MH (2018) Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease. *J Transl Med* 16:316
54. Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ (2018) Inflammation and renal fibrosis: recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 820:65-76
55. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, McMurray JJV, Murray H, Tomson CRV, Wheeler DC, Winearls CG, Ford I; PIVOTAL Investigators and Committees (2019) Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 380:447-458
56. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT (2010) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375(9731):2073-2081
57. Matsushita K, Ballew SH, Astor BC, Jong PE, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS, Levin A, Wen CP, Woodward M, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (2013) Cohort profile: the chronic kidney disease prognosis consortium. *Int J Epidemiol* 42(6):1660-1668
58. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995-2008

59. Mehta NN, Reilly MP (2012) Monocyte mayhem: do subtypes modulate distinct atherosclerosis phenotypes? *Circ Cardiovasc Genet* 5(1):7-9
60. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, Srour EF, Khan S, Hato T, Lyle A, Tong Y, Wu XR, El-Achkar TM (2015) Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 26(9):2172-2182
61. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR (2004) Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 66:1159-1166
62. Muchmore AV, Decker JM (1985) Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 229:479-481
63. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M, Persson P, Bates J, Raffi H, Rampoldi L, Uchida S, Hille C, Dosche C, Kumar S, Castaneda-Bueno M, Gamba G, Bachmann S (2011) Activation of the bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup> cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 286(34):30200-30210
64. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ (2007) The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med* 204(12):3037-3047
65. Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK (2010) Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation* 121:2437-2445
66. Naicker SD, Cormican S, Griffin TP, Maretto S, Martin WP, Ferguson JP, Cotter D, Connaughton EP, Denny MC, Griffin MD (2018) Chronic kidney disease severity is associated with selective expansion of a distinctive intermediate monocyte subpopulation. *Front Immunol* 9:2845
67. Nockher WA, Scherberich JE (1998) Expanded CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocyte subpopulation in patients with acute and chronic infections undergoing hemodialysis. *Infect Immun* 66(6):2782-2790
68. Nockher WA, Wiemer J, Scherberich JE (2001) Haemodialysis monocytopenia: differential sequestration kinetics of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> and CD14<sup>++</sup> blood monocyte subsets. *Clin Exp Immunol* 123:49-55
69. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, Kagimura T, Fukushima M, Akizawa T; LANDMARK Investigators and Committees (2021) Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: the LANDMARK randomized clinical trial. *JAMA* 325(19):1946-1954

70. Olinger E, Hofmann P, Kidd K, Dufour I, Belge H, Schaeffer C, Kipp A, Bonny O, Deltas C, Demoulin N, Fehr T, Fuster DG, Gale DP, Goffin E, Hodaňová K, Huynh-Do U, Kistler A, Morelle J, Papagregoriou G, Pirson Y, Sandford R, Sayer JA, Torra R, Venzin C, Venzin R, Vogt B, Živná M, Greka A, Dahan K, Rampoldi L, Knoch S, Bleyer AJ Sr, Devuyst O (2020) Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int* 98: 717–731
71. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413-1424
72. Parkin J, Cohen B (2001) An overview of the immune system. *Lancet* 357(9270):1777-1789
73. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, Goeddel DV (1987) Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science* 236:83–88
74. 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; CREDENCE Trial Investigators (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380(24):2295-2306
75. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators (2009) A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361(21):2019-2032
76. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM, FIGARO-DKD Investigators (2021) Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 385(24):2252-2263



77. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S (2011) Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem* 286(3):2224–2235
78. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, Reichart B, Herath E, Roth D, Ulrich C, Fliser D, Heine GH (2011) CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J* 32(1):84-92
79. Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, Seiler S, Binder N, Ege P, Große-Dunker G, Heisel I, Hornof F, Jeken J, Rebling NM, Ulrich C, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH (2012) CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 60(16):1512-1520
80. Rogacev KS, Zawada AM, Emrich I, Seiler S, Böhm M, Fliser D, Woollard KJ, Heine GH (2014) Lower Apo A-I and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(9):2120-2127
81. Ross R (1999) Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126
82. Ruparelia N, Godec J, Lee R, Chai JT, Dall'Armellina E, McAndrew D, Digby JE, Forfar JC, Prendergast BD, Kharbanda RK, Banning AP, Neubauer S, Lygate CA, Channon KM, Haining NW, Choudhury RP (2015) Acute myocardial infarction activates distinct inflammation and proliferation pathways in circulating monocytes, prior to recruitment, and identified through conserved transcriptional responses in mice and humans. *Eur Heart J* 36(29):1923-1934
83. Schaeffer C, Devuys O, Rampoldi L (2021) Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol* 83:477-501
84. Scherberich JE, Estner H, Segerer W (2004) Impact of different immunosuppressive regimens on antigen-presenting blood cells in kidney transplant patients. *Kidney Blood Press Res* 27:177-180
85. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V, Block M, Kaden J, Schlumberger W (2018) Serum Uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 33:284-295
86. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF (2007) Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116:85–97
87. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P (2002) Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61(3):1086-1097

88. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, Floege J, Fliser D, Heine GH (2014) Associations of FGF-23 and sKlotho with Cardiovascular Outcomes among Patients with CKD Stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol* 9(6):1049-1058
89. Shahid F, Lip GYH, Shantsila E (2018) Role of monocytes in heart failure and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 7(3):e007849
90. Shoji T, Inaba M, Fukagawa M, Ando R, Emoto M, Fujii H, Fujimori A, Fukui M, Hase H, Hashimoto T, Hirakata H, Honda H, Hosoya T, Ikari Y, Inaguma D, Inoue T, Isaka Y, Iseki K, Ishimura E, Itami N, Ito C, Kakuta T, Kawai T, Kawanishi H, Kobayashi S, Kumagai J, Maekawa K, Masakane I, Minakuchi J, Mitsui K, Mizuguchi T, Morimoto S, Murohara T, Nakatani T, Negi S, Nishi S, Nishikawa M, Ogawa T, Ohta K, Ohtake T, Okamura M, Okuno S, Shigematsu T, Sugimoto T, Suzuki M, Tahara H, Takemoto Y, Tanaka K, Tominaga Y, Tsubakihara Y, Tsujimoto Y, Tsuruya K, Ueda S, Watanabe Y, Yamagata K, Yamakawa T, Yano S, Yokoyama K, Yorioka N, Yoshiyama M, Nishizawa Y; J-DAVID Investigators (2018) Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis - The J-DAVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320(22):2325-2334
91. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic disease. *N Engl J Med* 355:2085-2098
92. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, Angermann S, Hasenau AL, Stecher L, Heemann U, Renders L, Scherberich J (2016) Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)* 95(10):e3011
93. Steubl D, Block M, Herbst V, Schlumberger W, Nockher A, Angermann S, Schmaderer C, Heemann U, Renders L, Scherberich J (2017) Serum uromodulin predicts graft failure in renal transplant recipients. *Biomarkers* 22(2):171-177
94. Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, Nadal J, Schmid MC, Saritas T, Krane V, Sommerer C, Baid-Agrawal S, Voelkl J, Kotsis F, Köttgen A, Eckardt KU, Scherberich JE; GCKD Study Investigators (2020) Association of serum uromodulin with death, cardiovascular events, and kidney failure in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 15(5):616-624
95. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, Ix JH, Devarajan P, Bennett MR, Chaves PHM, Shlipak MG, Bansal N, Sarnak MJ (2020) Association of serum uromodulin with mortality and cardiovascular disease in the elderly – the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 35(8):1399-1405

96. Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM (2007) Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol* 82(2):244-252
97. Sutton MG, Sharpe N (2000) Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 101(25):2981-2988
98. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, Alcaide P, Luscinskas FW, Weissleder R, Pittet MJ (2007) Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 117(1):195-205
99. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, Jakubzick C, Spanbroek R, Llodra J, Garin A, Liu J, Mack M, van Rooijen N, Lira SA, Habenicht AJ, Randolph GJ (2007) Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin invest* 117(1):185-194
100. Tamm I, Horsfall FL Jr (1950) Characterisation and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 74:106–108
101. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS (2011) A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 305(15):1553-1559
102. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S, Rigatto C, Uhlig K, Kent DM, Levey AS (2013) Risk prediction models for patients with chronic kidney disease, a systematic review. *Ann Intern Med* 158(8):596-603
103. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, Chodick G, Collins AJ, Djurdjev O, Elley CR, Evans M, Garg AX, Hallan SI, Inker LA, Ito S, Jee SH, Kovesdy CP, Kronenberg F, Heerspink HJ, Marks A, Nadkarni GN, Navaneethan SD, Nelson RG, Titze S, Sarnak MJ, Stengel B, Woodward M, Iseki K; CKD Prognosis Consortium (2016) Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA* 315(2):164-174
104. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C, Wanner C, Lloyd-Jones D, Cannata J, Thompson BT, Andress D, Zhang W, Packham D, Singh B, Zehnder D, Shah A, Pachika A, Manning WJ, Solomon SD (2012) Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 307(7):674-84
105. The EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TC, Moe SM, Trotman ML, Wheeler DC, Parfrey PS (2012) Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 367:2482-2494

106. Then C, Then HL, Lechner A, Thorand B, Meisinger C, Heier M, Peters A, Koenig W, Rathmann W, Scherberich J, Seissler J (2020) Serum Uromodulin and risk for cardiovascular morbidity and mortality in the community-based KORA F4 study. *Atherosclerosis* 297:1-7
107. Then C, Then HL, Lechner A, Thorand B, Meisinger C, Heier M, Peters A, Koenig W, Rathmann W, Scherberich J, Seissler J (2020) Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clin Kidney J* 14(1):205-211
108. Then C, Herder C, Then H, Thorand B, Huth C, Heier M, Meisinger C, Peters A, Koenig W, Rathmann W, Roden M, Stumvoll M, Maalmi H, Meitinger T, Lechner A, Scherberich J, Seissler J (2020) Serum uromodulin is inversely associated with biomarkers of subclinical inflammation in the population-based KORA F4 study. *Clin Kidney J* 14(6):1618-1625
109. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, Ehrbar I, Yoshifuji A, Christensen EI, Loffing J, Devuyst O, Olinger EG (2018) Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney Int* 94(4):701-715
110. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–1327
111. Vyletal P, Bleyer AJ, Kmoch S (2010) Uromodulin biology and pathophysiology—an update. *Kidney Blood Press Res* 33(6):456-475
112. Wang A Y, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, Lo G, Lai KN, Lo WK, Lam CW, Yu CM (2014) Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD — the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 25(1):175-186
113. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353(3):238-248
114. Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, Lin CW, Eras J, Zyla DS, Trück J, Devuyst O, Aebi M, Pilhofer M, Glockshuber R (2020) Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections. *Science* 369(6506):1005-1010
115. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, Cree-Green M, Baumgartner A, Coe G, Reyes YG, Schäfer M, Truong U, Pyle L, Johnson RJ, Nadeau KJ (2019) Serum uromodulin inversely associates with aortic stiffness in youth with type 1 diabetes : a brief report from EMERALD study. *J Diabetes Complications* 33(6):434-436
116. Wolf AA, Yanez A, Barman PK, Goodridge HS (2019) The Ontogeny of Monocyte Subsets. *Front Immunol* 10:1642

117. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M (2020) SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 396(10254):819-829
118. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell RR, Fliser D, Heine GH (2011) SuperSAGE evidence for CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes as a third monocyte subset. *Blood* 118(12):e50-61
119. Zawada AM, Rogacev KS, Schirmer SH, Sester M, Böhm M, Fliser D, Heine GH (2012) Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology* 217(12):1273-1284
120. Zawada AM, Fell LH, Untersteller K, Seiler S, Rogacev KS, Fliser D, Ziegler-Heitbrock L, Heine GH (2015) Comparison of two different strategies for human monocyte subsets gating within the large-scale prospective CARE FOR HOME Study. *Cytometry A* 87(8):750-758
121. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJ, Liu YJ, MacPherson G, Randolph GJ, Scherberich J, Schmitz J, Shortman K, Sozzani S, Strobl H, Zembala M, Austyn JM, Lutz MB (2010) Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 116(16):e74-80
122. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, Fliser D, Fouque D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Parati G, Rossignol P, Wiecek A, London G; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA) (2017) The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol* 13(6):344-358

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen .....	27
Tabelle 2: Korrelationen zwischen Serum Uromodulin, den Monozyten-Subpopulationen und kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren .....	30
Tabelle 3: Partielle Korrelationen zwischen Serum Uromodulin, den Monozyten-Subpopulationen und kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren (adjustiert für eGFR) .....	32
Tabelle 4: Einteilung der Serum Uromodulin-Konzentrationen in Tertile .....	37
Tabelle 5: Einteilung der Zellzahlen der intermediären Monozyten in Quartile .....	42
Tabelle 6: Cox-Regressions Modelle (Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD_D)) .....	53
Tabelle 7: Cox-Regressions Modelle (Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD_DC)) .....	54
Tabelle 8: Cox-Regressions Modelle (Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF_DC)) .....	55
Tabelle 9: Cox-Regressions Modelle (renalender Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D)) .....	56

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und der eGFR .....	33
Abbildung 2: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der Gesamtmonozyten.....	34
Abbildung 3: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der klassischen Monozyten.....	35
Abbildung 4: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der intermediären Monozyten.....	35
Abbildung 5: Korrelation zwischen der Serum Uromodulin-Konzentration und den Zellzahlen der nicht-klassischen Monozyten .....	36
Abbildung 6: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD_D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen .....	38
Abbildung 7: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen .....	39
Abbildung 8: Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin- Tertilen.....	40
Abbildung 9: Renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach Serum Uromodulin-Tertilen .....	41
Abbildung 10: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD_D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier- Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen.....	43
Abbildung 11: Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen.....	44

Abbildung 12: Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF_DC): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen .....	45
Abbildung 13: Renaler Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D): Ereignisfreies Überleben in der Kaplan-Meier- Analyse; stratifiziert nach intermediären Monozyten-Quartilen.....	46
Abbildung 14: ROC-Kurve für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod jedweder Genese (ASCVD_D) .....	58
Abbildung 15: ROC-Kurve für den Endpunkt atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD_DC).....	59
Abbildung 16: ROC-Kurve für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HF_DC) .....	60
Abbildung 17: ROC-Kurve für den Endpunkt Halbierung der eGFR, Eintreten der Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese (3D).....	61



## 9 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABI	Ankle Brachial Index, Knöchel Arm Index
ADTKD-UMOD	Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease due to UMOD mutations
ALPL	Alkaline Phosphatase
ASCVD	Atherosklerotic cardiovascular disease, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung
AUC	Area under the curve
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
CBFA1	Core-binding factor alpha 1
CD	Cluster of differentiation
cFGF23	c-terminal fibroblast growth factor 23, c-terminaler Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
CKD	chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
CKD-MBD	chronic kidney disease – bone and mineral disorders
CRP	C-reaktives Protein
CVD	cardiovascular disease, kardiovaskuläre Erkrankung/Herz-Kreislauf-Erkrankung
D	death, Tod
DC	death cardiovascular, kardiovaskulärer Tod
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPO	Erythropoetin

GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HF	Heart failure, Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein
iFGF23	intact fibroblast growth factor 23, intakter Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
IL1 $\beta$	Interleukin-1 Beta
IL-22	Interleukin-22
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharid
Ly-6C	Lymphocyte antigen 6C
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NT-pro-BNP	N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide
OPH	Osteopontin
PI	Pulsatility index
proBNP	prohormone of Brain Natriuretic Peptide
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	Perkutane transluminale Coronar-Angioplastie
RI	Resistive Index
ROS	Reactive Oxygen Species
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
UMOD	Uromodulin
vs.	versus

## 10 Publikationen

Vorstellung von Ergebnissen in der Posterpräsentation im Rahmen der 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Kongress für Nephrologie, am 23. – 26. September 2021 in Rostock:

“Die prognostische Bedeutung von Serum Uromodulin und Zellzahlen der intermediären Monozyten bei chronischer Nierenerkrankung”

Christian Dorbath, Anja Scheuer, Danilo Fliser, Jürgen E. Scherberich, Gunnar H. Heine, Insa Emrich

## 11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Gunnar Henrik Heine für die Überlassung des Promotionsthemas und für die herausragende und umfassende Unterstützung während der Ausarbeitung dieser Promotionsarbeit.

Ganz besonders danke ich auch meiner Betreuerin Frau Dr. med. Insa Emrich, welche mir bei allen Fragen insbesondere zur statistischen Auswertung und zum Format dieser Promotionsarbeit stets zur Seite stand und mich ebenfalls herausragend betreut hat.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Danilo Fliser und Herrn Prof. Dr. med. Michael Böhm für die Möglichkeit zu einer Promotionsarbeit in der Klinik für Innere Medizin IV und der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Homburg/Saar.

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Eberhard Scherberich danke ich für seine kollegialen Ratschläge und die Unterstützung bei der Bestimmung von Serum Uromodulin.

Frau Anja Leah Scheuer danke ich für die Einführung in die Statistik und das Korrekturlesen.

Außerdem danke ich allen weiteren Promotionsstudenten/innen, die am CARE FOR HOME-Projekt mitgearbeitet haben.

Bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner restlichen Familie und Freunden möchte ich mich für die uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau und meiner Tochter, welche mich zu jedem Zeitpunkt bedingungslos unterstützen.

## **12 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.



## 13 Anhang

### 13.1 Einwilligungserklärung

#### Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen Ihres ambulanten Besuches in unserer Abteilung laden wir Sie ein, an einer Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern im Blut, Gefäßverkalkung (Atherosklerose) und chronischer Nierenerkrankung teilzunehmen. Hierzu benötigen wir Ihre Erlaubnis, eine Urinprobe und eine Blutprobe (54ml) für Laboruntersuchungen zu verwenden. Zusätzlich möchten wir Sie bitten, einen standardisierten Fragebogen zu Risikofaktoren und klinischen Zeichen einer Herz-Kreislaufkrankung durchzuführen. Der Zeitaufwand für diesen Fragebogen beträgt etwa 10 Minuten. Schließlich möchten wir gerne bei Ihnen eine ausführliche Ultraschalluntersuchung von Nieren- und Milzdurchblutung, Herzfunktion und Gefäßwänden durchführen, die etwa 60 Minuten dauern wird. Diese Ultraschalluntersuchung ist mit keinerlei Strahlenbelastung verbunden.

Innerhalb der ersten 5 Jahre nach dieser Untersuchung möchten wir nochmals mit Ihnen und / oder Ihrem betreuenden Arzt jährlich Kontakt aufnehmen, um uns über Ihren Gesundheitszustand zu erkundigen. Darüber hinaus möchten wir Ihnen zu diesen Zeitpunkten noch einmal eine Blutprobe (18ml) entnehmen und Sie um eine Urinprobe bitten. Selbstverständlich ist die Teilnahme an dieser Untersuchung für Sie freiwillig. Wenn Sie mit der Teilnahme an unserer Untersuchung nicht einverstanden sind, entstehen Ihnen selbstverständlich keinerlei Nachteile in der medizinischen Behandlung. Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit persönlich zur Verfügung.

---

Mit der Untersuchung bin ich

einverstanden

nicht einverstanden

Homburg, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (Unterschrift)

## 13.2 Datenschutzerklärung

### Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende, freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei den Prüfarzten der beteiligten Klinik – Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes – aufgezeichnet werden. Weiterhin erkläre ich mich einverstanden, dass im Rahmen von externen Überprüfungen wie etwa durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes Einsicht in meine Daten gewährt werden kann.

2. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich eine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen die meine personenbezogenen Daten – insbesondere Gesundheitsdaten – gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Name: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_



### 13.3 Fragebogen Baseline

#### Fragebogen

Untersuchungsdatum \_\_\_\_\_

Proband \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Geschlecht \_\_\_\_\_

1) Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

Ja

Nein (falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10)

2) Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

Ja

Nein (falls Nein, weiter mit Frage 9)

Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3) Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

Ja

Nein

4) Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

Ich halte an oder laufe langsamer

Ich laufe weiter (weiter mit Frage 9)

Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.

5) Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerzen oder diesen Beschwerden?

Es kommt zu einer Erleichterung

Es kommt zu keiner Erleichterung (weiter mit Frage 9)

6) Wie rasch?

Innerhalb von 10 Minuten.

Nicht innerhalb von 10 Minuten (weiter mit Frage 9).

7) Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.

Sternum (oberes oder mittleres Drittel)

Sternum (unteres Drittel)

Linksseitige vordere Brustwand

Linker Arm

(alle Angaben notieren)

8) Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?

Ja (Wo? \_\_\_\_\_)

Nein

9) Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

Ja

Nein

10) Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?

Ja

Nein (falls nein, weiter mit Frage 19)

11) Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

Ja (falls ja, weiter mit Frage 19)

Nein

12) Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.

Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (weiter Frage 19)

13) Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

Ja

Nein (falls nein, weiter mit Frage 19)

Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14) Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

Ja

Nein

15) Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

Ja (falls ja, weiter mit Frage 19)

Nein

16) Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

Ich halte an oder laufe langsamer

Ich laufe weiter (weiter mit Frage 19)

17) Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerzen oder diesen Beschwerden?

Es kommt zu einer Erleichterung

Es kommt zu keiner Erleichterung (weiter mit Frage 19)

18) Wie rasch?

Innerhalb von 10 Minuten.

Nicht innerhalb von 10 Minuten

19) Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

Ja (Details \_\_\_\_\_)

Nein

20) Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

Ja (Details \_\_\_\_\_)

Nein

21) Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

Ja (Details \_\_\_\_\_)

Nein

22) Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?

Ja (Details \_\_\_\_\_)

Nein

23) Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt (dies umfasst keine Krampfader-OP)?

Ja (Details \_\_\_\_\_)

Nein

24) Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

Ja (Details \_\_\_\_\_)

Nein

25) Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

Ja, ohne Fieber >38,5°C

Ja, mit Fieber >38,5°C

Nein

26) Haben Sie jemals geraucht?

Ja

Nein (weiter mit Frage 31)

27) Rauchen Sie aktuell?

Ja (weiter mit Frage 29)

Nein

28) Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?

\_\_\_\_\_

29) Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

\_\_\_\_\_

30) Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht?

\_\_\_\_\_

31) Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor der 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

32) Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

33) Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

- Ja
- Nein (weiter mit Frage 35)

34) Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

- Insulin
- blutzuckersenkende Tabletten
- Diät

35) An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einem Ausmaß, dass Sie ins Schwitzen kommen? (falls „0“, weiter Frage 37)

36) Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?

\_\_\_\_\_

37a) Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme über mindestens acht Stunden nüchtern (nüchtern schließt Nahrung und Kaffee aus)?

- Ja
- Nein

37b) Waren Sie zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung über mindestens acht Stunden nüchtern?

- Ja
- Nein

38) Seit wann ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

\_\_\_\_\_

39) Wenn Sie das letzte Jahr betrachten, wieviele Gläser Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35 l Bier, 0,120 l (ein "Achtel") Wein oder 45 ml Spirituosen als ein Glas Alkohol.

Gesamt \_\_\_\_\_ Gläser

Bier \_\_\_\_\_ Gläser

Rotwein \_\_\_\_\_ Gläser

Weißwein \_\_\_\_\_ Gläser

Spirituosen \_\_\_\_\_ Gläser

40) Nehmen Sie regelmäßig (seit mindestens 14 Tagen täglich) oder gelegentlich (mindestens einmal in den letzten 14 Tagen) Medikamente oder Hormonpräparate ein?

- Ja
- Nein

42) Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

43) Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und / oder Ihrem Hausarzt telefonischen Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen?

Mit Patient  Ja Telefonnummer

- Nein

Mit Angehörigen  Ja Name/Telefonnummer

- Nein

Mit Hausarzt  Ja Name/Telefonnummer

- Nein

### 13.4 Fragebogen Follow-up

Name und Geburtsdatum:

FU-Termin:

1. Hatten Sie seit unserem letzten Kontakt einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

Ja, am \_\_\_\_\_

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

2. Wurden Sie seit unserem letzten Kontakt aufgrund einer anderen Herzerkrankung, z.B. Herzschwäche mit Wassereinlagerungen in Lunge oder Beinen, stationär aufgenommen?

Ja, am \_\_\_\_\_

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

3. Hatten Sie seit unserem letzten Kontakt einen Schlaganfall mit Beschwerden, die *länger* als 24 Stunden angehalten haben?

Ja, am \_\_\_\_\_

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

4. Hatten Sie seit unserem letzten Kontakt einen Schlaganfall mit Beschwerden, die *kürzer* als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

Ja, am \_\_\_\_\_

Nein



Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

5. Sind Ihre **Halsschlagadern** seit unserem letzten Kontakt operiert oder mittels Katheter aufgedehnt worden?

Ja, am \_\_\_\_\_

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

6. Sind Ihre **Becken-** oder **Beinschlagadern** seit unserem letzten Kontakt mittels Bypass operiert oder aufgedehnt worden (dies umfasst *keine* Krampfadern-OP)?

Ja, am \_\_\_\_\_

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

Bei **Telefon-FU** zusätzlich erfassen:

1. Sind Sie seit unserem letzten Kontakt dialysepflichtig geworden (Übergang zu einem Nierenersatzverfahren)?

Ja

Nein

2. Wann und wo wurden seit unserem letzten Kontakt die Nierenwerte (insb. Kreatinin) bestimmt?

3. War sonst generell mit der Niere alles stabil?