

Aus der Klinik für Nephrologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. C. Rump

# **Bedeutung der GFR-adjustierten Harnsäureberechnung zur Prädiktion von kardialer Morbidität und Mortalität**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Johanna Sabine Rubel

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lorenz Sellin

Zweitgutachter: PD Dr. med. Amin Polzin

Für meine Eltern

## Zusammenfassung

Die Hyperurikämie hat sich in der aktuellen Studienlage als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor etabliert. In einer Studie mit dem Titel „Phenotype and Outcome in Hereditary Tubulointestinal Nephritis Secondary to UMOD Mutations“ aus dem Jahr 2011 konnten Bollée et al. aufzeigen, dass Patienten mit UMOD-Mutationen signifikant höhere Harnsäurewerte aufwiesen als Patienten ohne genetisch bedingte Hyperurikämie. Von diesen Ergebnissen ausgehend erfolgte die Entwicklung der eUA-Formel durch Prof. Dr. med. L. Sellin, welche eine an die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) adjustierte Harnsäureberechnung ermöglicht. Zeigt sich dabei in Relation zur GFR eine überproportional erhöhte Harnsäure, ist eine genetisch bedingte Hyperurikämie zu vermuten.

Auf der Hypothese beruhend, dass genetisch bedingte Hyperurikämien eine höhere Assoziation mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität aufweisen, wurde vermutet, dass Patienten mit einer überproportional erhöhten Harnsäure ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Um diese Hypothese zu prüfen, erfolgte in der vorliegenden Arbeit die erstmalige Anwendung der eUA-Formel auf ein großes Patientenkollektiv. Hierzu wurde freundlicherweise das Patientenkollektiv der LURIC-Studie zur Verfügung gestellt, eine über 3000 Patienten umfassende, prospektive Beobachtungsstudie zur Detektion individueller kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der Intention, Präventionsansätze zu optimieren.

Nach Anwendung der Formel erfolgte die statistische Auswertung der Ergebnisse mit dem Ziel zu überprüfen, inwiefern die neu berechnete GFR-adjustierte Harnsäure der gemessenen Harnsäure in ihrer Möglichkeit zur Vorhersage kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität überlegen ist. Hierfür wurde die GFR-adjustierte Harnsäure (eUA) mit der gemessenen Harnsäure (UA) ins Verhältnis gesetzt und verglichen. In  $\chi^2$ -Tests konnte gezeigt werden, dass die Konstellation  $eUA < UA$ , entsprechend einer überproportional erhöhten Harnsäure, signifikant häufiger mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie vermehrtem Auftreten von Herzinsuffizienz ( $NYHA \geq I$  und  $NYHA > II$ ) assoziiert ist. Zudem zeigten die Ergebnisse der univariaten sowie der multivariaten, für weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustierten Regressionsanalysen, dass die GFR-adjustierte Harnsäure eine bessere Vorhersage der *Outcome*-Variablen Gesamtmortalität, kardiale Ereignisse sowie Herzinsuffizienz ( $NYHA > II$ ) ermöglicht. Im Vergleich des dynamischen Schwellenwertes  $eUA < UA$  mit der statischen Definition von Hyperurikämie (in dieser Arbeit als Harnsäure  $\geq 6.8$  mg/dl definiert) zeigte sich keine Überlegenheit des individualisierten GFR-adjustierten Schwellenwertes.

Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen, dass unter Hinzunahme des neuen GFR-adjustierten Harnsäurewertes die Möglichkeit besteht Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko zu detektieren. Damit kann der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ein weiterer Aspekt hinzugefügt werden. Inwieweit ein dynamischer, mithilfe der GFR-adjustierten Harnsäure definierter Grenzwert einem fest definierten Grenzwert für Hyperurikämie doch überlegen ist, muss durch weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren wie beispielsweise der GFR weiter untersucht werden.

Zur Klärung der Hypothese, ob die eUA-Formel zum Screening auf genetisch bedingte Hyperurikämien angewendet werden kann, ist in zukünftiger Arbeit eine genetische Analyse geplant. Hierfür ist, durch die erfolgte Anwendung der eUA-Formel auf das Patientenkollektiv der LURIC-Kohorte, bereits ein erster Schritt geleistet, als dass aus den Subgruppen  $eUA < UA$  (als Risikokollektiv für eine genetisch bedingte Hyperurikämie) und  $eUA > UA$  (als Kontrollkollektiv) die Auswahl der weiter zu untersuchenden Patienten erfolgen kann.

## Abstract

In current scientific research, uric acid has been established as an independent cardiovascular risk factor. In a study entitled "Phenotype and Outcome in Hereditary Tubulointestinal Nephritis Secondary to UMOD Mutations" from 2011, Bollée et al. were able to give evidence that patients with UMOD mutations had significantly higher levels of uric acid than patients without genetic hyperuricemia. Based on these results, the eUA formula was developed by Prof. Dr. med. L. Sellin. The eUA formula allows the calculation of uric acid adjusted to the glomerular filtration rate (GFR). If a disproportionately increased uric acid in relation to the glomerular infiltration rate is revealed, a genetic hyperuricemia can be assumed.

Based on the hypothesis that genetic hyperuricemia has a higher association with cardiovascular morbidity and mortality, it was suspected that patients with disproportionately elevated levels of uric acid carry an increased cardiovascular risk. In order to verify this hypothesis, the first application of the eUA formula to a large patient collective was performed in the present paper. The patient collective of the LURIC study was kindly provided to us for this purpose. The LURIC study is a prospective observational study comprising more than 3000 patients aiming to detect individual cardiovascular risk factors for optimizing preventive approaches.

After application of the formula, the results were statistically evaluated in order to verify whether the newly calculated GFR-adjusted uric acid is superior to the measured uric acid in its ability to predict cardiovascular morbidity and mortality. Herefore, the GFR-adjusted uric acid (eUA) was compared with the measured uric acid (UA).  $\chi^2$ -tests showed that the constellation  $eUA < UA$ , equivalent to disproportionately increased uric acid, is significantly more frequently associated with the occurrence of all-cause mortality and heart failure (NYHA  $\geq$  I and NYHA  $>$  II). The results of univariate and multivariate regression analyses adjusted for further cardiovascular risk factors revealed that GFR-adjusted uric acid allows a better prediction of the outcome variables (all-cause mortality, cardiac events, heart failure (NYHA  $>$  II)). A comparison of the dynamic threshold  $eUA < UA$  with the static definition of hyperuricemia, defined in this paper as uric acid  $\geq$  6.8 mg/dl, showed no superiority of the individualized GFR-adjusted threshold.

Overall, the results indicate the possibility to detect patients with particularly elevated cardiovascular risk by inclusion of the newly calculated GFR-adjusted uric acid. Consequently, another aspect can be added to the prevention of cardiovascular events. Whether a dynamic uric acid threshold is superior to a fixed threshold for hyperuricemia must be further investigated, considering potential disruptive factors such as the GFR.

In order to verify the hypothesis that the eUA formula can be used as a screening tool for genetically caused hyperuricemia, a future genetic analysis is planned. The successful application of the eUA formula to the patient population of the LURIC cohort is already a first step in this direction. Thus, patient selection from the determined subgroups  $eUA < UA$ , as a risk collective for genetic hyperuricemia, and  $eUA > UA$ , as a control collective, can be made.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>-2LL</b>	<i>-2Loglikelihood</i>
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ADTKD</b>	<i>Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease</i>
<b>ANOVA</b>	Einfaktorielle Varianzanalyse
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CKD-EPI</b>	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
<b>eUA</b>	GFR-adjustierte Serumharnsäure
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FEATHER</b>	<i>FEbuxostat versus placebo rAndomized controlled Trial regarding reduced renal function in patients with Hyperuricemia complicated by chRonic kidney disease stage 3</i>
<b>FJHN</b>	Familiär juvenile hyperurikämische Nephropathie
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>LDL</b>	<i>Low Density Lipoprotein</i>
<b>LURIC</b>	<i>Ludwigshafen risk and cardiovascular health study</i>
<b>MCKD1</b>	Medulläre zystische Nierenerkrankung 1
<b>MCKD2</b>	Medulläre zystische Nierenerkrankung 2
<b>Mdn</b>	Median
<b>n</b>	Anzahl
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OATs</b>	Organische Anionenaustauscher
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>p</b>	Signifikanzniveau
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TIN</b>	Tubulointerstitielle Nephritis
<b>UA</b>	Serumharnsäure
<b>UAKD</b>	<i>Uromodulin-associated kidney disease</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	HARNSÄURE	1
1.2	HYPERURIKÄMIE	2
1.2.1	HYPERURIKÄMIE UND ARTHRITIS URICA	3
1.2.2	HYPERURIKÄMIE UND NEPHRO-/UROLITHIASIS	4
1.2.3	HYPERURIKÄMIE UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN	4
1.2.4	HYPERURIKÄMIE UND CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ	6
1.2.5	THERAPIE DER HYPERURIKÄMIE	7
1.2.6	EPIDEMIOLOGIE	8
1.2.7	GENETISCH BEDINGTE HYPERURIKÄMIE	10
1.3	EUA-FORMEL	12
1.4	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	14
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>15</b>
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	15
2.2	AUSWAHL DER FÄLLE	16
2.3	BERECHNUNG DER EUA	16
2.4	MEDIKATION	16
2.5	STATISTISCHE ANALYSE	17
2.5.1	DESKRIPTIVE STATISTIK	17
2.5.2	PEARSON'S $\chi^2$ -TEST	18
2.5.3	ODDS-RATIO	18
2.5.4	BINÄR LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE	19
2.6	ETHIKVOTUM	22
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>23</b>
3.1	ALLGEMEINE DESKRIPTIVE STATISTIK	23
3.2	KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	24
3.3	OUTCOME-VARIABLEN	25
3.4	VERHÄLTNIS VON GFR UND HARNSÄURE	26
3.5	ANWENDUNG DER EUA-FORMEL	28
3.5.1	ALLGEMEINE DESKRIPTIVE STATISTIK DER SUBGRUPPEN	28

3.5.2	GFR NACH VERHÄLTNIS EUA ZU UA.....	29
3.5.3	<i>OUTCOME</i> -VARIABLEN NACH VERHÄLTNIS EUA ZU UA .....	29
3.6	UNIVARIATE BINÄR LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE, PRÄDIKTOREN ALS QUARTILE .....	32
3.6.1	QUARTILEN-BASIERTE MODELLE: <i>OUTCOME</i> GESAMTMORTALITÄT .....	33
3.6.2	QUARTILEN-BASIERTE MODELLE: <i>OUTCOME</i> HERZINSUFFIZIENZ .....	33
3.6.3	QUARTILEN-BASIERTE MODELLE: <i>OUTCOME</i> KARDIALE EREIGNISSE .....	34
3.6.4	MODELLVERGLEICH, PRÄDIKTOREN ALS QUARTILE .....	35
3.7	UNIVARIATE BINÄR LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE, PRÄDIKTOREN METRISCH .....	35
3.7.1	METRISCHE MODELLE: <i>OUTCOME</i> GESAMTMORTALITÄT .....	36
3.7.2	METRISCHE MODELLE: <i>OUTCOME</i> HERZINSUFFIZIENZ .....	38
3.7.3	METRISCHE MODELLE: <i>OUTCOME</i> KARDIALE EREIGNISSE .....	39
3.8	MULTIVARIATE BINÄR LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE .....	41
3.8.1	MULTIVARIATE BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION: <i>OUTCOME</i> GESAMTMORTALITÄT .....	41
3.8.2	MULTIVARIATE BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION: <i>OUTCOME</i> HERZINSUFFIZIENZ .....	42
3.8.3	MULTIVARIATE BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION: <i>OUTCOME</i> KARDIALE EREIGNISSE .....	43
3.8.4	MODELLVERGLEICH MULTIVARIATE REGRESSION .....	44
3.9	VERGLEICH DER SCHWELLENWERTE .....	45
3.9.1	VERGLEICH DER SCHWELLENWERTE MITTELS GRUPPENVERGLEICHEN .....	45
3.9.2	VERGLEICH DER SCHWELLENWERTE MITTELS UNIVARIATER BINÄR LOGISTISCHER REGRESSION.....	51
3.10	UA-RELEVANTE MEDIKATION .....	52
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>56</b>
4.1	ÜBERPROPORTIONAL ERHÖHTE HARNSÄUREWERTE ALS KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOR .....	56
4.2	EUA OHNE SCHWELLENWERTDEFINITION ALS KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOR .....	58
4.3	VERGLEICH DYNAMISCHE GEGEN STATISCHE GRENZWERTE .....	62
4.4	METHODEN .....	64
4.4.1	MESSWERTE .....	64
4.4.2	UMGANG MIT UA-RELEVANTER MEDIKATION .....	64
4.4.3	GESCHLECHTSSPEZIFISCHE ANALYSE DER HARNSÄUREWERTE .....	65
4.5	HARNSÄURESENKUNG ZUR KARDIOVASKULÄREN RISIKOREDUKTION .....	66
4.6	AUSBLICK.....	67
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>70</b>



<b>6</b>	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>80</b>
6.1	TABELLENVERZEICHNIS.....	80
6.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	82

# 1 Einleitung

## 1.1 Harnsäure

Die Harnsäure ( $C_5H_4N_4O_3$ ) ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels und wird hauptsächlich in der Leber und zu einem kleineren Anteil in der Dünndarmmukosa synthetisiert (1). Der Abbau der Purinnukleotide erfolgt über mehrere Zwischenstufen über Hypoxanthin und Guanin zu Xanthin, welches durch das Enzym Xanthinoxidase zu Harnsäure oxidiert wird. Aufgrund des evolutionär bedingten Aktivitätsverlustes des hepatischen Enzyms Uricase, kann die Harnsäure nicht weiter zu dem besser wasserlöslichen Allantoin metabolisiert werden (2). Hinzukommt ein effektives renales Urat-Reabsorptionssystem beim Menschen (3). Dies führt, im Vergleich zu anderen Säugetieren, zu einem physiologisch höheren Harnsäurespiegel beim Menschen. Der sogenannte Harnsäurepool des Menschen beträgt insgesamt 1 g, wobei etwa 350 mg pro Tag endogen synthetisiert werden und etwa 300 mg pro Tag exogen über die Nahrung zugeführt werden (1).

Die Elimination der Harnsäure erfolgt zu etwa  $\frac{2}{3}$  renal, der restliche Anteil gelangt in den Darm und wird dort im Rahmen der intestinalen Urikolyse von der physiologischen Darmflora metabolisiert und schließlich über die Faeces ausgeschieden (4). Unter physiologischen Bedingungen beträgt die renale Harnsäureausscheidung bis zu 800 mg pro Tag (1). Bei einem physiologischen pH-Wert von 7.35 - 7.45 liegt etwa 99 % der Serumharnsäure dissoziiert als Salz der Harnsäure - als sogenanntes Urat - und nicht proteingebunden vor und kann im Glomerulum durch freie Filtration in den Primärharn gelangen. Von der filtrierten Harnsäure werden bis zu 90 % im Tubulussystem der Nieren wieder rückresorbiert. Wichtig sind dabei u.a. die Transporter URAT-1, kodiert als SLC22A12-Gen (3), und GLUT-9, kodiert als SLC2A9-Gen (4, 5), der Nierentubuluszellen. URAT-1 gehört zu der Familie der organischen Anionenaustauscher (OATs) und ist in der luminalen Membran von Epithelzellen im proximalen Tubulus der Niere lokalisiert (3, 6). GLUT-9 zählt zu der *facilitative glucose transporters family* (7) und ist im Gegensatz zu URAT-1 an der basolateralen Membran lokalisiert (4).

Die im Menschen, im Vergleich zu anderen Säugetieren, vorliegenden hohen Harnsäurespiegel haben sowohl negative als auch positive Effekte auf den menschlichen Organismus. Die evolutionären Vorteile dieser Blutwertkonstellation sind noch nicht vollends geklärt. Unter physiologischen Bedingungen gilt Harnsäure als effektives Anti-Oxidans und reduziert durch Bindung freier Radikale oxidativen Stress (8). Zudem wird die Harnsäure als Teil des angeborenen Immunsystems diskutiert (9). Veränderungen der physiologischen Homöostase führen zu Hypo- bzw. Hyperurikämie.

## 1.2 Hyperurikämie

Die Definition der Hyperurikämie, gebunden an einen Schwellenwert der Serumharnsäurekonzentration, ist umstritten. Trotzdem haben sich Normbereiche, aufgrund der praktischen Notwendigkeit eines Schwellenwertes im klinischen Alltag, etabliert (geschlechtsspezifisch für Männer  $> 7.0$  mg/dl und für Frauen  $> 6.0$  mg/dl) (10). Die üblichen Normwerte differieren dabei, je nachdem ob der Schwellenwert anhand des Verteilungsmusters eines gesunden Patientenkollektivs festgelegt wurde, oder sich an der Löslichkeitsgrenze für Harnsäure orientiert. In dieser Arbeit wird Hyperurikämie definiert als eine Erhöhung der Serumharnsäurekonzentration auf Harnsäurewerte  $\geq 6.8$  mg/dl ( $408 \mu\text{mol/l}$ ) ohne weitere geschlechtsspezifische Differenzierung. Dies entspricht der Löslichkeitsgrenze für Mononatriumurat bei einer Temperatur von  $37^\circ\text{C}$  und einem physiologischen pH-Wert von 7.4 im Blut (1). Frauen weisen, aufgrund der urikosurischen Wirkung der Östrogene, durchschnittlich um etwa  $0.5 - 1$  mg/dl niedrigere Harnsäurewerte auf als Männer. Postmenopausal verringert sich diese Differenz (1). Eine pathologische Erhöhung der Urat-Serumkonzentration kann bei Überschreiten des Löslichkeitsproduktes für Urat zum Ausfällen von Natrium-Monouratkristallen führen, welche sich im Gewebe ablagern und zu Beschwerden führen können.

Es wird zwischen primärer und sekundärer Hyperurikämie differenziert: Im Rahmen der primären Hyperurikämie liegt eine direkte Störung des Harnsäuremetabolismus vor, wohingegen die sekundäre Hyperurikämie durch eine andere Grunderkrankung mit nachfolgender Störung des Harnsäurehaushaltes gekennzeichnet ist (11).

Ursachen einer Hyperurikämie können Synthesestörungen im Sinne einer Überproduktion von Harnsäure (10 %), Störungen der Harnsäureausscheidung (90 %) oder eine Kombination aus beidem sein (12). Eine verstärkte Synthese von Harnsäure ist entweder exogen durch bspw. erhöhte Zufuhr purinhaltiger Nahrungsmittel oder endogen durch erhöhten Zellumsatz u.a. im Rahmen einer Hämolyse oder eines Tumorlysesyndroms bedingt. Weitere endogene Ursachen können Enzymdefekte oder eine gesteigerte Enzymaktivität im Ablauf des Harnsäuremetabolismus sein. In den meisten Fällen ist allerdings eine verminderte renale Harnsäureausscheidung Ursache der Hyperurikämie (1). Diese kann aufgrund genetisch bedingter Defekte tubulärer Harnsäuretransporter (13) oder aufgrund anderer Erkrankungen wie beispielsweise einer chronischen Niereninsuffizienz, welche u.a. sekundär eine erniedrigte Harnsäureexkretion verursacht, vorliegen (14).

Die pathophysiologische Bedeutung der Hyperurikämie hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Von unbestrittener Bedeutung ist die Rolle der Hyperurikämie bei der Entstehung der Arthritis urica (Gicht) und der Nephro- bzw. Urolithiasis. Hinzugekommen ist die Bewertung der Harnsäure bzw. der Hyperurikämie als ernstzunehmender Risikofaktor für die Entstehung und Progression kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen und der damit verbundenen Mortalität.

### **1.2.1 Hyperurikämie und Arthritis urica**

Eine nachweisbare Hyperurikämie führt nicht zwingend zu dem klinischen Bild einer Arthritis urica. Campion et al. konnten in der prospektiv angelegten *Normative Aging Study* anhand eines initial gesunden und mehr als 2000 Männer umfassenden Patientenkollektivs zeigen, dass bei einer Harnsäurekonzentration von  $\geq 9$  mg/dl eine Gichtinzidenz von 22 % innerhalb von 5 Jahren zu beobachten ist (15). Dabei erhöht sich das Risiko mit steigender Serumharnsäure und Dauer der Hyperurikämie.

Klinisch wird der akute Gichtanfall von dem chronisch-verlaufenden Krankheitsbild abgegrenzt. Der akute Gichtanfall zeichnet sich durch einen oft nachts terminierten Schmerz-anfall mit Rötung, Schwellung und Überwärmung des betroffenen Gelenkes aus. Häufigster Erstmanifestationsort ist das Großzehengrundgelenk. In

diesem Fall spricht man auch von Podagra (14). Ursache hierfür ist die reduzierte Temperatur und der oftmals niedrigere pH-Wert im Bereich der Akren, da diese Faktoren für eine Ausfällung von Harnsäure prädestinieren (1). Bei der chronischen Arthritis urica stehen vor allem Gichttophi und eine deformierende Arthritis mit teilweise begleitender Nierenbeteiligung im Vordergrund (14).

### **1.2.2 Hyperurikämie und Nephro-/Urolithiasis**

Bei Überschreitung des Löslichkeitsproduktes von Harnsäure kann es zudem zum Ausfällen von Monouratkristallen im Urin kommen. Diese können sich zu Harnsäuresteinen formatieren und im Urogenitaltrakt zu Beschwerden führen. Das klinische Bild der Nephro- bzw. Urolithiasis variiert stark in Abhängigkeit von Größe und Lage der Konkreme. Klinisch zeigt sich ein heterogenes Bild von asymptomatischer Mikrohämaturie bei kleinen steinbedingten Schleimhautläsionen, über rezidivierende bakterielle Harnwegsinfektionen, bis hin zu starker abdomineller Schmerzsymptomatik und Hydronephrose bei vollständiger Obstruktion der ableitenden Harnwege. Magnesium-Ammonium-Phosphat-Steine, Harnsäuresteine und Kalziumphosphatsteine zählen nach Kalziumoxalatsteinen zu den wichtigsten Harnsteintypen (14).

### **1.2.3 Hyperurikämie und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Harnsäure als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität rückt seit einigen Jahren stärker in den Fokus der Wissenschaft.

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz konnten unter anderen konkret mit erhöhten Harnsäurewerten assoziiert werden: *The Normative Aging Study*, eine prospektive Beobachtungsstudie mit einem 2062 Männer umfassenden Patientenkollektiv und einem im Mittel 21.5 Jahre umfassenden *Follow-up*, konnte eine mögliche Vorhersage des Auftretens von Bluthochdruck mittels des vorliegenden Harnsäurewertes zeigen. Dies war auch nach Adjustierung für Aspekte des metabolischen Syndroms sowie für die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) signifikant (16). Eine Assoziation zwischen Harnsäurewert und Entstehung bzw. Progression einer Hypertension konnte auch in weiteren Studien belegt

werden (17). Auch für das Auftreten von Vorhofflimmern zeigten erhöhte Harnsäurewerte einen prädiktiven Charakter. In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie konnte für das 4. Harnsäurequartil im Vergleich zum ersten Referenzquartil eine deutliche Risikoerhöhung für das Auftreten von Vorhofflimmern gezeigt werden (ein um 76 % bzw. 49 % erhöhtes Risiko für Frauen bzw. Männer) (18).

Auch die Korrelation von Harnsäure und Mortalität wurde, basierend auf neuen Erkenntnissen, zuletzt reevaluiert. So zeigten beispielsweise Ergebnisse der großen prospektiven *Framingham*-Studie im Jahr 1999, dass es sowohl für Männer, als auch für Frauen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Harnsäurewerte und der Auftretenswahrscheinlichkeit von koronarer Herzerkrankung, kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität nach Adjustierung für Risikofaktoren und potentiellen Störfaktoren gibt (19). Mehrere Folgearbeiten widerlegen das Fehlen einer Korrelation hingegen und zeigen vielmehr eindeutig einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurewerten und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (20, 21). Dies konnte sowohl für die kardiovaskuläre Mortalität als auch für die Gesamtmortalität gezeigt werden. Kuo et al. konnten eine signifikante Erhöhung der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulär-bedingten Mortalität bei Vorliegen einer Gicht nachweisen (22). An der LURIC-Population konnte mittels adjustierter Cox-Regressionsanalyse gezeigt werden, dass Harnsäurewerte über der 75. Perzentile im Vergleich zur 25. Perzentile signifikant mit der Gesamtmortalität (HR 1.49, CI: 1.18; 1.87) und der kardiovaskulären Mortalität (HR 1.68, CI: 1.26; 2.24) verknüpft sind, ohne dass eine symptomatische Gicht vorliegen muss (23). Srivastava et al. konnten ebenso eine Korrelation zwischen Harnsäurekonzentration und Gesamtmortalität aufzeigen, wobei diese als J-förmige Assoziation beschrieben wurde. Der J-förmige Zusammenhang beschreibt dabei eine leichte Mortalitätssteigerung im Bereich sehr niedriger Harnsäurewerte bei gleichzeitig höherer Mortalitätssteigerung im hohen Harnsäurebereich (24). Auch für junge Patienten  $\leq 35$  Jahre ohne Nikotinabusus konnte in einer Krankenhaus-basierten Beobachtungsstudie anhand adjustierter multipler Regressionsanalysen eine positive Korrelation zwischen Koronarer Herzkrankheit (definiert als eine  $> 50$  %

darstellende Stenose mindestens einer Koronararterie bzw. der Zustand nach einem akuten Myokardinfarkt) und Hyperurikämie aufgezeigt werden (25).

Die Hyperurikämie als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor hat sich somit im Verständnis kardiovaskulärer Erkrankungen etabliert. Die dafür zuständigen Schädigungsmechanismen sind allerdings noch nicht vollständig verstanden. Harnsäure zeigt u.a. einen schädigenden Effekt auf die Blutgefäße mit resultierender endothelialer Dysfunktion, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, sowie eine Aktivierung proinflammatorischer Mediatoren (10, 26-28).

Eine Harnsäuresenkung zur Reduktion kardiovaskulärer Risiken ist im Rückschluss in mehreren Studien getestet worden. Hierbei konnte eine signifikante Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (29, 30) bzw. nur des diastolischen Blutdruckes gezeigt werden (31). Gotsman et al. beschreiben Harnsäure als unabhängigen Prädiktor für Mortalität und die Intervention mittels Allopurinol-Therapie als Möglichkeit zur Verbesserung des *Outcomes* (32). Es zeigte sich zudem eine signifikante Korrelation von Harnsäurewerten und Änderungen des Kreatininspiegels mit daraus resultierender Schlussfolgerung, dass eine Harnsäuresenkende Therapie eine Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugen kann (31).

#### **1.2.4 Hyperurikämie und chronische Niereninsuffizienz**

Die hauptsächlich renale Harnsäureausscheidung lässt bereits vermuten, dass eine nephrologische Schädigung, beispielsweise im Sinne einer chronischen Niereninsuffizienz, die Harnsäureregulation tangiert. Der Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und chronischer Niereninsuffizienz ist sehr komplex und von bilateralem Charakter. Eine Hyperurikämie kann nicht nur Folge einer Niereninsuffizienz sein, sondern auch einen kausalen Stellenwert besitzen.

Mit einer Reduktion der Nierenfunktion und damit verbundener eingeschränkter Harnsäureexkretion geht eine Erhöhung der Harnsäurespiegel einher. Es kann von einer negativen Korrelation zwischen GFR und Harnsäurespiegel gesprochen werden. In der *German Chronic Kidney Disease Study* (GCKDS), einer prospektiven Beobachtungsstudie mit einem 5085 Personen umfassenden, chronisch niereninsuffizienten Patientenkollektiv, konnte dies anhand eines Anstiegs der Gichtprävalenz korrelierend zur Reduktion der GFR (16 % bei einer

eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> und 35.6 % bei einer eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) gezeigt werden (33).

Auf der anderen Seite kann die Hyperurikämie in einen kausalen Zusammenhang zu der Entstehung bzw. Progression einer chronischen Niereninsuffizienz gestellt werden. So konnten beispielsweise Obermayr et al. anhand eines GFR-adjustierten Modells für Harnsäurespiegel  $\geq 9$  mg/dl ein 3.12-fach erhöhtes Risiko für eine neu aufgetretene Niereninsuffizienz mit einer GFR < 60 ml/min nachweisen (OR 3.12, CI 95 %: 2.29; 4.25) (34). Auch konnte die Hyperurikämie als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Niereninsuffizienz im Endstadium in einem Patientenkollektiv japanischer Frauen identifiziert werden (35). Eine weitere Studie zeigte im Versuchsmodell einer prospektiven Beobachtungsstudie, dass ein erhöhter Harnsäurespiegel auch für zuvor nierengesunde Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz darstellt (36). Anhand der *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) konnte ebenfalls für Patienten mit bereits vorbekannter chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 2 und 3a ein um 40 % höheres Risiko für Nierenversagen beobachtet werden (HR 1.40, CI 95 %: 1.12; 1.75). Ein weiteres Studienergebnis an der CRIC zeigte einen überraschenden Effekt: Bei einer GFR < 30 ml/min stellte sich die Erhöhung der Harnsäure um 1 Standardabweichung als präventiv für die Entwicklung eines Nierenversagens dar (HR 0.82, CI 95 %: 0.72; 0.94) (24). Im Tiermodell konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Hyperurikämie nicht nur für die Entstehung, sondern auch für die Progression der Niereninsuffizienz von Bedeutung ist (37).

### 1.2.5 Therapie der Hyperurikämie

Die Therapie eines akuten Gichtanfalls unterscheidet sich von der Langzeittherapie der Gichtarthritis bzw. der Hyperurikämie. Im akuten Gichtanfall ist eine Senkung der Harnsäure zunächst nicht indiziert, da es bei Neuansetzen des Harnsäuresenkens Allopurinol zu einer Mobilisierung von Uratkristallen mit nachfolgender Symptomaggravation kommen kann. Die Therapie des akuten Gichtanfalls umfasst eine symptomatische Therapie abhängig von der Schwere, der Anzahl der betroffenen Gelenke und der Dauer des Anfalls. Zur Verfügung stehen nichtsteroidale Antiphlogistika, Glukokortikoide sowie Colchicin.



Ansatz der Langzeittherapie ist die kausale Therapie der Hyperurikämie mit dem Ziel die Serumharnsäure auf Werte  $< 6.0$  mg/dl (bei schwerer Gicht zunächst  $< 5$  mg/dl bis zur vollständigen Auflösung der Harnsäurekristalle) zu senken (38). Zunächst sollte versucht werden mittels *Lifestyle*-Umstellung eine Senkung der Serumharnsäure zu erreichen. Hierzu zählen diätetische Maßnahmen wie die Reduktion des Verzehrs zellreicher, tierischer Produkte, des Alkoholkonsums und des Konsums fruktosehaltiger Getränke. Zudem werden eine Gewichtsnormalisierung und regelmäßiges körperliches Training empfohlen (14). Bei nicht ausreichender Reduktion der Serumharnsäurespiegel erfolgt eine additive pharmakologische Therapie. Hierbei stehen Urikostatika wie Allopurinol und Febuxostat zur Verfügung, welche das Enzym Xanthinoxidase und somit die Synthese von Harnsäure inhibieren. Neben eben genannten Präparaten können Urikosurika wie Probenecid oder Benzbromaron eingesetzt werden, welche durch Stimulation der renalen Harnsäureexkretion den Harnsäurespiegel senken. In der 2016 aktualisierten Richtlinie der *European League Against Rheumatism* (EULAR) wird die Therapie mit dem Xanthinoxidasehemmer Allopurinol in einschleichender Dosierung und Anpassung an die Nierenfunktion empfohlen. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann eine Umstellung auf Febuxostat erfolgen. Wird auch hierbei keine zufriedenstellende Senkung der Harnsäure erreicht, ist eine Kombinationstherapie mit einem Xanthinoxidasehemmer und einem Urikosurikum indiziert. Als Reservemedikament bei therapierefraktären, schweren Formen der chronisch-tophösen Gichtarthritis kann Pegloticase - eine rekombinante Uricase, welche Harnsäure zu Allantoin metabolisiert - verabreicht werden (38).

### 1.2.6 Epidemiologie

Die epidemiologische Entwicklung von Hyperurikämie und kardiovaskulären Erkrankungen zeigt eine ähnliche Tendenz. Bei Betrachtung der Gichtprävalenz in unterschiedlichen Populationen lässt sich in den letzten Jahren eine Steigerung beobachten. So zeigte sich an einer großen amerikanischen Patientenpopulation über einen 10-Jahreszeitraum von 1990 - 1999 ein Anstieg der Prävalenz von Gicht und/oder von klinisch symptomatischer Hyperurikämie von 2.9/1000 Patienten im Jahr 1990 auf 5.2/1000 Patienten im Jahr 1999 (39). Eine retrospektive Analyse anonymisierter Patientendaten aus Deutschland und Großbritannien zeigte für den

Zeitraum von 2000 - 2005 eine Gichtprävalenz in Deutschland und Großbritannien von je 1.4 % (40).

Eine Auswertung von Daten aus der *UK General Practice Research Database* von 1990 - 1999 zeigte im Jahr 1999 bei Männern einen Prävalenzgipfel im Alter zwischen 74 und 85 Jahren mit 7.8 %, wohingegen dieser bei Frauen nach dem 85. Lebensjahr lag und mit 2.8 % deutlich geringer ausfiel (41).

Die Prävalenz von Hyperurikämie in der Gesamtbevölkerung ist schwer zu detektieren, da zum einen unterschiedliche Hyperurikämie-Schwellenwerte definiert sind und asymptomatische Hyperurikämien ohne Therapiebedarf häufig nicht dokumentiert sind. Zudem erkranken nicht alle Patienten mit hyperurikämischer Stoffwechsellage an Gicht (15), sodass im Rückschluss von einer höheren Hyperurikämie- als Gichtprävalenz ausgegangen werden kann.

Auf der anderen Seite zählen kardiovaskuläre Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in unserer Gesellschaft. Erhebungen des statistischen Bundesamtes ergaben für das Jahr 2015 folgende Angaben: Die chronische ischämische Herzkrankheit (ICD-10: I25) war mit 8.2 % als häufigste Todesursache angegeben. Danach folgen an zweiter bzw. dritter Stelle akuter Myokardinfarkt (ICD-10: I21) mit 5.3 % bzw. Herzinsuffizienz (ICD-10: I50) mit 5.1 %. An 7. Stelle steht die hypertensive Herzkrankheit (ICD-10: I11), gefolgt von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern (ICD-10: I48) (42). Damit waren fünf der zehn häufigsten Todesursachen im Jahr 2015 auf Erkrankungen des Herzkreislaufsystems zurückzuführen. Zudem verursachten diese laut statistischem Bundesamt im Jahr 2015 anteilig die höchsten Krankheitskosten mit 13,7 % der Gesamtkosten (43), sodass hier auch eine deutliche ökonomische Relevanz des Erkrankungskreises ersichtlich wird.

Die Optimierung der Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und hyperurikämischer Stoffwechsellagen erscheint nach Zusammenschau dieser Fakten noch dringlicher. Etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise Hypercholesterinämie, Adipositas, Nikotinabusus etc. bilden dabei ebenso wie Hyperurikämie einen Ansatzpunkt zur Intervention bzw. Prävention.

### 1.2.7 Genetisch bedingte Hyperurikämie

Ist die Hyperurikämie genetisch bedingt, können entweder direkt Harnsäuretransporter des proximalen Tubulus wie URAT-1 oder GLUT-9 oder andere an der Harnsäureregulation beteiligte Gene von Mutationen betroffen sein. Zu letzteren werden vor allem Mutationen des UMOD-, MUCI-, REN oder HNF1B-Gens gezählt (3).

Mutationen des UMOD-Gens verursachen die familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie (FJHN) und die medulläre zystische Nierenerkrankung 2 (MCKD2), welche als *Uromodulin-associated kidney disease* (UAKD) zusammengefasst werden (44). Die medulläre zystische Nierenerkrankung 1 (MCKD1) entsteht hingegen bei Mutationen des MUCI1-Gens. Im Rahmen einer Konsensus-Konferenz im Jahr 2014 wurde vonseiten der *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) die Empfehlung ausgesprochen *autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease* (ADTKD) als zukünftig einheitliche Bezeichnung dieser genetischen Krankheitsbilder zu verwenden (45).

Die korrekte Diagnosestellung ist oftmals schwierig, da ADTKD vor allem durch unspezifische klinische und laborchemische Befunde bei positiver Familienanamnese charakterisiert ist. Eine teils fehlende positive Familienanamnese lässt sich potenziell mittels unvollständiger Penetranz und dem Auftreten von Neomutationen erklären (46). *De novo* Mutationen spielen besonders bei HNF1B-Mutationen eine Rolle (45). Außerdem werden Umweltfaktoren als mögliche Modulatoren der Phänotyp-Ausprägung diskutiert (46). Gemeinsame Charakteristika sind die autosomal dominante Vererbung und chronische Niereninsuffizienz bis hin zum terminalen Nierenversagen. Renale Zysten konnten nicht als pathognomisches Merkmal bestätigt werden (46). Die Schwere der Erkrankung sowie der Erkrankungsbeginn variieren sowohl interindividuell als auch intrafamiliär.

Im Weiteren wird auf Uromodulin und Mutationen im UMOD-Gen eingegangen. Diese sind für einen Anteil der hereditären Gicht verantwortlich. Uromodulin (UMOD) - oder auch Tamm-Horsfall Protein genannt - ist unter physiologischen Konditionen das am häufigsten vorkommende Protein im Urin (47). Es wird im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife von Epithelzellen exprimiert und in den

Urin ausgeschieden (48). Die physiologische Rolle von Uromodulin ist noch immer unklar und wird kontrovers diskutiert. Studien zeigen Uromodulin als relevanten protektiven Faktor für die Entstehung von Infektionen des Urogenitaltraktes und Nephrolithiasis (49). So zeigte beispielsweise Bates et al. eine größere Anfälligkeit für *Escherichia coli* Typ 1 Harnwegsinfektionen in *UMOD-Knockout* Mäusen (50). Auch weitere Funktionen im Rahmen des angeborenen Immunsystems der Nieren, des Wasser- und Elektrolythaushaltes und als proinflammatorisches Protein werden diskutiert (49, 51). Es sind bisher über 200 *UMOD*-Mutationen beschrieben (52). Folge einer Mutation ist die Entstehung von fehlerhaftem Uromodulin. Dieses akkumuliert im endoplasmatischen Retikulum der Nierentubuluszellen mit nachfolgender tubulointerstitieller Schädigung. Klinisch präsentiert die *UMOD-ADTKD* neben Befunden der chronischen Niereninsuffizienz hyperurikämie Stoffwechsellagen bzw. Gicht (45).

Bollée et al. bestimmten anhand eines mehr als tausend Probanden umfassenden Patientenkollektivs chronisch-niereninsuffizienter Patienten Normwerte und Perzentilen von Harnsäure korrelierend zur GFR (46). Charakteristika des Patientenkollektivs waren eine GFR > 10 ml/min, keine Einnahme von Allopurinol und keine nachgewiesene Mutation eines Hyperurikämie-Gens. Nachfolgend wurden die Harnsäure-Werte von 70 Patienten mit genetisch-nachgewiesener *UMOD*-Mutation mit denen des Patientenkollektivs verglichen. Es zeigte sich dabei eine Hyperurikämie > 90. Perzentile bei 50 % bzw. > 75. Perzentile bei 71.4 % der *UMOD*-Patienten ohne Allopurinol-Therapie (46). Ausgehend von diesen neuen Erkenntnissen konnte die Hypothese abgeleitet werden, dass ein - im direkten Vergleich zur GFR - überproportional erhöhter Harnsäurewert im Blut einen Hinweis auf eine genetische Ursache der Hyperurikämie darstellt (46).

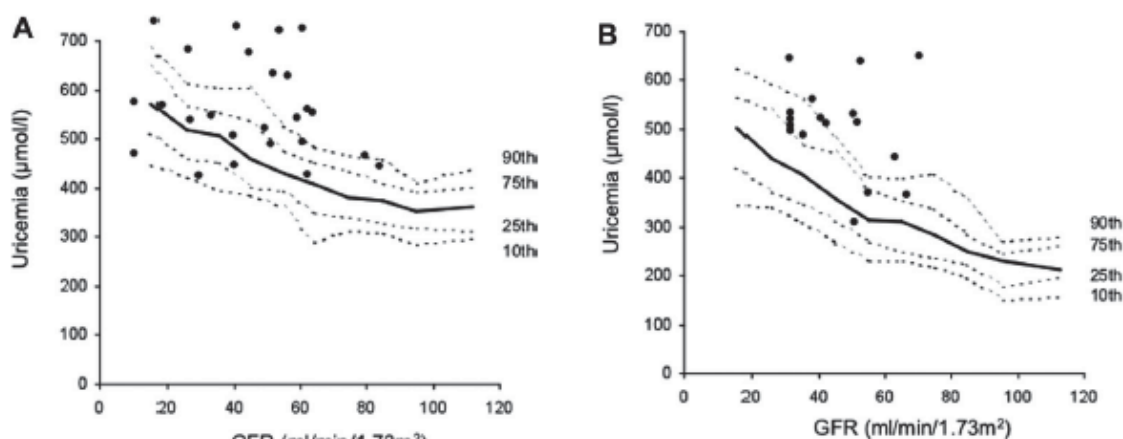
Genetisch bedingte Hyperurikämien zeichnen sich neben überproportional erhöhten Harnsäurespiegeln auch durch oftmals frühen Beginn der pathologischen Harnsäuresteigerung aus. Dabei kann die Hyperurikämie den klinischen Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion zeitlich vorausgehen (45). Andere Stoffwechselstörungen, wie beispielsweise im Rahmen des Fettstoffwechsels, zeigen bei Vorliegen einer hereditären Ausprägungsform eine ausgeprägtere Relevanz für kardiale Erkrankungen: So konnte beispielsweise aufgezeigt werden, dass Patienten mit - nach den *Dutch Lipid Clinic Network*-Kriterien definitiv bzw.

wahrscheinlich vorliegender - familiärer Hypercholesterinämie eine höhere Chance für das Auftreten einer Koronaren Herzerkrankung haben, als Patienten, bei welchen das Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie unwahrscheinlich ist (geltend für Patienten ohne cholesterinsenkende Medikation) (53). Analog zu diesen Beobachtungen lässt sich die Hypothese ableiten, dass Patienten mit zur GFR-überproportional erhöhter Harnsäure und somit vorliegendem Verdacht auf eine genetisch bedingte Hyperurikämie, besonders risikobelastet sind für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

### 1.3 eUA-Formel

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gestaltet es sich oft schwierig festzustellen, ob ein erhöhter Harnsäurewert unter Berücksichtigung der GFR tatsächlich überproportional erhöht ist. Die Entwicklung der eUA-Formel durch Prof. Dr. med. L. Sellin erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse der Studie von Bollée et al. (46) mit dem Ziel, anhand der GFR-adjustierten Serumharnsäurewerte eine Aussage über das Risiko des Vorliegens einer genetisch bedingten Hyperurikämie treffen zu können und Patienten mit einer überproportional erhöhten Serumharnsäure hinsichtlich der kardialen Morbidität und Mortalität zu untersuchen. Die eUA-Formel dient dabei der Berechnung eines Serumharnsäurewertes, der an die Nierenfunktion und somit sowohl indirekt - durch die in der Berechnung der GFR berücksichtigten Faktoren - an Alter und Geschlecht, als auch direkt - durch die in der eUA-Formel enthaltenen Informationen - an das Geschlecht angepasst ist. Somit wird eine Nierenfunktion-adjustierte Angabe des Serumharnsäurespiegels ermöglicht.

Abbildung 1 zeigt die von Bollée et al. erstellten Perzentilenkurven. Aufgrund unterschiedlich hoher Harnsäurewerte bei Männern und Frauen, erfolgte eine separate Aufstellung. Erkennbar ist, dass Patienten mit bekannter UMOD-Mutation zur GFR korrelierte Serumharnsäurewerte über der 50. Perzentile zeigen (in Abbildung 1 als Punkte dargestellt).



(46)

**Abb. 1: Perzentilenkurven der Serumharnsäure**

Perzentilenkurven der Serumharnsäure eines chronisch-niereninsuffizienten Patientenkollektivs korreliert zur GFR (nicht-durchgezogener Kurvenverlauf) und Einzel-Serumharnsäurewerte von Patienten mit bekannter UMOD-Mutation (Einzelpunkte) nach Geschlecht (A = Männer, B = Frauen) (46).

Die eUA-Formel entspricht der mathematischen Beschreibung der 50. Perzentilenkurve des oben genannten Patientenkollektivs. Es wurde ein Kurvenfit für die 50. Perzentile der Harnsäurewerte mit *CurveExpert Professional* 1.6.1 erstellt. Durch Festlegung der 50. Perzentile als Grenzwert statt der 75. Perzentile wurde eine höhere Sensitivität ermöglicht.

$$eUA = \frac{a - b \cdot x}{1 + c \cdot x - d \cdot x^2}$$

Legende (männlich):  
 $x = \text{GFR [ml/min]}^*$   
 $a$  (Konstante) = 11.361759045546  
 $b$  (Konstante) = 0.0851703099638765  
 $c$  (Konstante) = 0.00129364011742338  
 $d$  (Konstante) = 0.0000676455825697888

Legende (weiblich):  
 $x = \text{GFR [ml/min]}^*$   
 $a$  (Konstante) = 10.6864442186043  
 $b$  (Konstante) = 0.0575660787815724  
 $c$  (Konstante) = 0.00832877142818159  
 $d$  (Konstante) = 0.0000689001468794124

\* GFR nach CKD-EPI-Formel berechnet

Die Erstellung der Perzentilenkurven erfolgte an einem Patientenkollektiv mit  $\text{GFR} > 10 \text{ ml/min}$ , sodass die eUA-Formel im unteren GFR-Bereich auf Werte  $> 10 \text{ ml/min}$  beschränkt ist. UMOD-assoziierte Harnsäurewerte sind in der Analyse von Bollée et al. zudem nur bis zu einem GFR-Bereich von etwa  $100 \text{ ml/min}$

vorhanden, weshalb auch hier eine Aussage ausschließlich bis zu diesem Grenzwert getroffen werden kann. Demzufolge erscheint es sinnvoll die eUA-Formel nur für den GFR-Bereich von  $> 10$  ml/min bis  $< 100$  ml/min anzuwenden.

#### **1.4 Zielsetzung der Arbeit**

Es wurde bereits auf die Korrelation der Serumharnsäure mit der Nierenfunktion hingewiesen. Dies verursacht oftmals erhöhte Harnsäurespiegel bei chronisch niereninsuffizienten Patienten. Mittels der entwickelten Formel (eUA-Formel) kann die Beziehung zwischen der Serumharnsäure und der GFR geschlechtsabhängig beschrieben und die GFR-adjustierte Serumharnsäurekonzentration berechnet werden. Die eUA-Formel bietet die Möglichkeit der Bewertung der Harnsäure ohne Verzerrung des Messwertes durch die Einflussfaktoren Geschlecht und Nierenfunktion. Der berechnete eUA-Wert beschreibt folglich einen individuell angepassten zu erwartenden Harnsäurewert. Stellt sich dieser niedriger dar als der gemessene Harnsäurewert, wird eine genetische Ursache der Hyperurikämie und eine höhere kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität vermutet. Die Hypothese der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei überproportional erhöhten Harnsäurespiegeln soll in dieser Arbeit überprüft werden.

Ziel der Arbeit ist die Beurteilung der Mortalität und der kardiovaskulären Morbidität eines kardial erkrankten Patientenkollektivs anhand des Ausmaßes der Hyperurikämie in Bezug auf die Nierenfunktion. Hierbei soll untersucht werden, inwieweit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und dem Verhältnis von eUA zu UA besteht. Zudem soll untersucht werden, ob mittels GFR-adjustierter Harnsäure (eUA) eine Vorhersage bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität getroffen werden kann. Dies soll auch im Vergleich zur gemessenen Serumharnsäure (UA) beurteilt werden. Weiterhin zielt die Arbeit darauf ab, die Hypothese zu untermauern, dass hyperurikämie Patienten mit einer Serumharnsäure oberhalb der GFR-adjustierten Serumharnsäure signifikant häufiger eine genetische bedingte Hyperurikämie aufweisen. Eine Überprüfung dieser Hypothese mittels genetischer Analyse von Risikopatienten, wird im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgen, ist allerdings im weiteren Verlauf geplant.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die Beziehung zwischen GFR und Harnsäure kann mit Hilfe der eUA-Formel anhand von GFR und Geschlecht quantifiziert werden. Die Anwendung der eUA-Formel erfolgte an einer Teilkohorte des gesamten Patientenkollektivs der LURIC-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie zur Identifizierung von genetischen und metabolischen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung. Diese umfasst ein Patientenkollektiv von 3316 kardiovaskulär erkrankten Patienten, welche in den Jahren von Juli 1997 bis Januar 2000 an der Studie teilnahmen (54). Die Daten wurden von Prof. Dr. med. W. März, Leiter der LURIC-Studie, zur Verfügung gestellt.

Einschlusskriterien der LURIC-Studie waren deutsche Abstammung und Wohnsitz in Südwestdeutschland, das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms, bei sonst stabilem Gesundheitszustand, um - soweit möglich - genetische und klinische Heterogenität zu vermeiden sowie verfügbare, bereits erfolgte Koronarangiographie und die schriftliche Einwilligung nach entsprechender Aufklärung. Zu den Ausschlusskriterien zählten andere akute kardiale Erkrankungen, wie beispielsweise eine akute dekompensierte Herzinsuffizienz, aber auch akute nicht-kardiale Erkrankungen wie Infektionen etc., chronische Multimorbidität mit Dominanz nicht-kardialer Erkrankungen wie zum Beispiel schwere rheumatoide Arthritis und maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre. Die Basisuntersuchung der Studie umfasste einen standardisierten Fragebogen zur persönlichen Krankengeschichte und zur Familienanamnese, eine venöse Blutentnahme im Nüchtern-Zustand und einen oralen Glukosetoleranztest bei Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus (54). Weitere Kriterien des Studiendesigns sind bereits beschrieben.



Die Berechnung der Kreatinin-Werte in der LURIC-Studie erfolgte mittels Jaffé Methode, die GFR wurde dabei wie folgt berechnet:

Männer:  $GFR \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times \text{Kreatinin}^{-1.154} \times \text{Alter}^{-0.203}$

Frauen:  $GFR \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 142 \times \text{Kreatinin}^{-1.154} \times \text{Alter}^{-0.203}$

Die Bestimmung der Harnsäure erfolgte mittels photometrischem Farbttest (23).

## 2.2 Auswahl der Fälle

Aus der Ursprungskohorte wurde, der Fragestellung und den Anforderungen der eUA-Formel entsprechend, eine Subpopulation zur weiteren Untersuchung ausgewählt. Ausschlusskriterien waren hierbei eine  $GFR < 10 \text{ ml/min}$  und  $> 100 \text{ ml/min}$ , sowie Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Bei fehlenden Angaben, wie beispielsweise bei der Erfassung kardialer Ereignisse oder Herzinsuffizienz, wurden diese Fälle durch das statistische Rechenprogramm automatisch aus den, diese Variablen enthaltenden, Berechnungen exkludiert.

## 2.3 Berechnung der eUA

Um eine bessere Übersichtlichkeit zu wahren, wird die GFR-adjustierte Harnsäure im Folgenden als eUA (von *estimated uric acid*) bzw. die gemessene Serumharnsäure als UA (von *uric acid*) angegeben. Die entstandenen Subgruppen werden in Ihrer Kurzform eUA < UA und eUA > UA angegeben bzw. als Risikogruppe (eUA < UA) und Kontrollgruppe (eUA > UA) definiert.

Die Berechnung des eUA-Wertes erfolgte mittels Anwendung der eUA-Formel im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2016 für Windows der Firma *Microsoft Corporations*.

## 2.4 Medikation

Es bestand der hypothetische Einwand, dass bestimmte Medikamente die Harnsäurewerte beeinflussen könnten. Hierunter wurden in Anlehnung an Ergebnisse der FEATHER-Studie folgende Medikamente gezählt: Allopurinol, Benzbromaron, Probenecid, Febuxostat, Losartan, Fenofibrat, Bucolome, Thiazide

und Schleifendiuretika. Dabei wurden Thiazide und Schleifendiuretika als Harnsäure-steigernde Medikamente definiert, wohingegen Allopurinol und Febuxostat als Urikostatika, Benzbromaron und Probenecid als Urikosurika und Losartan, Fenofibrat und Bucolome als Harnsäure-senkende Medikation gewertet wurden (55).

Die Dokumentation der Medikamentenanamnese in der LURIC-Studie erfolgte mit einem Fragebogen zur aktuellen Medikation bei der Blutentnahme unter Angabe des Handelsnamens, der Dosis, der Tagesdosis und der letzten Einnahme (54). Aufgrund der nicht-systematischen Erfassung der Medikation unter Angabe der Handelsnamen, erfolgte die manuelle Komplementierung der medikamentenbezogenen Daten. Es wurde separat von 351 Medikamenten der Wirkstoff ergänzt und diese je nach Harnsäurebeeinflussung als „1“ für Harnsäure-erhöhend oder „- 1“ für Harnsäure-reduzierend definiert. Durch Erstellung eines Makros in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel konnte diese addierte Information auf die ursprünglichen Teilnehmerdaten angewendet werden.

## **2.5 Statistische Analyse**

Die Aufbereitung der ursprünglichen Daten der LURIC-Studie erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2016 für Windows der Firma *Microsoft Corporations*. Die statistische Auswertung, sowie die Erstellung von Tabellen und Graphiken wurde mit IBM SPSS *Statistics* Version 25.0 der Firma *IBM Corporation* durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig gerechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von .05 gewählt.

### **2.5.1 Deskriptive Statistik**

Zu Beginn der statistischen Auswertung erfolgte die allgemeine Exploration der Daten. Hierbei wurden Minimal- und Maximalwerte, die *Range*, Ausreißer, Extremwerte, der arithmetische Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung und der Median der metrisch skalierten Variablen bestimmt. Nominal skalierte Variablen wurden bezüglich ihrer absoluten Zahlen und ihrer prozentualen Auftretenshäufigkeiten untersucht. Zudem erfolgte für metrische Variablen die rechnerische und graphische Testung auf Normalverteilung. Auf dieser

Grundkenntnis der Patientenkohorte aufbauend, erfolgte die weitere statistische Analyse.

Angewendete statistische Verfahren waren: Pearson Korrelation, Mann-Whitney-U-Test, T-Test, einfaktorielle Varianzanalyse, Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test), *Odds Ratio* sowie die binär logistische Regressionsanalyse. Im Folgenden wird auf die drei letztgenannten Testverfahren, aufgrund ihrer intensiven Nutzung im Rahmen dieser Arbeit, detaillierter eingegangen.

### 2.5.2 Pearson's $\chi^2$ -Test

Der  $\chi^2$ -Test dient der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen. Zu diesem Zweck erfolgt die Erstellung einer Kontingenztafel, welche die beobachteten und zu erwarteten Häufigkeiten der jeweiligen Kategorien umfasst. Erfolgt hierbei die Betrachtung zweier Variablen mit jeweils dichotomer Ausprägung spricht man auch von einer Vierfeldertafel. Verglichen werden die Abweichungen zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten. Die Nullhypothese lautet dabei, dass beobachtete und erwartete Häufigkeiten nicht signifikant voneinander abweichen, wohingegen die Alternativhypothese ein signifikantes Abweichen prognostiziert. Ist das Ergebnis des  $\chi^2$ -Test signifikant, kann die Nullhypothese abgelehnt werden. Der  $\chi^2$ -Test erlaubt keine Aussage über eine Kausalität des Zusammenhangs (56).

Als Maß für die Effektstärke diente bei den Berechnungen zum einen Cramers' V, als Hinweis auf die Stärke des Zusammenhangs, sowie die Berechnung der *Odds Ratio* (56).

Voraussetzungen des  $\chi^2$ -Tests sind die Unabhängigkeit der Messungen (jede Messung lässt sich nur in ein Feld der Kontingenztafel einordnen) und zum anderen bei Vierfeldertafeln ein Minimum der erwarteten Häufigkeiten von 5 pro Feld (56). Intervallskalierung und Normalverteilung werden nicht vorausgesetzt. In den hier durchgeführten Berechnungen waren die Voraussetzungen des  $\chi^2$ -Test stets erfüllt.

### 2.5.3 Odds-Ratio

Die *Odds-Ratio* dient der Beschreibung des Zusammenhangs zwischen zwei dichotomen Variablen. Beschrieben wird das Verhältnis der Chancen, dass ein

Ereignis in einer Gruppe eintritt verglichen zu einer anderen Gruppe. Tabelle 1 zeigt die mathematische Grundlage der angegebenen Berechnung der *Odds Ratio*.

	Risikofaktor	
	mit	ohne
erkrankt	a	b
nicht erkrankt	c	d

**Formel zur Berechnung der *Odds Ratio*:**

$$Odds\ Ratio = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

(57)

**Tabelle 1: Schema zur Berechnung der *Odds Ratio***

Eine *Odds Ratio* von 1 zeigt an, dass die Chancen der beiden Gruppen nicht voneinander unterschiedlich sind. Bei einer *Odds Ratio*  $> 1$  ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis eintritt um das x-fache erhöht im Vergleich zu der anderen Gruppe. Das Ergebnis kann auch als prozentuale Erhöhung des Risikos angegeben werden. Ein *Odds Ratio* Wert  $< 1$  beschreibt eine erniedrigte Chance für einen Eintritt des zu untersuchenden Ereignisses (57). Das 95% Konfidenzintervall darf den Wert 1 nicht umfassen, da sonst von keinem signifikanten Unterschied der beobachteten und zu erwarteten Werte ausgegangen wird. In der Ergebnisdarstellung wird, um Einheitlichkeit zu wahren bei *Odds Ratio* Werten  $< 1$  ebenso von einer x-fach erhöhten Chance gesprochen. Bei Multiplikation mit einem Wert  $< 1$  entsteht dabei im Endeffekt die erniedrigte Chance für das Auftreten eines Ereignisses.

#### 2.5.4 Binär logistische Regressionsanalyse

Regressionsanalysen dienen der Vorhersage eines bestimmten Ereignisses anhand unterschiedlicher Prädiktoren. Regressionsanalysen können als univariates Modell mit Einschluss nur eines Prädiktors oder als multivariates Modell gerechnet werden. Vorteil des zuletzt genannten statistischen Verfahrens ist die Möglichkeit der gleichzeitigen Betrachtung mehrerer Variablen und die Vermeidung von Scheinkorrelationen (58).

Aufgrund der Nominalskalierung und des binären Charakters der definierten *Outcome*-Variablen bzw. abhängigen Variablen (Y) Gesamtmortalität (verstorben vs. nicht-verstorben), Herzinsuffizienz (vorhanden vs. nicht-vorhanden) und kardiale

Ereignisse (vorhanden vs. nicht-vorhanden) erfolgte die Berechnung binär logistischer Regressionsanalysen. Hierbei kann durch Hinzufügen von Prädiktor-Variablen bzw. unabhängigen Variablen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ( $Y = 1$ ) bzw. Nicht-Auftretens ( $Y = 0$ ) eines binominalen Ereignisses vorhergesagt werden. Als methodisches Vorgehen bei multivariaten Regressionsanalysen wurde ein hypothesengeleitetes Einschlussvorgehen gewählt. Darunter versteht man den gleichzeitigen Einschluss aller, aufgrund wissenschaftlich-basierter Überlegungen relevanter, Prädiktoren. Die Modellformel für die Wahrscheinlichkeit von  $Y = 1$  lautet dabei:

$$\text{univariates Modell: } P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_{1i})}}$$

$$\text{multivariates Modell: } P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_{1i} + b_2 X_{2i} + \dots + b_n X_{ni})}}$$

**Legende:**  $P(Y)$  = Wahrscheinlichkeit, dass Y auftritt  
 $e$  = Eulersche Zahl ( $\approx 2.72$ )  
 $b_0$  = Konstante  
 $X_1$  bzw.  $X_i$  = Wert der Prädiktor-Variable  
 $b_1$  bzw.  $b_i$  = Koeffizient bzw. Regressionsgewicht der Prädiktor-Variable

(58)

Die Ausgabe der Ergebnisse enthält den Wert des Effektkoeffizienten „exp (B)“. Dieser entspricht dem entlogarithmierten Regressionskoeffizienten  $b$  und ist mit der *Odds Ratio* gleichzusetzen (56). Die *Odds Ratio* mit zugehörigem Konfidenzintervall wird in dieser Arbeit hauptsächlich zur Interpretation des Regressionsmodells verwendet.

Der z-Wert im Rahmen der Wald-Statistik beschreibt, ob der  $b$ -Koeffizient des jeweiligen Prädiktors signifikant abweichend von Null ist. Ist dies der Fall kann angenommen werden, dass der jeweilige Prädiktor einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der *Outcome*-Variable leistet im Vergleich zu einem Modell ohne diesen Prädiktor (56).

Kategoriale Variablen (abhängige Variablen sowie unabhängige Variablen) wurden bei dichotomem Charakter mittels „0 = Ereignis tritt nicht ein bzw. liegt nicht vor“ und „1 = Ereignis tritt ein bzw. liegt vor“ kodiert. Kategoriale Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen werden im Vergleich zu einer definierten Referenzkategorie interpretiert. Die Berechnungen beziehen sich in dieser Arbeit auf die Kodierung „1“

im Vergleich zur Kodierung „0“. Dies bedeutet in der Interpretation der logistischen Regression, dass eine Vorhersage für das Auftreten ( $Y = 1$ ) der *Outcome*-Variablen berechnet wird und nicht für das Nichtauftreten ( $Y = 0$ ). Auch für die kategorialen Prädiktor-Variablen gilt, dass die Beurteilung des Prädiktors für die Ausprägung „1“ erfolgt, im Vergleich zu „0“ (56).

Die Beurteilung der Güte des empirischen Modells erfolgt mit Hilfe der *Deviance* (Abweichung), welche sich aus der *Loglikelihood* berechnet. Der hierzu herangezogene Test wird als *-2Loglikelihood*-Test (*-2LL*) bezeichnet. Hierbei wird überprüft, ob die Vorhersage der abhängigen Variable durch die Schätzung mittels Prädiktoren-Modell eine signifikant bessere Anpassung an die beobachteten Daten ermöglicht, als eine Schätzung ohne Prädiktoren-Inklusion unter alleiniger Beachtung der Konstanten. Im Omnibus Test der Modellkoeffizienten wird der *-2LL* des Nullmodells mit dem *-2LL* des Prädiktoren-Modells verglichen. Zeigt sich hier im  $\chi^2$ -Test ein signifikantes Ergebnis, gilt das Prädiktoren-Modell im Vergleich zum Null-Modell als signifikante Verbesserung der Vorhersage des *Outcomes* (58).

Naegelkerke's  $R^2$  wurde als Maß der Varianzaufklärung verwendet und dient ebenso der Beurteilung der Güte der Vorhersage (56). Nach Umrechnung in Prozent kann der prozentuale Anteil der aufgeklärten Varianz angegeben werden.

Die Güte unterschiedlicher Modelle kann durch Vergleich der modellzugehörigen *-2LL* abgeschätzt werden. Um die Güte der Modelle gegeneinander zu vergleichen erfolgt die deskriptive Beschreibung der *-2LL*. Hierbei ist entscheidend, welches Modell rein deskriptiv die niedrigere *-2LL* aufweist. Das Modell mit der niedrigeren *-2LL* erlaubt eine bessere Prädiktion der *Outcome*-Variable und wird somit im Vergleich als besseres Modell gewertet (56).

Voraussetzungen der logistischen Regressionsanalyse ist die Multikollinearität und die Linearität des *Logit*. Bei Inklusion von mehr als einem Prädiktor in das Regressionsmodell, können diese miteinander korrelieren. Bei starker Kollinearität kann dies potenziell Verzerrungen der resultierenden Ergebnisse verursachen.

Es erfolgte für alle Regressionsmodelle mit mehr als einem Prädiktor die Testung auf Multikollinearität. Hierbei wurden als Kollinearitäts-Statistik der Varianzinflationsfaktor (VIF) und der Toleranz-Wert berechnet. VIF-Werte  $> 10$  bzw. Toleranzwerte  $< 0.1$  wurden hierbei als problematisch gewertet (56). Es erfolgte

zudem noch eine Überprüfung der *Eigenvalues*, der *Condition-Index* Werte und der *Variance-Proportions*.

Im Rahmen der linearen Regressionsanalyse ist die lineare Korrelation zwischen unabhängiger und abhängiger Variable als Voraussetzung gegeben. Die logistische Regressionsanalyse verletzt diese Annahme. Deshalb wird die Berechnung mit den logarithmierten Werten vorgenommen. Zur Testung der Linearität des *Logit* wurde die Regressionsanalyse erneut unter Inklusion der Interaktionen der metrischen Variablen mit ihren logarithmierten Werten gerechnet. Ein nicht-signifikantes Ergebnis der Interaktion ist dabei Hinweis darauf, dass die Voraussetzung der Linearität des *Logits* erfüllt ist (56).

In den hier dokumentierten Berechnungen waren soeben dargestellte Voraussetzungen der logistischen Regression stets erfüllt.

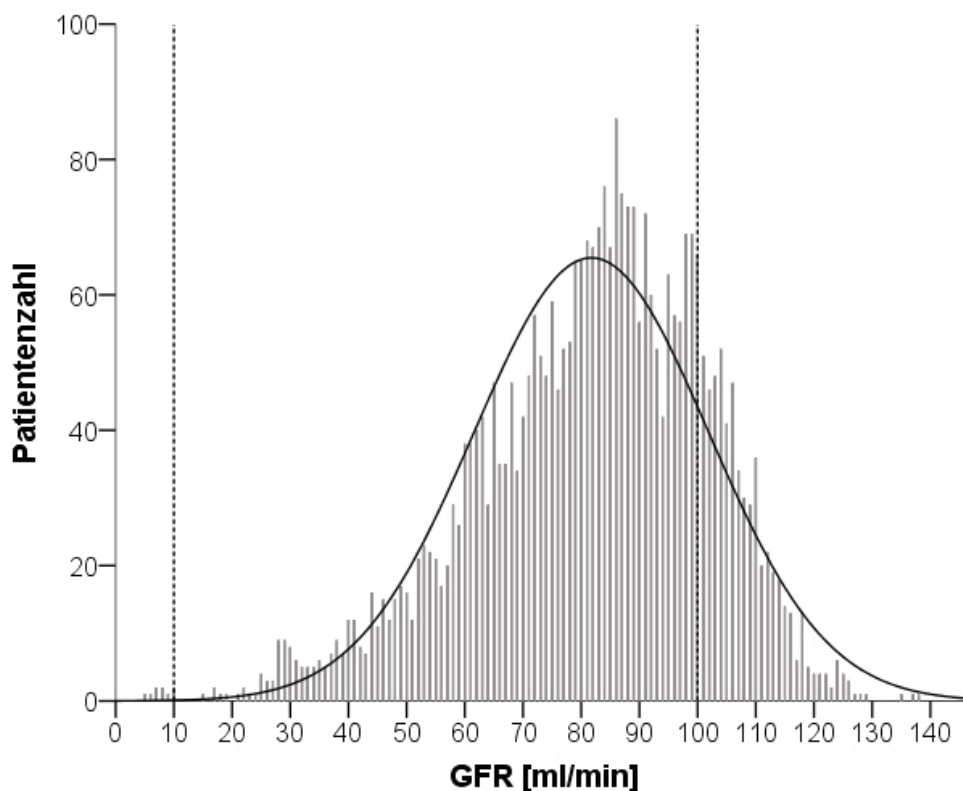
## **2.6 Ethikvotum**

Für die LURIC-Kohorte und das Arbeiten mit den in diesem Rahmen erhobenen Daten und den konservierten Materialproben ist bereits bei Prof. Dr. med. W. März bzw. Dr. med. B. R. Winkelmann ein Ethikvotum vorhanden. Es erfolgte weder eine erneute Erhebung personenbezogener Daten noch eine erneute Gewinnung von Probenmaterial, sodass kein erneutes Ethikvotum beantragt wurde. Das Aktenzeichen des bestehenden Ethikvotums lautet: 837.255.97 (1394).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine deskriptive Statistik

Die GFR (berechnet nach der CKD-EPI-Formel) in der LURIC-Kohorte stellte sich bei großer Patientenkohorte, wie in Abb. 2 mittels Histogramm dargestellt, normalverteilt dar. Aufgrund fehlender Angaben wurden 10 Patienten in die nachfolgenden Untersuchungen nicht eingeschlossen. Entsprechend des Ausschlusskriteriums  $GFR < 10 \text{ ml/min}$  und  $GFR > 100 \text{ ml/min}$  erfolgte der Ausschluss von 9 Patienten mit einer  $GFR < 10 \text{ ml/min}$  und von 643 Patienten mit einer  $GFR > 100 \text{ ml/min}$  (gepunktete Markierung). Von 3316 Patienten wurden somit 2654 Patienten für weitere Analysen eingeschlossen.



**Abb. 2: Verteilung der GFR in der LURIC-Kohorte**

Verteilung der GFR in der LURIC-Kohorte ( $n = 3306$ ). Die gepunktete Markierung zeigt die, den Einschlusskriterien  $GFR < 10 \text{ ml/min}$  und  $GFR > 100 \text{ ml/min}$  entsprechende, Subpopulation ( $n = 2654$ ).

Nach dieser Restriktion stellte sich die GFR graphisch und rechnerisch als nicht-normalverteilt dar, weshalb im Verlauf nicht-parametrische Tests gerechnet wurden.



Auch die weiteren metrisch skalierten Variablen Alter, UA und eUA stellten sich rechnerisch im Shapiro-Wilk Test als nicht-normalverteilt dar. Aufgrund der großen Stichprobe und einer histogrammisch gegebenen Normalverteilung wurden für die Variablen Alter und UA eine Normalverteilung angenommen und im Verlauf parametrische Tests gerechnet.

Die verwendete Subpopulation ( $n = 2654$ ) umfasste 1774 (67 %) Männer und 879 (33 %) Frauen mit einem insgesamt durchschnittlichen Alter von 64.71 Jahren ( $SD \pm 9.21$ ). Der Minimalwert lag bei 18 Jahren und der Maximalwert bei 92 Jahren mit einer *Range* von 74 Jahren. Aufgetrennt nach Geschlecht ergab sich ein Mittelwert von 64.08 Jahren ( $SD \pm 9.22$ ) für Männer und ein Mittelwert von 65.99 Jahren ( $SD \pm 9.06$ ) für Frauen. Die GFR der Patienten betrug im arithmetischen Mittel 75.78 ml/min ( $SD \pm 16,98$ ), der Median lag bei 79.0 ml/min. Die mediane GFR der Männer ( $Mdn = 81.00$ ,  $M = 77.20$ ,  $SD \pm 16.47$ ) war signifikant höher als die der Frauen ( $Mdn = 75.00$ ,  $M = 72.92$ ,  $SD \pm 17.17$ );  $U = 658054.00$ ,  $z = -6.57$ ,  $p < .001$ . Die gemessene Harnsäure betrug im arithmetischen Mittel 5.24 mg/dl ( $SD \pm 1.75$ ). Der Minimalwert lag bei 1.4 mg/dl, der Maximalwert bei 17.8 mg/dl. Nach Geschlecht aufgeteilt hatten Männer einen Mittelwert von 5.57 mg/dl ( $SD \pm 1.72$ ) und Frauen einen Mittelwert von 4.60 mg/dl ( $SD \pm 1.64$ ).

### 3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigte sich nachfolgendes Bild: Ein Nikotinabusus lag bei 61.3 % der Patienten vor. Als adipös wurden Patienten ab einem *Body Mass Index*  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> gewertet (59) ohne dabei nach Adipositas Grad I-III zu differenzieren. Demnach ergab sich ein Anteil von adipösen Patienten von 24.3 % bei insgesamt 8.4 % fehlenden Angaben. Eine Angabe über die Anzahl an gestellten Diagnosen von Diabetes mellitus Typ I bzw. Typ II oder einer Dyslipoproteinämie konnte aus der vorliegenden Datensammlung nicht erfolgen. Ersatzweise erfolgte die Auswertung der Laborparameter HbA1c-Wert, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Der Mittelwert des HbA1c-Wertes lag bei 6.3 % ( $SD \pm 1.25$ ), der Minimalwert betrug dabei 3.1 %, der Maximalwert 18.6 % bei einer *Range* von 15.5 %. Für Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin ergab sich

das arithmetische Mittel von 199.83 mg/dl (SD  $\pm$  40.69) bzw. 116.38 mg/dl (SD  $\pm$  34.7).

### 3.3 Outcome-Variablen

Die Mortalität wurde als Gesamtmortalität ohne Differenzierung nach Kausalität und Zeitpunkt gewertet. 686 (25.8 %) der Patienten waren im *Follow-up* der Studie als verstorben dokumentiert, wohingegen 1968 (74.2 %) der Patienten bis zum Ende der Studie nicht verstorben waren.

Als kardiales Ereignis wurden alle Formen des Myokardinfarktes zusammengefasst. Es wurde nicht zwischen Ausdehnung, Lokalisation, diagnostischem oder klinischem Bild und zeitlichem Auftreten differenziert. Ein kardiales Ereignis lag bei 1082 (40.8 %) der Patienten vor. Bei 1346 (50.7 %) lag kein kardiales Ereignis vor und bei den restlichen 226 (8.5 %) Patienten fehlte hierzu eine Angabe.

Die chronische Herzinsuffizienz ist in der LURIC-Studie nach der NYHA-Klassifizierung eingeteilt (60). Ein NYHA-Stadium des Grades I oder höher war bei 1661 (62.6 %) der Patienten vermerkt und keine Herzinsuffizienz bei 623 (23.5 %) der Patienten. Ein NYHA-Stadium größer als Grad II hatten 591 (22.3 %) der Patienten, keine bzw. eine Herzinsuffizienz kleiner NYHA-Stadium Grad II lag bei 1693 (63.8 %) der Patienten vor. Insgesamt lag für 370 (13.9 %) der Studienteilnehmer keine Angabe zu dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz vor. Eine zusammenfassende graphische Darstellung findet sich in nachfolgender Abbildung 3.

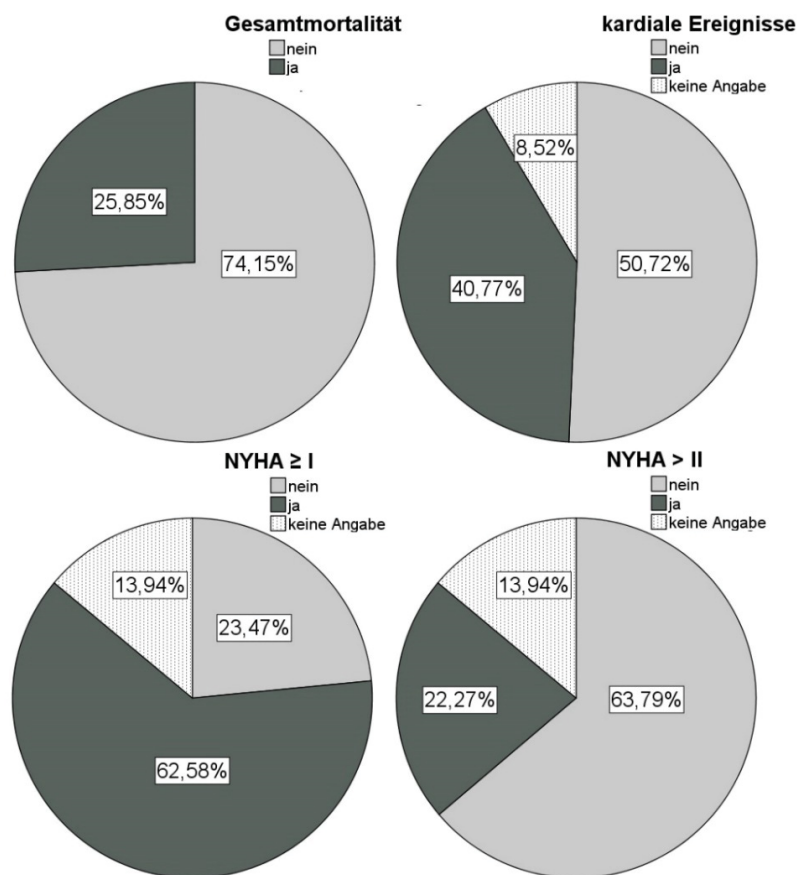
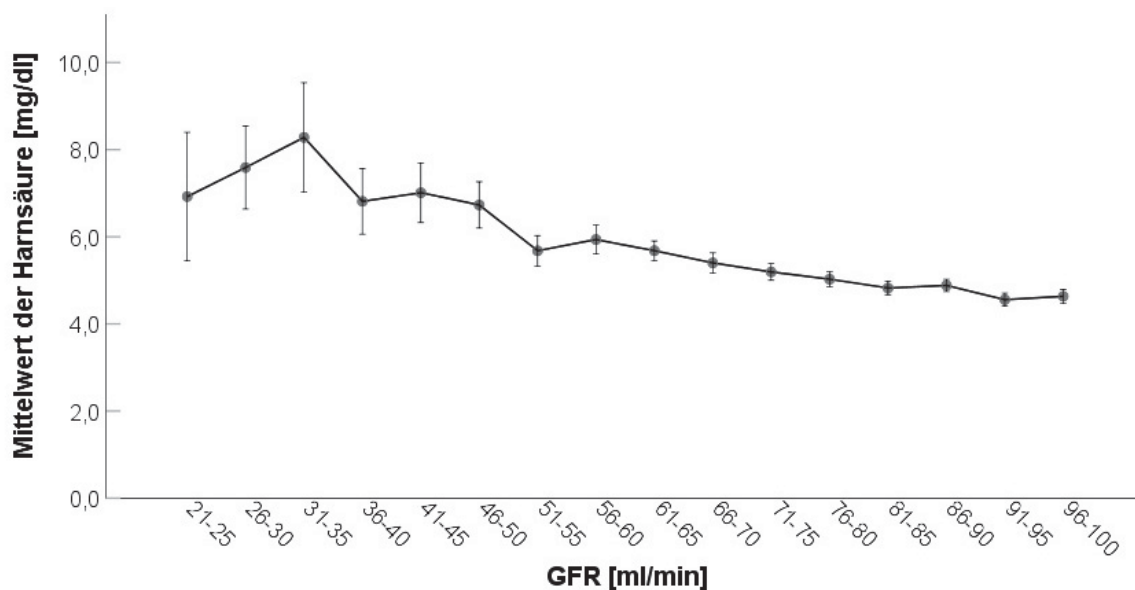


Abb. 3: Vorkommen der *Outcome*-Variablen (in Prozent)

### 3.4 Verhältnis von GFR und Harnsäure

Um die Anwendung der eUA-Formel auf die vorliegende LURIC-Kohorte durchführen zu können, wurde zunächst die angenommene Grundlage einer linearen Beziehung zwischen Harnsäure und GFR mittels Berechnung der Pearson Korrelation getestet. Bei den 2654 untersuchten Patienten zeigte sich ein signifikanter, linearer, negativer Zusammenhang zwischen der GFR und der Serumharnsäurekonzentration, d.h. mit sinkender GFR nahmen die Harnsäurewerte zu;  $r = -.39$ ,  $p < .001$ ,  $R^2 = .15$ . Dies entsprach der erwarteten Charakteristik der Beziehung von Harnsäure zu GFR (16, 33) und erlaubte die Anwendung der eUA-Formel auf das LURIC-Patientenkollektiv.



**Abb. 4: Korrelation von Harnsäure und GFR**

Angabe des arithmetischen Mittelwertes der Harnsäure in ml/min zur kategorisierten GFR in ml/min als Ausdruck der Nierenfunktion mit dem dazugehörigen 95 % CI. Es wurden 5 Ausreißer des GFR-Bereichs 10 - 20 ml/min ausgeschlossen, n = 2649).

Abbildung 4 zeigte dabei im GFR-Bereich zwischen 21 - 35 ml/min einen Anstieg der Harnsäuremittelwerte. Dies stellte sich als eine Diskrepanz der Harnsäure-Mittelwerte für diesen GFR-Bereich im Vergleich zu den Ergebnissen der Regressionskurven von Bollée et al. (46) dar. Hier zeigte sich für den gesamten GFR-Bereich eine durchgehend negative Korrelation. Aufgrund dessen wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patienten dieses Teilbereiches eher mit UA-senkender Medikation behandelt wurden im Vergleich zu Patienten des GFR-Bereichs zwischen 36 - 100 ml/min. Eine erste Beurteilung der Häufigkeitsverteilung zeigte für die Gruppe mit 21 - 35 ml/min eine deutlich häufigere Einnahme UA-senkender Medikation (26.5 %) im Vergleich zur Restpopulation (8.3 %). Die Angaben zur Häufigkeitsverteilung finden sich auch in nachfolgender Tabelle 2.

	GFR-Bereich	
	21 - 35 ml/min	36 - 100 ml/min
keine UA-senkende Medikation	73.5 % (50)	91.7 % (2368)
UA-senkende Medikation	26.5 % (18)	8.3 % (213)
Summe	100 % (68)	100 % (2581)

**Tabelle 2: Häufigkeit der UA-senkenden Medikation**

Angabe für die GFR-Bereiche zwischen 21 - 35 ml/min und 36 - 100 ml/min in Prozent und deren absolute Zahlen.

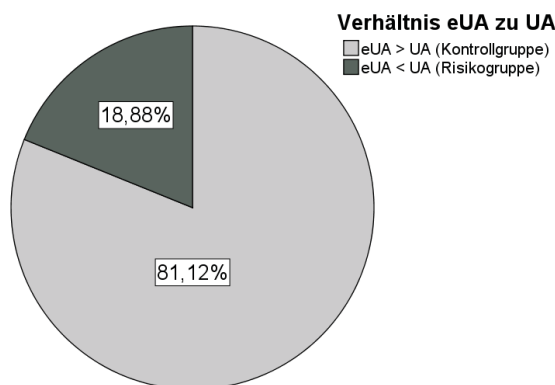
Es erfolgte der Test auf Signifikanz des Unterschiedes mittels  $\chi^2$ -Test. Hierbei ergab sich ein signifikantes Ergebnis;  $\chi^2(1) = 27.63$ ,  $p < .001$ , Cramers'  $V = 0.10$ . Patienten im unteren GFR-Bereich wiesen eine 4-fach erhöhte Chance auf UA-senkende Medikation einzunehmen; OR 4.0; CI 95 %: 2.29; 6.98. Die zahlenmäßige Differenz der verglichenen Subgruppen muss allerdings in Hinsicht auf die Belastbarkeit dieser Ergebnisse beachtet werden.

### 3.5 Anwendung der eUA-Formel

#### 3.5.1 Allgemeine deskriptive Statistik der Subgruppen

Die Anwendung der eUA-Formel ergab folgendes Ergebnis: Die GFR-adjustierte Harnsäure lag im arithmetischen Mittel bei 6.4 mg/dl (SD  $\pm$  1.01), bei einem Median von 6.6 mg/dl. Der minimale Wert betrug 4.3 mg/dl, der maximale Wert 10 mg/dl. Frauen hatten einen Mittelwert von 5.31 mg/dl (SD  $\pm$  0.76), Männer hatten einen höheren Mittelwert von 6.94 mg/dl (SD  $\pm$  0.6). Nach Anwendung der eUA-Formel konnten die Patienten in zwei Subgruppen unterteilt werden. Eine Gruppe umfasste die Patienten, die eine GFR-adjustierte Harnsäure kleiner als die gemessene Serumharnsäure aufwiesen (eUA < UA), wohingegen zu der anderen Gruppe die Patienten mit einer GFR-adjustierten Harnsäure größer als die gemessene Serumharnsäure (eUA > UA) gerechnet wurden. Der Hypothese folgend, dass die GFR-adjustierte Harnsäure den korrigierten Harnsäurewert angibt und bei überproportionaler Erhöhung Hinweis auf eine genetische Ursache der Hyperurikämie ist bzw. mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist, wurde die Messwertkonstellation eUA < UA in den weiteren Berechnungen als Risikokonstellation definiert.

2153 (81.12 %) Patienten wiesen die Konstellation eUA > UA und 501 (18.88 %) der Patienten die Risikokonstellation eUA < UA auf. Die Differenz der eUA- und UA-Werte betrug in der Subgruppe eUA > UA maximal 6.07 mg/dl bei einem Differenz-Mittelwert von 1.71 mg/dl (SD  $\pm$  0.99). In der Subgruppe eUA < UA lag die maximale Differenz der Werte bei 9.68 mg/dl und der Differenz-Mittelwert bei 1.2 mg/dl (SD  $\pm$  1.27). In der nachfolgenden Abbildung 5 ist die Verteilung graphisch mittels Kreisdiagramm dargestellt.



**Abb. 5: Verhältnis von eUA zu UA (Angaben in Prozent)**

Der Mittelwert der eUA lag in der Gruppe eUA < UA bei 6.41 mg/dl ( $SD \pm 1.10$ ) und in der Gruppe eUA > UA bei 6.40 mg/dl ( $SD \pm 0.99$ ). Es ließ sich, sowohl rein deskriptiv als auch rechnerisch, kein signifikanter Unterschied der eUA-Werte in den Subgruppen erkennen. Der arithmetische Mittelwert der Harnsäure lag in der Gruppe eUA < UA bei 7.61 mg/dl ( $SD \pm 1.87$ ). In der Gruppe eUA > UA war dieser mit 4.69 mg/dl ( $SD \pm 1.17$ ) niedriger. Bei graphisch gegebener Normalverteilung wurde der Vergleich der Mittelwerte mittels parametrischem T-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Harnsäurewerte der Subgruppe eUA < UA signifikant höher waren als in der Subgruppe eUA > UA;  $t(593.83) = -33.43$ ,  $p = < .001$ .

### 3.5.2 GFR nach Verhältnis eUA zu UA

Die Untersuchung der GFR in Korrelation zum Verhältnis von eUA zu UA wurde aufgrund nicht gegebener Normalverteilung bei metrischer Skalierung der GFR in ml/min mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die mediane GFR der Patienten mit eUA < UA ( $Mdn = 74$ ,  $M = 71.36$ ,  $SD = 18.22$ ) war dabei signifikant schlechter als die der Patienten mit eUA > UA ( $Mdn = 80$ ,  $M = 76.81$ ,  $SD = 16.31$ );  $U = 444421.5$ ,  $z = -6.15$ ,  $p < .001$ ,  $R = -0.12$ .

### 3.5.3 Outcome-Variablen nach Verhältnis eUA zu UA

Die relative Häufigkeit der *Outcome*-Variablen war in der Risikogruppe (eUA < UA) stets höher als in der Kontrollgruppe. Die größte Differenz war für Herzinsuffizienz (NYHA > II) mit einem 11.4 % häufigerem Auftreten in der Risikogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten. Die geringste Differenz zeigte die *Outcome*-Variable kardiale Ereignisse mit einem Unterschied zwischen den

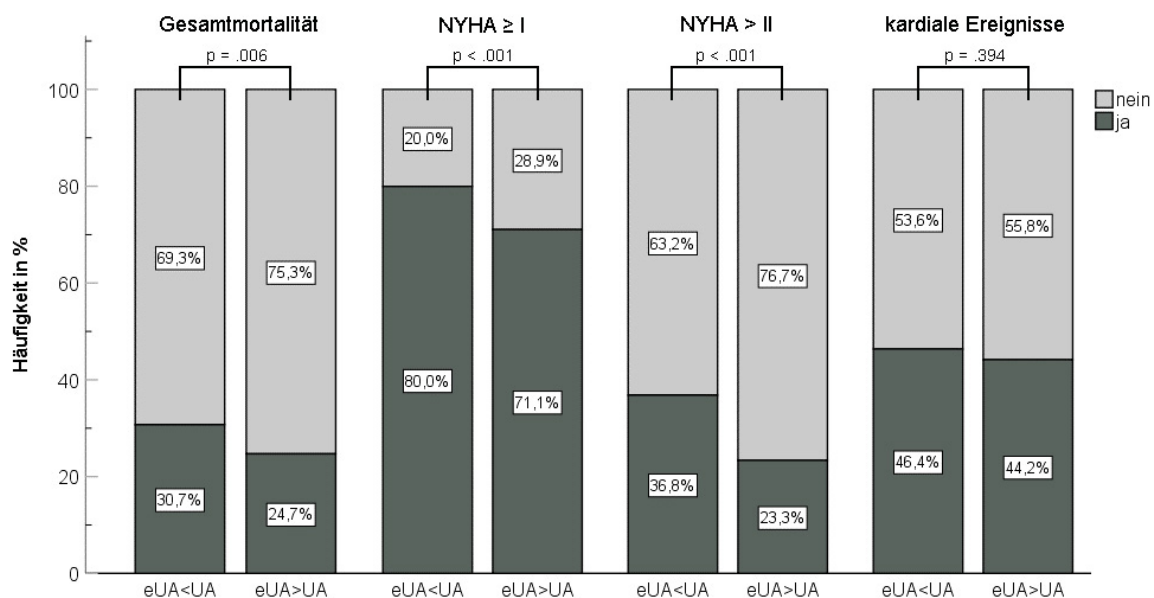
Gruppen von nur 1.4 %. Die komplette Auflistung der *Outcome*-Variablen differenziert nach dem Verhältnis von eUA zu UA findet sich in Tabelle 3.

		Anteil an Subpopulation		Anteil an
		eUA < UA	eUA > UA	Gesamtpopulation
Mortalität	ja	30.7 % (154)	24.7 % (532)	25.8 % (686)
	nein	69.3 % (347)	75.3 % (1621)	74.2 % (1968)
	Summe	100 % (501)	100 % (2153)	100 % (2654)
kardiale Ereignisse	ja	41.9 % (210)	40.5 % (872)	40.8 % (1082)
	nein	48.5 % (243)	51.2 % (1103)	50.7 % (1346)
	fehlend	9.6 % (48)	8.3 % (178)	8.5 % (226)
	Summe	100 % (501)	100 % (2153)	100 % (2654)
NYHA ≥ I	ja	68.5 % (343)	61.2 % (1318)	62.6 % (1661)
	nein	17.2 % (86)	24.9 % (537)	23.5 % (623)
	fehlend	14.4 % (72)	13.8 % (298)	13.9 % (370)
Summe	100 % (501)	100 % (2153)	100 % (2654)	
NYHA > II	ja	31.5 % (158)	20.1 % (433)	22.3 % (591)
	nein	54.1 % (271)	66.0 % (1422)	63.8 % (1693)
	fehlend	14.4 % (72)	13.8 % (298)	13.9 % (370)
Summe	100 % (501)	100 % (2153)	100 % (2654)	

**Tabelle 3: Häufigkeiten der *Outcome*-Variablen**

Angabe nach Verhältnis von eUA zu UA in Prozent und deren absolute Zahl.

Zur Ermittlung weiterer statistischer Zusammenhänge wurden für die nominalskalierten Variablen Gesamtmortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz  $\chi^2$ -Tests und Kreuzproduktverhältnisse gerechnet. Hierbei ergab sich ein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mortalität und dem Vorliegen einer Harnsäurekonzentration, die höher ist als die GFR-adjustierte Harnsäurekonzentration;  $\chi^2(1) = 7.71$ ,  $p = .006$ , Cramers' V = 0.05. Dieser Zusammenhang war ebenso bei einer Herzinsuffizienz mit NYHA-Werten ≥ I bzw. mit NYHA-Werten > II nachzuweisen;  $\chi^2(1) = 13.92$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = 0.08 bzw.  $\chi^2(1) = 33.05$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = 0.12. Zwischen dem Vorliegen eines kardialen Ereignisses und dem Vorliegen einer Harnsäurekonzentration, die höher ist als die GFR-adjustierte Harnsäurekonzentration ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen;  $\chi^2(1) = 0.726$ ,  $p = .394$ , Cramers' V = 0.02.



**Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Outcome-Variablen nach Verhältnis von eUA zu UA**  
 Prozentuale Angabe der Auftretenshäufigkeiten der Outcome-Variablen in den Gruppen eUA < UA und eUA > UA (hellgrau = kein Auftreten, dunkelgrau = Auftreten). Angabe des p-Wertes aus dem  $\chi^2$ -Test im Gruppenvergleich.

Die Zugehörigkeit zu der Subgruppe eUA < UA stellte einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von Herzinsuffizienz (NYHA > II bzw. NYHA  $\geq$  I) und Sterblichkeit dar. Patienten der Risikogruppe (eUA < UA) hatten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (eUA > UA) eine 1.63-fach erhöhte Chance auf eine Herzinsuffizienz mit NYHA-Werten  $\geq$  I. Die Chance eine Herzinsuffizienz mit NYHA-Werten > II aufzuweisen war in der Gruppe eUA < UA mit einer 1.95-fach erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit noch höher. Eine überproportional erhöhte Harnsäure ging mit einem 1.35-fach erhöhten Risiko einher zu versterben. Die Zugehörigkeit zu Gruppe eUA < UA stellte hingegen keinen signifikanten Risikofaktor für kardiale Ereignisse dar. Die Ergebnisse der Berechnung des Quotenverhältnisses für Mortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz sind in Tabelle 4 nochmals dargestellt.

	Odds Ratio	CI 95 %
NYHA > II	1.95	[1.53; 2.4]
NYHA $\geq$ I	1.63	[1.26; 2.1]
Mortalität	1.35	[1.09; 1.67]
kardiales Ereignis	1.03	[0.89; 1.34]

**Tabelle 4: Quotenverhältnis für die Outcome-Variablen**  
 Angabe für die Risikogruppe eUA < UA im Vergleich zur Kontrollgruppe eUA > UA.



### 3.6 Univariate binär logistische Regressionsanalyse, Prädiktoren als Quartile

Zur weiteren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz sowie kardialen Ereignissen und UA bzw. eUA wurden binär logistische Regressionsanalysen gerechnet.

Zunächst erfolgte die Berechnung der binär logistischen Regressionsanalyse als univariates Modell, d. h. es wurde für die jeweilige *Outcome*-Variable nur eine Prädiktor-Variable in das Modell inkludiert. Hierbei wurden, in Anlehnung an das methodische Vorgehen von Silbernagel et al. (23), die metrischen Prädiktor-Variablen UA und eUA in Quartile aufgeteilt und mit den so definierten 4 Gruppen gerechnet. Tabelle 5 zeigt die Quartil-Schwellenwerte für UA und eUA.

	UA		eUA	
1. Quartil	<i>lowest</i> - 3.99 mg/dl	22.6% (601)	<i>lowest</i> - 5.69 mg/dl	24.8% (659)
2. Quartil	4.00 - 4.99 mg/dl	26.8% (710)	5.70 - 6.69 mg/dl	24.3% (646)
3. Quartil	5.00 - 6.09 mg/dl	24.5% (649)	6.70 - 6.99 mg/dl	25.3% (671)
4. Quartil	6.10 mg/dl - <i>highest</i>	26.1% (694)	7.00 mg/dl - <i>highest</i>	25.5% (678)

**Tabelle 5: Aufteilung der Variablen UA und eUA in Quartile**

Darstellung unter Angabe der Schwellenwerte, der prozentualen Anteile (gerundet) an der Gesamtkohorte und deren absolute Zahlen.

Es wurden für alle *Outcome*-Variablen zwei Modelle gerechnet. Diese inkludierten separat UA-Quartilen bzw. eUA-Quartilen als Prädiktor. Das 1. Quartil wurde als Referenzkategorie definiert. Für alle Modelle konnte im Omnibus Test der Modellkoeffizienten ein besseres Passen des Prädiktor-inkludierenden Modells als des Null-Modells auf die Daten gezeigt werden. Dies bedeutet, dass das Prädiktor-Modell für die Vorhersage der *Outcome*-Variablen jeweils geeigneter war als das Nullmodell. In den Regressionsanalysen der *Outcome*-Variablen Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz konnte eine sprunghafte Erhöhung der *Odds Ratio* für das 4. Quartil im Vergleich zum 3. Quartil beobachtet werden.

### 3.6.1 Quartilen-basierte Modelle: *Outcome* Gesamtmortalität

In beiden Modellen ergab sich für das 3. sowie das 4. Quartil im Vergleich zum Referenzquartil eine signifikante Risikoerhöhung. Das 4. Quartil zeigte eine 2.14-fache signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit zu versterben im Vergleich zum Referenzquartil. Auch im eUA-Modell ergab sich für die *Outcome*-Variable Gesamtmortalität eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit zu versterben. Im Vergleich zum UA-Modell ergaben sich hierbei, mit einer 4.23-fachen Erhöhung (4. Quartil im Vergleich zum 1. Quartil), deutlich höhere Werte. Das univariate UA-Modell erklärte 2.2 % (Nagelkerkes  $R^2$ ) der Varianz. Mittels des univariaten eUA-Modell ließen sich 8.8 % der Varianz erklären. Die Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 6.

	<b>b-Koeffizient</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
univariates UA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität				
1. Quartil		Referenz		
2. Quartil	0.22	1.25	[0.96; 1.63]	.101
3. Quartil	0.33	1.38	[1.06; 1.81]	.017
4. Quartil	0.76	2.14	[1.66; 2.76]	< .001
Konstante	-1.41	0.24		< .001
univariates eUA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität				
1. Quartil		Referenz		
2. Quartil	0.19	1.21	[0.90; 1.61]	.205
3. Quartil	0.58	1.79	[1.36; 2.35]	< .001
4. Quartil	1.44	4.23	[3.27; 5.49]	< .001
Konstante	-1.69	0.19		< .001
UA-Modell: Modell $\chi^2(3) = 39.56$ , $p < .001$ ; $R^2 = .022$ (Nagelkerke)				
eUA-Modell: Modell $\chi^2(3) = 164.79$ , $p < .001$ ; $R^2 = .088$ (Nagelkerke)				

**Tabelle 6: Binär logistische Regressionsanalyse mit UA als Prädiktor-Variable (= UA-Modell) bzw. eUA als Prädiktor-Variable (= eUA-Modell) für die *Outcome*-Variable Gesamtmortalität**

### 3.6.2 Quartilen-basierte Modelle: *Outcome* Herzinsuffizienz

Für die *Outcome*-Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II) zeigte die Berechnung eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit herzinsuffizient zu werden um das 1.67-fache für das eUA-Modell (4. Quartile im Vergleich zum Referenzquartil) und damit eine etwas geringere Erhöhung der Chance als bei Inklusion der Prädiktorvariable Serumharnsäure (1.86 OR). Die erklärte Varianz der Modelle

betrug im UA-Modell 2.2 % und im eUA-Modell 3.6 %. Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgelistet.

	<b>b-Koeffizient</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
univariates UA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II)				
1. Quartil		Referenz		
2. Quartil	-0.03	0.97	[0.73; 1.28]	.813
3. Quartil	0.06	1.07	[0.80; 1.42]	.664
4. Quartil	0.62	1.86	[1.42; 2.42]	< .001
Konstante	-1.24	0.29		< .001
univariates eUA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II)				
1. Quartil		Referenz		
2. Quartil	-0.25	0.78	[0.59; 1.02]	.071
3. Quartil	-0.41	0.67	[0.50; 0.88]	.004
4. Quartil	0.51	1.67	[1.30; 2.15]	< .001
Konstante	-1.05	0.35		< .001
UA-Modell: Modell $\chi^2(3) = 34.10$ , $p < .001$ ; $R^2 = .022$ (Nagelkerke)				
eUA-Modell: Modell $\chi^2(3) = 55.92$ , $p < .001$ ; $R^2 = .036$ (Nagelkerke)				

**Tabelle 7: Binär logistische Regressionsanalyse mit UA als Prädiktor-Variable (= UA-Modell) bzw. eUA als Prädiktor-Variable (= eUA-Modell) für die *Outcome*-Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II)**

### 3.6.3 Quartilen-basierte Modelle: *Outcome* kardiale Ereignisse

Auch für die *Outcome*-Variable kardiale Ereignisse lag im UA-Modell für das 4. Quartil eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit der kardiovaskulären Morbidität um das 2.02-fache vor, im eUA-Modell zeigte sich eine 3.02-fach erhöhte Chance auf kardiovaskuläre Morbidität im Vergleich zum Referenzquartil. Die Varianzaufklärung durch das eUA-Modell war mit 6.0 % höher als bei dem UA-Modell mit 2.4 %. Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgelistet.

	<b>b-Koeffizient</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
univariates UA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable kardiales Ereignis				
1. Quartil		Referenz		
2. Quartil	0.31	1.37	[1.08; 1.73]	.009
3. Quartil	0.65	1.91	[1.50; 2.42]	< .001
4. Quartil	0.70	2.02	[1.60; 2.56]	< .001
Konstante	-0.65	0.52		< .001
univariates eUA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable kardiales Ereignis				
1. Quartil		Referenz		
2. Quartil	0.70	2.01	[1.58; 2.56]	< .001
3. Quartil	1.09	2.98	[2.35; 3.78]	< .001
4. Quartil	1.10	3.02	[2.38; 3.83]	< .001
Konstante	-0.96	0.38		< .001
UA-Modell: Modell $\chi^2(3) = 44.50$ , $p < .001$ ; $R^2 = .024$ (Nagelkerke)				
eUA-Modell: Modell $\chi^2(3) = 111.95$ , $p < .001$ ; $R^2 = .060$ (Nagelkerke)				

**Tabelle 8: Binär logistische Regressionsanalyse mit UA als Prädiktor-Variable (= UA-Modell) bzw. eUA als Prädiktor-Variable (= eUA-Modell) für die *Outcome*-Variable kardiale Ereignisse**

### 3.6.4 Modellvergleich, Prädiktoren als Quartile

Im Vergleich der Modelle zeigte sich für das univariate eUA-Modell für alle drei *Outcome*-Variablen eine bessere Modellgüte. Dies bedeutet, dass anhand der eUA-Modelle eine bessere Vorhersage bezüglich des Auftretens der *Outcome*-Variablen erfolgen konnte. Abzulesen war dies an den niedrigeren -2LL-Werten. In Tabelle 9 findet sich die Gegenüberstellung der jeweiligen Modelle.

	<b>- 2 Loglikelihood</b>	
	UA-Modell	eUA-Modell
Gesamtmortalität	2993.74	2862.52
kardiale Ereignisse	3292.67	3225.21
NYHA $\geq$ I	2667.32	2625.95
NYHA $>$ II	2577.66	2555.84

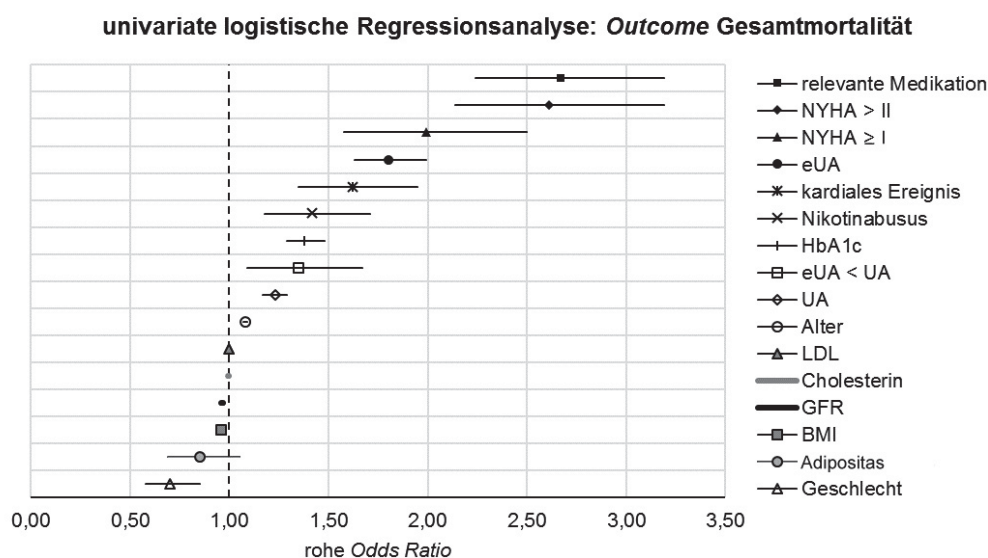
**Tabelle 9: Auflistung der -2LL-Werte der UA- bzw. eUA-Modelle**

## 3.7 Univariate binär logistische Regressionsanalyse, Prädiktoren metrisch

Aufgrund des potentiellen Informationsverlustes durch Umwandlung der Variablen in ein niedrigeres Skalenniveau (metrisch zu nominalskaliert) und der eindeutig

signifikanten Ergebnisse dieser ersten Regressionsanalysen erfolgte die Berechnung der univariaten logistischen Regressionsanalyse mit UA und eUA als metrische Variablen. Zudem erfolgte die univariate Regressionsanalyse auch für weitere wissenschaftlich basierte Prädiktoren der *Outcome*-Variablen. Hierzu wurden gezählt: Alter in Jahren, Geschlecht, die GFR in ml/min, Harnsäure-beeinflussende Medikation (ohne Beachtung Harnsäure-senkender oder Harnsäure-erhöhender Eigenschaften), aktueller bzw. ehemaliger Nikotinabusus (ohne Beachtung der Anzahl an *pack years*), der HbA1c-Wert in %, der Gesamtcholesterinspiegel in mg/dl, der LDL-Cholesterinspiegel in mg/dl, der *Body-Mass-Index* (BMI) in kg/m<sup>2</sup>, Adipositas definiert nach WHO als BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> (59), Herzinsuffizienz als NYHA  $\geq$  I bzw. NYHA > II und kardiale Ereignisse. In den folgenden Abbildung 7, 8, 9 sind die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalysen graphisch als *Forest Plot* dargestellt. Eine differenzierte Auflistung der Ergebnisse zeigen die nachfolgenden Tabellen 10, 11 und 12.

### 3.7.1 Metrische Modelle: *Outcome* Gesamtmortalität



**Abb. 7: *Forest-Plot* der univariaten logistischen Regressionsanalysen: *Outcome*-Variable Gesamtmortalität**

Graphische Darstellung der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die *Outcome*-Variable Gesamtmortalität. Angabe der rohen *Odds Ratio* (punktuelle Markierung) mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall (dazugehörige Linie) für die einzelnen Prädiktor-Variablen (Legende rechts).

Es zeigte sich in den univariaten logistischen Regressionsanalysen mit der *Outcome*-Variable Gesamtmortalität für alle Einzelprädiktoren außer LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Adipositas ein signifikantes Ergebnis. Die

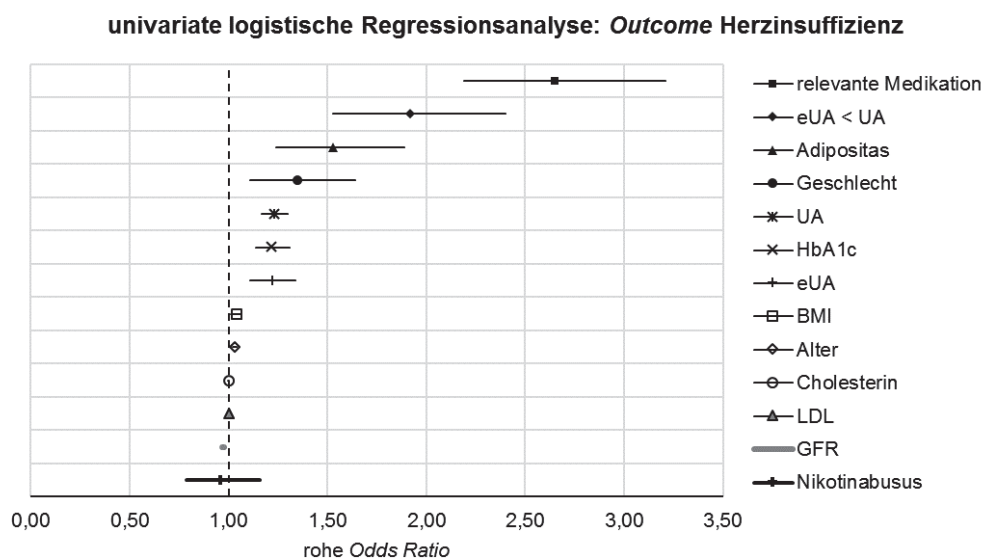
Einnahme UA-relevanter Medikation zeigte mit 2.67-fach erhöhter Chance zu versterben den größten prädiktiven Effekt. Anamnestisch angegebener Nikotinabusus ging mit einem 1.42-fach erhöhten Risiko einher zu versterben. Für das weibliche Geschlecht als Prädiktor zeigte sich ein protektiver Effekt für die Vorhersage des Auftretens von Sterblichkeit. Es besteht demzufolge eine 0.70-fach erhöhte Chance zu versterben. Dies entsprach einer Senkung des Risikos. Im Vergleich der univariaten UA- bzw. eUA-Modelle zeigte sich das eUA-Modell mit einer -2LL von 2874.32 als besser geeignet zur Vorhersage von Mortalität als das UA-Modell mit einer -2LL von 2962.33. Auch im Vergleich der Varianz-Aufklärung der beiden Modelle zeigte das eUA-Modell mit 8.5 % bessere Werte als das UA-Modell mit 3.9 %. Der etablierte kardiovaskuläre Risikofaktor Nikotinabusus zeigte im Vergleich mit den UA- und eUA-Modellen mit einer -2LL von 3018.85 eine geringere Verbesserung der Vorhersage von Sterblichkeit. Herzinsuffizienz ab NYHA > II zeigte sich als Prädiktor-Modell im Vergleich zum Null-Modell mit der besten signifikanten Verbesserung der Vorhersage des *Outcomes*. Die genauen Ergebnisse finden sich in Tabelle 10.

Variable	rohe OR	CI 95 %	p-Wert	-2LL
Harnsäure-relevante Medikation	2.67	[2.24; 3.19]	< .001	2915.25
NYHA > II	2.61	[2.14; 3.19]	< .001	2556.60
NYHA ≥ I	1.99	[1.58; 2.50]	< .001	2606.20
eUA	1.80	[1.63; 1.99]	< .001	2874.32
kardiales Ereignis	1.62	[1.35; 1.95]	< .001	2730.17
Nikotinabusus	1.42	[1.18; 1.71]	< .001	3018.85
HbA1c	1.38	[1.29; 1.48]	< .001	2935.50
eUA < UA	1.35	[1.09; 1.67]	.006	3025.81
UA	1.23	[1.17; 1.29]	< .001	2962.33
Alter	1.08	[1.07; 1.09]	< .001	2819.85
LDL	0.998	[0.995; 1.001]	.141	3030.52
Cholesterin	0.997	[0.995; 1.000]	.016	3027.47
GFR	0.96	[0.96; 0.97]	< .001	2837.08
BMI	0.96	[0.94; 0.98]	.001	3021.06
Adipositas	0.85	[0.69; 1.05]	.135	3031.04
Geschlecht	0.70	[0.58; 0.85]	< .001	3020.07

**Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen: Outcome-Variable Gesamtmortalität**

Tabellarische Auflistung der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die Outcome-Variable Gesamtmortalität unter Angabe der rohen *Odds Ratio* für die einzelnen Prädiktor-Variablen mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall, p-Wert und -2LL.

### 3.7.2 Metrische Modelle: *Outcome* Herzinsuffizienz



**Abb. 8: Forest-Plot der univariaten logistischen Regressionsanalysen: *Outcome*-Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II)**

Graphische Darstellung der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die *Outcome*-Variable Herzinsuffizienz mit NYHA > II. Angabe der rohen *Odds Ratio* (punktuelle Markierung) mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall (dazugehörige Linie) für die einzelnen Prädiktor-Variablen (Legende rechts).

Die univariaten Regressionsanalysen zur Prädiktion der *Outcome*-Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II) ergaben für alle Prädiktoren außer für LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Nikotinabusus ein signifikantes Ergebnis. Männer zeigten ein 1,35-fach erhöhtes Risiko herzinsuffizient zu werden, adipöse Patienten ein 1,53-fach erhöhtes Risiko. Auch hier zeigte sich die UA-relevante Medikation mit einem 2,65-fach erhöhten Risiko als starker Prädiktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz.

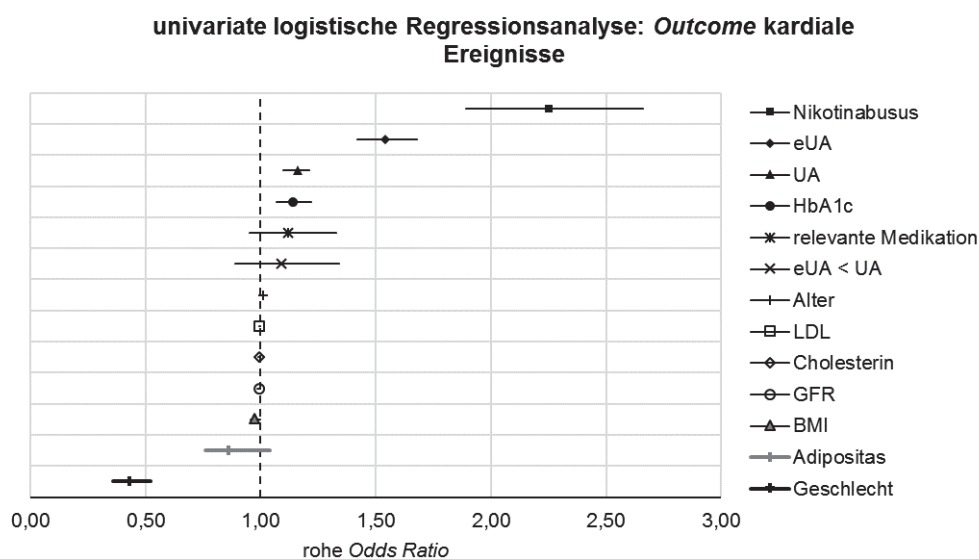
Im Vergleich der univariaten metrischen UA- bzw. eUA-Modelle war das UA-Modell anhand der - 2LL von 2551,76 als besseres Modell zu bewerten als das eUA-Modell mit einer - 2LL von 2594,98. Die Varianz-Aufklärung durch das eUA-Modell zeigte sich mit 1,1 % gering und dem UA-Modell mit 3,8 % unterlegen. Die genauen Ergebnisse finden sich in Tabelle 11.

Variable	rohe OR	CI 95 %	p-Wert	- 2LL
Harnsäure-relevante Medikation	2.65	[2.19; 3.21]	< .001	2511.79
eUA < UA	1.92	[1.53; 2.40]	< .001	2580.54
Adipositas	1.53	[1.24; 1.89]	< .001	2596.33
Geschlecht	1.35	[1.11; 1.64]	.002	2602.64
UA	1.23	[1.17; 1.30]	< .001	2551.76
HbA1c	1.22	[1.14; 1.31]	< .001	2578.43
eUA	1.22	[1.11; 1.34]	< .001	2594.97
BMI	1.04	[1.01; 1.06]	.003	2603.06
Alter	1.03	[1.02; 1.04]	< .001	2577.91
Cholesterin	1.00	[0.998; 1.003]	.768	2611.68
LDL	0.999	[0.996; 1.002]	.377	2610.38
GFR	0.972	[0.967; 0.977]	< .001	2507.38
Nikotinabusus	0.96	[0.79; 1.16]	.673	2611.59

**Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen: Outcome-Variable NYHA > II**

Tabellarische Auflistung der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die Outcome-Variable Herzinsuffizienz bei NYHA > II unter Angabe der rohen Odds Ratio für die einzelnen Prädiktor-Variablen mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall, p-Wert und -2LL.

### 3.7.3 Metrische Modelle: Outcome kardiale Ereignisse



**Abb. 9: Forest-Plot der univariaten logistischen Regressionsanalysen: Outcome-Variable kardiale Ereignisse**

Graphische Darstellung der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die Outcome-Variable kardiale Ereignisse. Angabe der rohen Odds Ratio (punktuelle Markierung) mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall (dazugehörige Linie) für die einzelnen Prädiktor-Variablen (Legende rechts).



Die univariaten Regressionsanalysen zur Prädiktion der *Outcome*-Variable kardiale Ereignisse ergaben für alle Prädiktoren außer für Harnsäure-relevante Medikation, eUA < UA, Alter und Adipositas signifikante Ergebnisse. Das nicht-signifikante Ergebnis bezüglich der Risikokonstellation eUA < UA zur Prädiktion kardialer Ereignisse deckte sich mit den Ergebnissen der vorangegangenen  $\chi^2$ -Tests, bei welchen ebenso kein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardialen Ereignissen und dem Vorliegen der Risikokonstellation eUA < UA dargestellt werden konnte. Zur Prädiktion kardialer Ereignisse eignete sich das eUA-Modell besser als das UA-Modell (-2LL 3231.37 bzw. 3301.27). Die Varianz-Aufklärung der beiden Modelle ergab im Vergleich für das eUA-Modell mit 5.7 % bessere Werte als für das UA-Modell mit 2 %. Eine wichtige Rolle als Prädiktor spielte für die vorangegangenen *Outcome*-Variablen die Harnsäure-relevante Medikation. Für kardiale Ereignisse ließ sich hier kein signifikanter Wert berechnen. Die genauen Ergebnisse finden sich in Tabelle 12.

Variable	rohe OR	CI 95 %	p-Wert	- 2LL
Nikotinabusus	2.25	[1.89; 2.66]	< .001	3247.64
eUA	1.54	[1.42; 1.68]	< .001	3231.37
UA	1.16	[1.10; 1.21]	< .001	3301.27
HbA1c	1.14	[1.07; 1.22]	< .001	3316.73
Harnsäure-relevante Medikation	1.12	[0.95; 1.33]	.180	3335.32
eUA < UA	1.09	[0.89; 1.34]	.394	3336.44
Alter	1.01	[1.00; 1.02]	.044	3333.10
LDL	0.994	[0.992; 0.996]	< .001	3311.30
Cholesterin	0.992	[0.990; 0.994]	< .001	3283.10
GFR	0.992	[0.987; 0.997]	.001	3326.05
BMI	0.976	[0.957; 0.996]	.018	3331.48
Adipositas	0.86	[0.72; 1.04]	.127	3334.82
Geschlecht	0.43	[0.36; 0.52]	< .001	3249.22

**Tabelle 12: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen: *Outcome*-Variable kardiale Ereignisse**

Tabellarische Auflistung der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse für die *Outcome*-Variable kardiale Ereignisse unter Angabe der rohen *Odds Ratio* für die einzelnen Prädiktor-Variablen mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall, p-Wert und -2LL.

### 3.8 Multivariate binär logistische Regressionsanalyse

Im nächsten Schritt wurden adjustierte Modelle für die jeweiligen *Outcome*-Variablen gerechnet. Dazu wurden diejenigen Prädiktoren miteingeschlossen, welche in der univariaten Regressionsanalyse den größten Effekt auf die Prädiktion der *Outcome*-Variable gezeigt hatten. Es wurde dabei eine *Odds Ratio* von  $\geq 1.10$  als Grenzwert für den Einschluss festgelegt. Die Adjustierung des Modells erlaubt ein möglichst gutes Passen des Modells zu den Daten. Zudem können durch Adjustieren des Modells verzerrende Effekte minimiert werden (56).

Für jede *Outcome*-Variable wurden zwei adjustierte Modelle gerechnet: Je eines für den Prädiktor UA und eines für den Prädiktor eUA (adjustiert für die zuvor bestimmten weiteren Prädiktoren). Die Modellgüte wurde im Anschluss mittels -2LL verglichen. Somit ließ sich auch bei multivariaten, ausschließlich durch einen Prädiktor differierenden, Modellen (UA bzw. eUA) beurteilen, welcher dieser differierenden Prädiktoren besser zur Vorhersage der *Outcome*-Variablen geeignet ist.

Aufgrund nicht durchgehend gegebener Linearität des *Logit* für die Variable UA wurden im multivariaten Modell die kategorisierten Variablen UA bzw. eUA inkludiert. Für die Variable HbA1c konnte die Voraussetzung der Linearität des *Logit* im UA-Modell mit der *Outcome*-Variable Herzinsuffizienz nicht erfüllt werden, sodass diese für die Analysen exkludiert wurde. Danach zeigten sich alle Voraussetzungen der binär logistischen Regressionsanalyse erfüllt.

Auch für alle adjustierten Modelle konnte mittels Omnibus Test der Modellkoeffizienten ein besseres Passen des Prädiktor-inkludierenden Modells im Vergleich zu dem jeweiligen Null-Modell dokumentiert werden.

#### 3.8.1 Multivariate binär logistische Regression: *Outcome* Gesamtmortalität

Im adjustierten eUA-Modell zeigte sich für die 4. Quartile auch nach Adjustierung für weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren eine 6.06-fach erhöhte Chance zu versterben im Vergleich zum Referenzquartil. Dies war ein höherer Wert als im univariaten eUA-Modell. Nach Adjustierung des UA-Modells ließ sich hingegen für Harnsäure kein signifikantes Ergebnis für die Vorhersage der Gesamtmortalität abbilden.

Die Varianzaufklärung des adjustierten Modells war durch Inklusion mehrerer Prädiktoren deutlich besser als im univariaten Modell und betrug für das UA-Modell jetzt 15.2 % und für das eUA-Modell 19.7 %.

	<b>b-Koeffizient</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
adjustiertes UA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität				
<b>UA</b>	1. Quartil	Referenz		
	2. Quartil	0.13	1.14 [0.83; 1.56]	.415
	3. Quartil	0.19	1.21 [0.88; 1.67]	.235
	4. Quartil	0.22	1.25 [0.91; 1.72]	.171
	UA-relevante Medikation	0.67	1.96 [1.58; 2.42]	< .001
	NYHA > II	0.79	2.21 [1.77; 2.77]	< .001
	kardiale Ereignisse	0.36	1.43 [1.12; 1.80]	< .001
	Nikotinabusus	0.35	1.42 [1.12; 1.80]	.004
	HbA1c	0.28	1.33 [1.23; 1.44]	< .001
	Adipositas	0.46	0.63 [0.49; 0.81]	< .001
	Geschlecht	0.23	0.80 [0.62; 1.03]	.079
	Konstante	-3.73	0.02	< .001
adjustiertes eUA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität				
<b>eUA</b>	1. Quartil	Referenz		
	2. Quartil	0.62	1.85 [1.22; 2.82]	.004
	3. Quartil	1.17	3.22 [2.01; 5.15]	< .001
	4. Quartil	1.80	6.06 [3.79; 9.68]	< .001
	UA-relevante Medikation	0.50	1.65 [1.33; 2.05]	< .001
	NYHA > II	0.70	2.02 [1.61; 2.54]	< .001
	kardiale Ereignisse	0.30	1.36 [1.10; 1.68]	.005
	Nikotinabusus	0.42	1.52 [1.19; 1.94]	.001
	HbA1c	0.27	1.32 [1.21; 1.43]	< .001
	Adipositas	-0.48	0.62 [0.48; 0.80]	< .001
	Geschlecht	0.76	2.14 [1.45; 3.17]	< .001
	Konstante	-4.73	0.01	< .001
UA-Modell: Modell $\chi^2(10) = 238.27$ p < .001; $R^2 = .152$ (Nagelkerke)				
eUA-Modell: Modell $\chi^2(10) = 315.24$ , p < .001; $R^2 = .197$ (Nagelkerke)				

**Tabelle 13: Multivariate binär logistische Regressionsanalyse für UA bzw. eUA im adjustierten Modell für die *Outcome*-Variable Gesamtmortalität**

### 3.8.2 Multivariate binär logistische Regression: *Outcome* Herzinsuffizienz

Für das adjustierte UA-Modell zeigte nur noch das 4. Quartil im Vergleich zum Referenzquartil eine signifikante Erhöhung der Chance einer Herzinsuffizienz um

das 1.65-fache. Dies traf ebenso auf das adjustierte eUA-Modell zu, wobei hier mit einer 2.96-fach erhöhten Chance ein größerer Effekt beschrieben werden konnte.

Das adjustierte UA-Modell erlaubte eine Varianzaufklärung von 8.7 % im Vergleich zu 10.3 % mittels adjustiertem eUA-Modell.

		<b>b-Koeffizient</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
adjustiertes UA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II)					
<b>UA</b>	1. Quartil		Referenz		
	2. Quartil	-0.04	0.96	[0.72; 1.29]	.777
	3. Quartil	0.04	1.04	[0.77; 1.41]	.793
	4. Quartil	0.50	1.65	[1.23; 2.21]	.001
	UA-relevante Medikation	0.88	2.40	[1.97; 2.93]	< .001
	Adipositas	0.31	1.36	[1.09; 1.69]	.006
	Geschlecht	0.40	1.50	[1.21; 1.85]	< .001
	Konstante	-1.79	0.17		< .001
adjustiertes eUA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II)					
<b>eUA</b>	1. Quartil		Referenz		
	2. Quartil	0.31	1.37	[0.95; 1.97]	.095
	3. Quartil	0.30	1.35	[0.88; 2.07]	.171
	4. Quartil	1.09	2.96	[1.95; 4.52]	< .001
	UA-relevante Medikation	0.80	2.23	[1.82; 2.73]	< .001
	Adipositas	0.34	1.40	[1.13; 1.74]	.002
	Geschlecht	0.81	2.25	[1.59; 3.18]	< .001
	Konstante	-2.22	0.11		< .001
UA-Modell: Modell $\chi^2(6) = 139.22$ , $p < .001$ ; $R^2 = .087$ (Nagelkerke)					
eUA-Modell: Modell $\chi^2(6) = 165.91$ , $p < .001$ ; $R^2 = .103$ (Nagelkerke)					

**Tabelle 14: Multivariate binär logistische Regressionsanalyse für UA bzw. eUA im adjustierten Modell für die *Outcome*-Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II)**

### 3.8.3 Multivariate binär logistische Regression: *Outcome* kardiale Ereignisse

Zur Vorhersage kardialer Ereignisse zeigte das adjustierte UA-Modell eine 1.48-fache Erhöhung der Chance (4. Quartil) im Vergleich zu einer 2.35-fach erhöhten Chance des adjustierten eUA-Modells (Angabe immer im Vergleich zum Referenzquartil).

Das adjustierte UA-Modell ermöglichte eine Varianzaufklärung von 8.7 %, das adjustierte eUA-Modell konnte 9.2 % der Varianz erklären.

		<b>b-Koeffizient</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
adjustiertes UA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable kardiale Ereignisse					
<b>UA</b>	1. Quartil		Referenz		
	2. Quartil	0.16	1.18	[0.92; 1.51]	.193
	3. Quartil	0.40	1.49	[1.16; 1.92]	.002
	4. Quartil	0.39	1.48	[1.14; 1.91]	.003
UA-relevante Medikation		0.02	1.02	[0.85; 1.22]	.818
Nikotinabusus		0.57	1.77	[1.47; 2.13]	< .001
HbA1c		0.16	1.17	[1.09; 1.25]	< .001
Adipositas		-0.24	0.79	[0.65; 0.96]	.020
Geschlecht		-0.52	0.60	[0.49; 0.73]	< .001
Konstante		-1.60	0.20		< .001
adjustiertes eUA-Modell mit <i>Outcome</i> -Variable kardiale Ereignisse					
<b>eUA</b>	1. Quartil		Referenz		
	2. Quartil	0.51	1.67	[1.17; 2.37]	.005
	3. Quartil	0.87	2.37	[1.61; 3.51]	< .001
	4. Quartil	0.86	2.35	[1.58; 3.50]	< .001
UA-relevante Medikation		-0.003	0.997	[0.83; 1.20]	.972
Nikotinabusus		0.61	1.83	[1.52; 2.21]	< .001
HbA1c		0.15	1.16	[1.08; 1.24]	< .001
Adipositas		-0.20	0.82	[0.672; 0.997]	.046
Geschlecht		-0.01	0.995	[0.71; 1.39]	.977
Konstante		-2.05	0.13		< .00
UA-Modell: Modell $\chi^2(8) = 1.62.35$ , $p < .001$ ; $R^2 = .087$ (Nagelkerke)					
eUA-Modell: Modell $\chi^2(8) = 172.31$ , $p < .001$ ; $R^2 = .092$ (Nagelkerke)					

**Tabelle 15: Multivariate binär logistische Regressionsanalyse für UA bzw. eUA im adjustierten Modell für die *Outcome*-Variable kardiale Ereignisse**

### 3.8.4 Modellvergleich multivariate Regression

Im Vergleich der Modelle zeigte sich für das multivariate eUA-Modell für alle drei *Outcome*-Variablen eine bessere Modellgüte als für das UA-Modell. Das adjustierte eUA-Modell erlaubte im Vergleich zum adjustierten UA-Modell eine bessere Vorhersage aller drei *Outcome*-Variablen (niedrigere -2LL). In Tabelle 16 findet sich die Gegenüberstellung der beiden Modelle.

	<b>- 2 Loglikelihood</b>	
	adjustiertes UA-Modell	adjustiertes eUA-Modell
Gesamt mortalität	2264.13	2187.17
kardiale Ereignisse	3170.40	3160.43
NYHA > II	2474.54	2445.85

**Tabelle 16: Gegenüberstellung der Modellgüte**

Gegenüberstellung der -2LL des eUA- und des UA-Modells der multiplen logistischen Regressionsanalyse für die jeweilige *Outcome*-Variable.

### 3.9 Vergleich der Schwellenwerte

Der Zusammenhang von erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität mit einer hyperurikämien Stoffwechsellage sollte im nächsten Schritt mit dem Vorhanden- bzw. Nicht-Vorhandensein der Risikokonstellation  $eUA < UA$  in Bezug gesetzt und gegeneinander abgewogen werden. Dazu wurden der konstante Schwellenwert ( $UA \geq 6.8$  mg/dl) mit dem GFR-adjustierten Schwellenwert ( $eUA < UA$ ) verglichen.

#### 3.9.1 Vergleich der Schwellenwerte mittels Gruppenvergleichen

Hierzu wurden vier Gruppen wie folgt definiert:

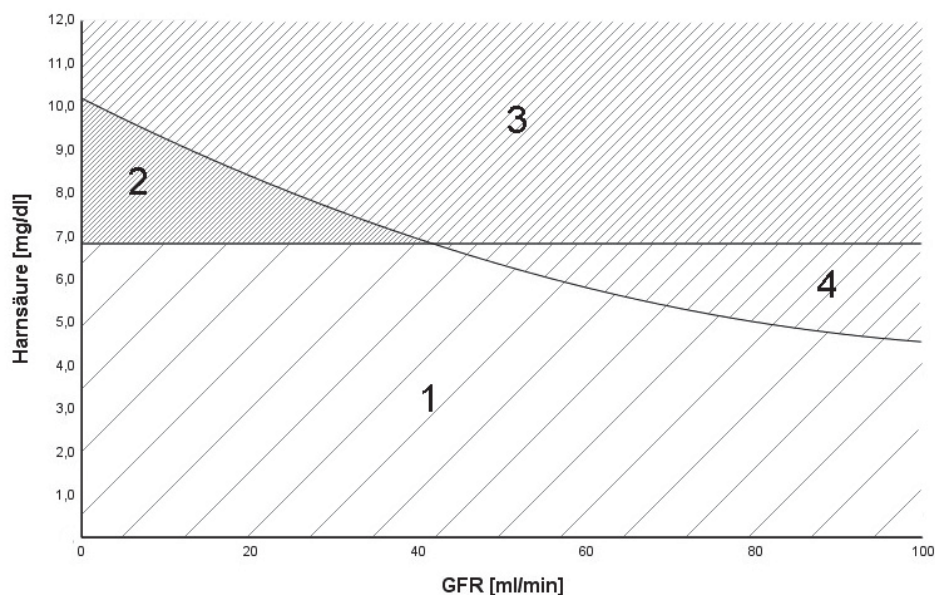
Gruppe 1 =  $UA < 6.8$  mg/dl und  $< eUA$ ,  $n = 2048$

Gruppe 2 =  $UA \geq 6.8$  mg/dl und  $< eUA$ ,  $n = 105$

Gruppe 3 =  $UA \geq 6.8$  mg/dl und  $> eUA$ ,  $n = 344$

Gruppe 4 =  $UA < 6.8$  mg/dl und  $> eUA$ ,  $n = 157$

Es wurde zunächst ein Streudiagramm zur Korrelation von Harnsäure und GFR erstellt. Es folgte die Erstellung einer quadrierten Fit-Kurve. Diese entspricht aufgrund der gegebenen Normalverteilung der UA in der LURIC-Kohorte in etwa der 50. Perzentile der UA und ist aufgrund der Entwicklung der eUA-Formel mit dieser gleichzusetzen. In Abbildung 10 sind die Gruppen graphisch dargestellt.



**Abb. 10: Korrelation der Harnsäurewerte mit der GFR**

Horizontale Linie zeigt den Schwellenwert der Hyperurikämie bei 6.8 mg/dl an. Die zweite Linie entspricht dem Kurvenfit (Formel:  $a \cdot x^2 + b \cdot x + c$ ).

Gruppe 1 umfasste 2048 (77.1 %) der Patienten und stellte damit zahlenmäßig die größte Subpopulation dar. Die Gruppe 2 zählte 105 (4.0 %) Patienten, zu Gruppe 3 wurden weitere 344 (13.0 %) der Patienten gezählt und Gruppe 4 umfasste die restlichen 157 (5.9 %) der Patienten. Insgesamt stellte sich ein sehr heterogenes Verteilungsmuster der Patientenzahl auf die jeweiligen Gruppen dar. Dies muss in der Interpretation und Belastbarkeit der folgenden Berechnungen beachtet werden. In der nachfolgenden Tabelle 17 sind die zahlenmäßigen Häufigkeiten der *Outcome*-Variablen für die neu definierten Gruppen aufgelistet.

Dabei wird ersichtlich, dass in Gruppe 2 die relative Mortalitätsrate am höchsten war (47.6 %). Auch alle weiteren *Outcome*-Variablen zeigten in Gruppe 2 die höchste Auftretenshäufigkeit. Gruppe 4 zeigte mit 15.8 % Sterblichkeit die geringste Sterblichkeitsrate. Für Gruppe 1 wurden, aufgrund der Zuordnung von Patienten, welche unterhalb beider Schwellenwerte (UA < 6.8 mg/dl und UA < eUA) liegen, der Hypothese folgend besonders niedrige Ereignisraten erwartet. Die deskriptive Auswertung der Häufigkeitstabellen zeigte allerdings, dass Gruppe 1 nur in Bezug auf Herzinsuffizienz (NYHA > II) den niedrigsten relativen Ereignisanteil aufweist. Gegenteilig betrachtet würden für die Gruppe 3 mit Patienten oberhalb beider Schwellenwerte die höchsten Ereignisraten erwartet. Zu beobachten war allerdings eine Einordnung als Gruppe mit zweithäufigster Ereignisrate für alle Ereignistypen.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
Gesamtmortalität	ja	23.5 % (482)	47.6 % (50)	37.8 % (130)	15.3 % (24)	25.8 % (686)
	nein	76.5 % (1566)	52.4 % (55)	62.2 % (214)	84.7 % (133)	74.2 % (1968)
	Summe	100 % (2048)	100 % (105)	100 % (344)	100 % (157)	100 % (2654)
kardiales Ereignis	ja	43.7 % (823)	53.3 % (49)	51.9 % (160)	34.5 % (50)	44.6 % (1082)
	nein	56.3 % (1060)	46.7 % (43)	48.1 % (148)	65.5 % (95)	55.4 % (1346)
	Summe	100 % (1883)	100 % (92)	100 % (308)	100 % (145)	100 % 2446
NYHA ≥ I	ja	70.4 % (1242)	83.5 % (76)	82.0 % (241)	75.6 % (102)	72.7 % (1661)
	nein	29.6 % (522)	16.5 % (15)	18.0 % (53)	24.4 % (33)	27.3 % (623)
	Summe	100 % (1764)	100 % (91)	100 % (294)	100 % (135)	100 % (2284)
NYHA > II	ja	22.4 % (395)	41.8 % (38)	41.2 % (121)	27.4 % (37)	25.9 % (591)
	nein	77.6 % (1369)	58.2 % (53)	58.8 % (173)	72.6 % (98)	74.1 % (1693)
	Summe	100 % (1764)	100 % (91)	100 % (294)	100 % (135)	100 % (2284)

**Tabelle 17: Häufigkeit des Auftretens von Gesamtmortalität, kardialem Ereignis, NYHA ≥ I und NYHA > II für die jeweiligen oben definierten Gruppen 1 - 4**

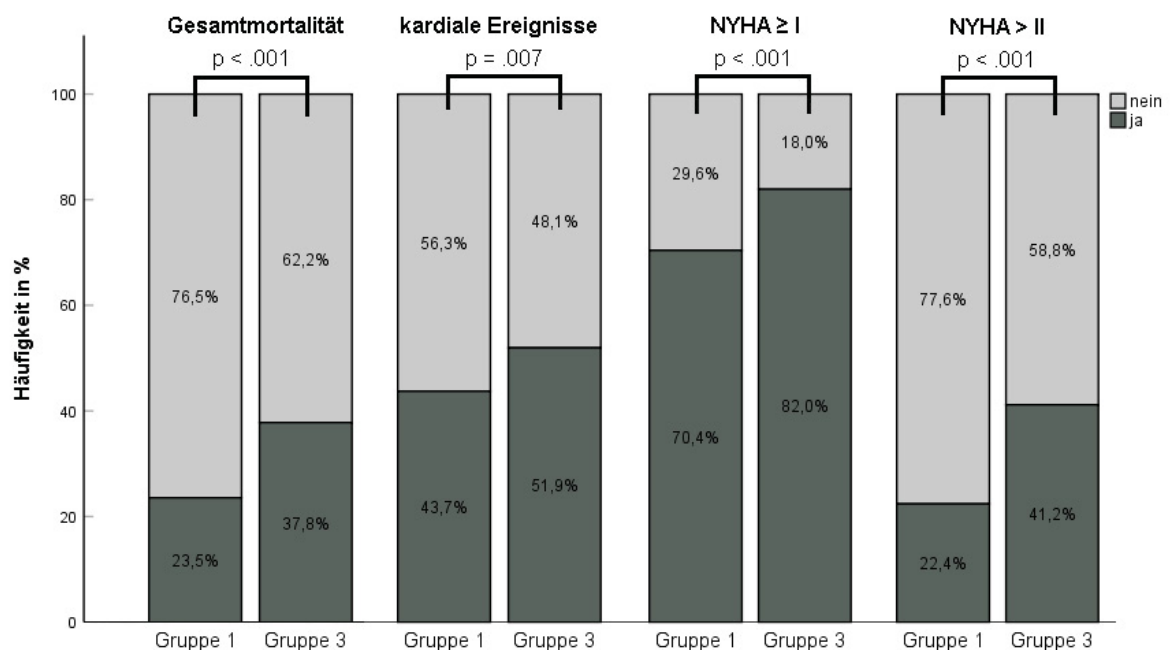
Angaben in Prozent und in absoluten Zahlen. Patienten mit fehlender Information bezüglich der *Outcome*-Variablen sind bereits ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der vorangegangenen  $\chi^2$ -Tests und Kreuzproduktwahrscheinlichkeiten für die Subgruppen eUA < UA und eUA > UA zeigten bereits, dass die Zugehörigkeit zur Subgruppe eUA < UA einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und für Mortalität darstellt. Zudem zeigten die Regressionsanalysen, dass eUA eine größere Prädiktionskraft für die Vorhersage der Auftretenswahrscheinlichkeit der *Outcome*-Variablen hat als UA.

In einem nächsten Schritt erfolgte die Berechnung von  $\chi^2$ -Tests und Kreuzproduktwahrscheinlichkeiten für die noch weiter differenzierten Subgruppen 1 und 3 bzw. 2 und 4. Der Vergleich der Gruppen 1 und 3 sollte dabei laut Hypothese ein ähnliches Ergebnis wie die bisherigen Berechnungen widerspiegeln. Hypothetischer Ansatz war hierbei, dass Gruppe 3 mit Hyperurikämie und überproportional erhöhter Harnsäure eine höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen würde im Vergleich zu Gruppe 1 mit normwertiger und nicht überproportional erhöhter Serumharnsäure. Zudem erfolgte der Vergleich der



Gruppen 2 und 4 mit jeweils nur einem Risikofaktor (Gruppe 2 mit Hyperurikämie  $\geq 6.8$  mg/dl und Gruppe 4 mit überproportional erhöhten Harnsäurewerten). Dies zielte auf die Frage ab, ob ein konstanter Schwellenwert (UA  $\geq 6.8$  mg/dl) oder ein GFR-adjustierter Schwellenwert (eUA < UA) häufiger mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Der  $\chi^2$ -Test der Gruppen 1 und 3 ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Gesamtmortalität bzw. Herzinsuffizienz bei NYHA > II und der Gruppenzugehörigkeit;  $\chi^2(1) = 31.44$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = 0.12 bzw.  $\chi^2(1) = 47.23$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = 0.15. Für den Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz bei NYHA  $\geq$  I bzw. kardiales Ereignis und Gruppenzugehörigkeit zeigte sich im  $\chi^2$ -Test ebenso jeweils ein signifikanter Zusammenhang;  $\chi^2(1) = 16.74$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = 0.09 bzw.  $\chi^2(1) = 7.27$ ,  $p = .007$ , Cramers' V = 0.06. In der nachfolgenden Abbildung 11 sind die Ergebnisse des  $\chi^2$ -Tests und die Häufigkeitsverteilung zur besseren Übersicht graphisch dargestellt.



**Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Outcome-Variablen in Gruppe 1 und 3**

Prozentuale Angabe der Auftretenshäufigkeiten der Outcome-Variablen in den Gruppen 1 und 3 (hellgrau = kein Auftreten, dunkelgrau = Auftreten). Angabe des p-Wertes aus dem  $\chi^2$ -Test im Gruppenvergleich für die jeweiligen Outcome-Variablen.

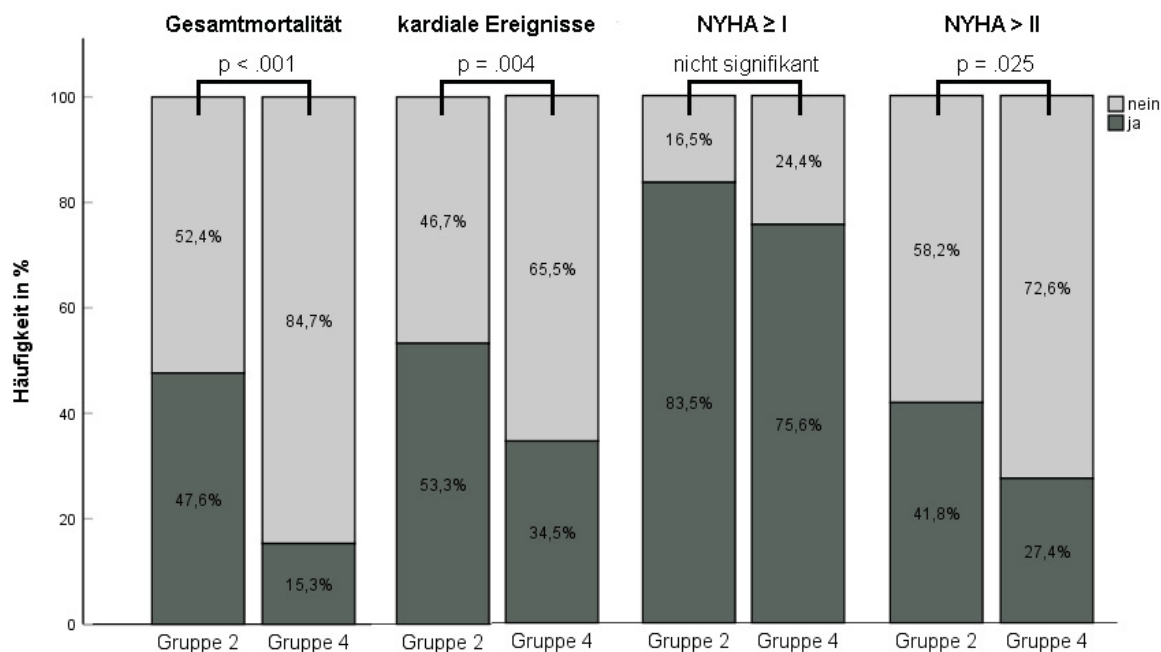
Basierend auf der *Odds Ratio* zeigten Patienten der Gruppe 3 ein 1.97-fach erhöhtes Risiko zu versterben bzw. ein 2.42-fach erhöhtes Risiko eine Herzinsuffizienz mit NYHA > II zu erwerben im Vergleich zu Patienten der Gruppe 1.

Zudem wiesen Patienten der Gruppe 3 eine 1.91-fach erhöhte Chance eine Herzinsuffizienz mit NYHA  $\geq$  I bzw. eine 1.39-fach erhöhte Chance ein kardiales Ereignis zu erwerben im Vergleich zu Patienten der Gruppe 1 auf. Eine detaillierte Ergebnissaufzählung der Quotenverhältnisse mit zugehörigem Konfidenzintervall findet sich in folgender Tabelle 18.

	<i>Odds Ratio</i>	95 % CI
NYHA > II	2.42	[1.87; 3.14]
Mortalität	1.97	[1.55; 2.51]
NYHA $\geq$ I	1.91	[1.40; 2.62]
kardiales Ereignis	1.39	[1.09; 1.77]

**Tabelle 18: Quotenverhältnis für Mortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz der Gruppe 3 im Vergleich zur Gruppe 1 mit dem jeweiligen 95 % Konfidenzintervall**

Der  $\chi^2$ -Test der Gruppen 2 und 4 ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardialem Ereignis bzw. Herzinsuffizienz bei NYHA > II und der Gruppenzugehörigkeit;  $\chi^2(1) = 8.16$ ,  $p = .004$ , Cramers' V = 0.19 bzw.  $\chi^2(1) = 5.05$ ,  $p = .025$ , Cramers' V = 0.15. Für den Zusammenhang zwischen Gesamtmortalität und Gruppenzugehörigkeit zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis im  $\chi^2$ -Test;  $\chi^2(1) = 32.46$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = 0.35. Für Herzinsuffizienz bei NYHA  $\geq$  I konnte kein signifikanter Zusammenhang zur Gruppenzugehörigkeit festgestellt werden;  $\chi^2(1) = 2.06$ ,  $p = .151$ , Cramers' V = 0.10. Abbildung 12 zeigt die graphische Darstellung der Zusammenhänge.



**Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Outcome-Variablen in Gruppe 2 und 4**

Prozentuale Angabe der Auftretenshäufigkeiten der Outcome-Variablen in den Gruppen 2 und 4 (hellgrau = kein Auftreten, dunkelgrau = Auftreten). Angabe des p-Wertes aus dem  $\chi^2$ -Test im Gruppenvergleich für die jeweiligen Outcome-Variablen.

Basierend auf der *Odds Ratio* konnte für NYHA > II, kardiales Ereignis und Mortalität ein protektiver Charakter für das Auftreten der Outcome-Variablen bei Gruppenzugehörigkeit zu Gruppe 4 im Vergleich zu Gruppe 2 gezeigt werden. Gruppe 4 hat im Vergleich zu Gruppe 2 eine 0.61-fach bzw. 0.53-fach erhöhte Chance eine Herzinsuffizienz mit NYHA Werten  $\geq$  I bzw. NYHA-Werten > II zu erwerben. Die Chance zu versterben war für Patienten der 4. Gruppe 0.2-fach höher als für Patienten der 2. Gruppe. Für die Outcome-Variable Herzinsuffizienz NYHA  $\geq$  I zeigte sich die *Odds Ratio* nicht signifikant. Die genaue Auflistung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 19.

Insgesamt zeigte sich für die Zugehörigkeit zu Gruppe 4 im Vergleich zu Gruppe 2 ein protektiver Charakter bezüglich des Auftretens der Outcome-Variablen (NYHA > II, kardiales Ereignis und Mortalität). Somit stellte sich das Unterschreiten des Schwellenwertes UA  $\geq$  6.8 mg/dl als günstiger bezüglich des Auftretens der oben genannten Outcome-Variablen dar als das Unterschreiten des Schwellenwertes eUA < UA.

	<i>Odds Ratio</i>	95 % CI
NYHA $\geq$ I	0.61	[0.31; 1.20]
NYHA > II	0.53	[0.30; 0.92]
kardiales Ereignis	0.46	[0.27; 0.79]
Mortalität	0.20	[0.11; 0.35]

**Tabelle 19: Quotenverhältnis für Mortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz der Gruppe 4 im Vergleich zur Gruppe 2 (Referenzgruppe) mit dem jeweiligen 95 % Konfidenzintervall**

### 3.9.2 Vergleich der Schwellenwerte mittels univariater binär logistischer Regression

Der dynamische und individualisierte Grenzwert zur Definition hyperurikämischer Stoffwechsellagen, der sich an dem Verhältnis von eUA zu UA orientiert, sollte in einem letzten Schritt gegen den statischen Schwellenwert von 6.8 mg/dl abgewogen werden. Hierzu wurden die Patienten mit eUA < UA mit den Patienten mit UA  $\geq$  6.8 mg/dl verglichen.

Es erfolgte die separate Berechnung univariater binär logistischer Regressionsanalysen für die *Outcome*-Variablen mit je eUA < UA und UA  $\geq$  6.8 mg/dl. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt. Es bestand bei Vorliegen von UA  $\geq$  6.8 mg/dl eine 2.25-fach erhöhte Chance zu versterben. Eine Zugehörigkeit zu der Risikogruppe eUA < UA erhöhte das Risiko um das 1.35-fache. In dem statischen Modell mit UA  $\geq$  6.8 mg/dl zeigte sich für alle *Outcome*-Variablen im Vergleich zum dynamischen Modell eine niedrigere -2LL und somit eine bessere Modellgüte.

<i>Outcome-Variable</i>	eUA < UA			UA $\geq$ 6.8 mg/dl		
	OR	CI	-2LL	OR	CI	- 2LL
Mortalität	1.35	[1.09; 1.67]	3025.81	2.25	[1.82; 2.78]	<b>2980.11</b>
NYHA > II	1.92	[1.53; 2.40]	2580.54	2.39	[1.90; 3.01]	<b>2558.58</b>
kardiale Ereignisse	1.09	[0.89; 1.34]	3336.44	1.45	[1.17; 1.80]	<b>3325.77</b>

**Tabelle 20: Univariater binär logistischer Regressionsanalyse der Modelle mit Prädiktor eUA < UA bzw. UA  $\geq$  6.8 mg/dl**

Unter Angabe der *Odds Ratio* mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert, sowie - 2LL.

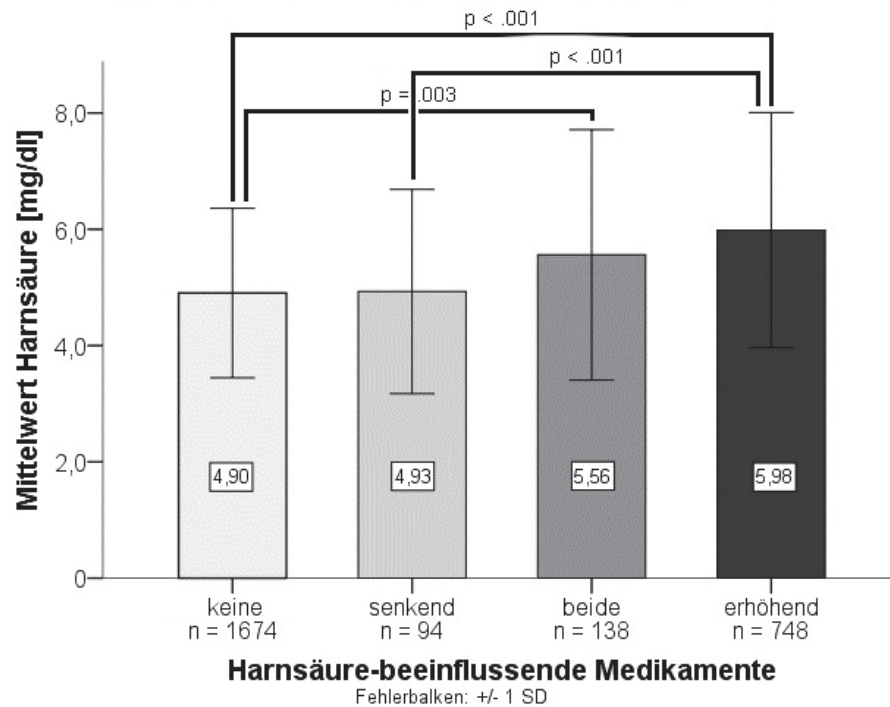
In der Subgruppe eUA < UA (n = 501) zeigte sich ein Harnsäuremittelwert von 7.61 mg/dl (SD  $\pm$  1.87) und in der Subgruppe UA  $\geq$  6.8 mg/dl (n = 449) lag dieser

bei 8.16 mg/dl (SD  $\pm$  1.54). Im T-Test zeigte sich eine signifikant niedrigere Harnsäure in der Gruppe eUA < UA;  $t(538.00) = -46.01, p < .001$ .

### 3.10 UA-relevante Medikation

1674 (63.1 %) Patienten wurden nicht mit o.g. Harnsäure-relevanten Medikamenten behandelt. Diese Subgruppe zeigte im arithmetischen Mittel einen Harnsäurewert von 4.90 (SD  $\pm$  1.46). Von den 980 Patienten mit relevanter Medikation nahmen 784 (28.2 %) Patienten potenziell UA-erhöhende Medikamente. Der Harnsäuremittelwert dieser Subgruppe lag bei 5.98 (SD  $\pm$  2.02). 94 (3.5 %) Patienten nahmen potenziell UA-senkende Medikamente und zeigten einen Harnsäuremittelwert von 4.93 (SD  $\pm$  1.76). 138 (5.2 %) der Patienten erhielten sowohl UA-erhöhende als auch UA-senkende Medikamente bei einem Harnsäuremittelwert von 5.56 (SD  $\pm$  2.16).

Es erfolgte die Testung auf signifikante Unterschiede der Harnsäuremittelwerte. In der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) zeigte sich ein signifikanter Effekt der Harnsäure-beeinflussenden Medikation auf die gemessene Serumharnsäure;  $F(3, 2650) = 73.52, p < .001$ . *Post hoc* Vergleiche auf einem korrigierten *alpha*-Niveau zeigten signifikant höhere Serumharnsäurewerte in der Subgruppe mit UA-erhöhender Medikation gegenüber der Gruppe mit UA-senkender ( $D = -1.06, p < .001$ ) und keiner interagierenden Medikation ( $D = 1.08, p < .001$ ). Patienten mit UA-senkender Medikation hatten nur im Vergleich zu Patienten mit UA-erhöhender Medikation einen signifikant niedrigeren Harnsäurewert;  $D = -1.06, p < .001$ . Die Voraussetzungen des Testaufbaus waren gegeben. Abbildung 13 zeigt die Mittelwerte der Harnsäure in Bezug auf die jeweilige Medikation.



**Abb. 13: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Harnsäure**

Darstellung in Bezug auf die jeweilige Medikation mit eingeblendetem Fehlerbalken ( $\pm 1$  SD). Signifikante Harnsäureunterschiede innerhalb der Gruppen mit zugehörigem p-Wert angegeben.

Bei Betrachtung des Balkendiagramms fiel auf, dass in der ANOVA nur ein signifikant differenter Harnsäuremittelwert zwischen der Gruppe mit UA-senkender/erhöhender und nicht-vorhandener Medikation nachgewiesen werden konnte. Der Nachweis eines signifikant abweichenden Harnsäuremittelwertes erstgenannter Subgruppe zur Subgruppe mit UA-senkender Medikation konnte hingegen trotz annähernd äquivalentem Harnsäuremittelwert rechnerisch nicht angenommen werden.

In der Gruppenaufteilung zeigte sich eine erhebliche Heterogenität der Gruppengrößen. Die Subgruppen mit UA-senkender Medikation und die Subgruppe mit UA-senkender/erhöhender Medikation zeigten sich zahlenmäßig stark unterrepräsentiert ( $n = 94$  bzw.  $n = 138$ ). Als Grund für die oben genannte Diskrepanz wurde dieses heterogene Verteilungsmuster angenommen.

Dieser Hypothese folgend wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit UA-senkender/erhöhender und UA-senkender Medikation angenommen.

Die zueinander signifikant unterschiedlichen Gruppen wurden in zwei Subgruppen zusammengefasst:

Gruppe 1 = keine UA-relevante Medikation + UA-senkende Medikation n = 1768

Gruppe 2 = UA-senkende/erhöhende Medikation + UA-erhöhende Medikation, n = 886

Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit der *Outcome*-Variablen und der Risikokonstellation eUA < UA untersucht. Hierfür wurden  $\chi^2$ -Tests und Kreuzproduktverhältnisse berechnet.

Resultierend aus den Berechnungen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu Gruppe 2 und dem Auftreten von Gesamtmortalität;  $\chi^2(1) = 127.27$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = .22. Ein ebensolcher signifikanter Zusammenhang konnte für NYHA  $\geq$  I bzw. NYHA > II festgestellt werden;  $\chi^2(1) = 59.36$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = .16 bzw.  $\chi^2(1) = 104.56$ ,  $p < .001$ , Cramers' V = .21. Für NYHA > II zeigte sich dabei mit einem höheren Cramers' V als Maß für die Stärke des Zusammenhangs, eine bedeutendere Korrelation. Der Anteil von Patienten mit kardialen Ereignissen war in der Gruppe 2 signifikant höher, bei allerdings minimalem Cramers' V;  $\chi^2(1) = 5.30$ ,  $p = .021$ , Cramers' V = .047.

Patienten der Gruppe 2 hatten im Vergleich zu Patienten der Gruppe 1 eine 2.76-fach erhöhte Chance zu versterben sowie eine 2.30-fach bzw. eine 2.69-fach erhöhte Chance eine Herzinsuffizienz mit NYHA  $\geq$  I bzw. mit NYHA > II aufzuweisen. Eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von kardialen Ereignissen in der Gruppe 2 lag mit einer 1.22-fach erhöhten Chance ebenfalls vor. Die ausführliche Auflistung der *Odds Ratio* mit jeweiligem Konfidenzintervall sind in Tabelle 21 aufgelistet.

	OR	95 % CI
Gesamtmortalität	2.76	[2.31; 3.30]
NYHA > II	2.69	[2.22; 3.27]
NYHA $\geq$ I	2.30	[1.86; 2.86]
kardiale Ereignisse	1.22	[1.03; 1.45]

**Tabelle 21: Quotenverhältnis für Mortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz im Vergleich der nach Medikation aufgeteilten Gruppen (Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1)**  
Angabe mit dem jeweiligen 95 % Konfidenzintervall.

Für die Auftretenswahrscheinlichkeit der Risikokonstellation eUA < UA ergab der  $\chi^2$ -Test einen signifikanten Zusammenhang zu Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1;

$\chi^2(1) = 103.56$ ,  $p < .001$ , Cramers'  $V = .20$ . Bei Zugehörigkeit zu Gruppe 2 konnte eine 2.74-fach erhöhte Chance des Vorliegens der Risikokonstellation eUA < UA aufgezeigt werden; OR 2.74 [95 % CI: 2.25; 3.34].



## 4 Diskussion

Die Ergebnisse von Bollée et al. zeigen, dass Patienten mit genetisch bedingter Hyperurikämie deutlich höhere Harnsäurewerte aufweisen als Patienten ohne UMOD-Mutationen (46). Die, auf Grundlage der Ergebnisse von Bollée et al., entwickelte eUA-Formel zur Detektion genetisch bedingter Hyperurikämien wurde in dieser Arbeit erstmalig an einer großen Patientenkohorte angewendet. Ziel der Anwendung war zunächst die Beurteilung des neu entstandenen eUA-Wertes in Bezug auf die Auftretenshäufigkeit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Aufgrund der steigenden Prävalenz von Hyperurikämie und laut aktueller Studienlage damit assoziierten kardiovaskulären Risiken bei gleichzeitig vorliegender hoher Prävalenz kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität (61, 62), handelt es sich um ein Themengebiet von besonderem Interesse und hoher klinischer Relevanz.

### 4.1 Überproportional erhöhte Harnsäurewerte als kardiovaskulärer Risikofaktor

Abgesehen von einer Betrachtung des neu berechneten eUA-Wertes ohne Schwellenwertdefinition als metrische Variable, sollte der eUA-Wert zunächst als Verhältniswert betrachtet werden. Hierbei stand die Fragestellung im Mittelpunkt, inwieweit die als  $eUA < UA$  definierte Risikokonstellation mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert ist.

In separaten  $\chi^2$ -Tests und Kreuzproduktverhältnissen konnte ein überproportional erhöhter Harnsäurewert als kardiovaskulärer Risikofaktor bestätigt werden. Im direkten Vergleich der Risikogruppe ( $eUA < UA$ ) gegen die Kontrollgruppe ( $eUA > UA$ ) ließ sich die initial aufgestellte Hypothese bestätigen, dass überproportional erhöhte Harnsäurewerte mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz sowie einer höheren Gesamtmortalität assoziiert sind. Hierbei zeigte sich in der Risikogruppe nicht nur ein häufigeres Vorliegen von Herzinsuffizienz unter Einschluss aller NYHA-Gruppen ( $NYHA \geq I$ ), sondern auch bei strenger gefasster Fragestellung ( $NYHA > II$ ) mit noch eindeutigerem Ergebnis. Dies deckt sich mit vorliegenden Beobachtungen, welche

signifikant höhere Harnsäurewerte in den höheren NYHA-Klassen III und IV feststellen konnten (63). Für kardiale Ereignisse ließ sich dieser Zusammenhang an den vorliegenden Daten nicht abbilden. Als mögliche Ursache hierfür ist die geringe Differenzierung zwischen den einzelnen kardialen Ereignissen zu diskutieren. Analog zur Herzinsuffizienz, welche definiert in der NYHA-Klassifikation dokumentiert wurde und in den höheren Kategorien (NYHA > II) ein deutlicheres Ergebnis aufzeigte, könnte auch bezüglich der kardialen Ereignisse eine derartige Korrelation vermutet werden. Die in dieser Arbeit aufgezeigte signifikant höhere Auftretenswahrscheinlichkeit einer schweren Herzinsuffizienz bei Zugehörigkeit zur Risikogruppe lässt vermuten, dass bei genauerer Differenzierung und Staffelung der Schweregrade der kardialen Ereignisse ebenso ein Zusammenhang abzubilden wäre. So zeigte sich beispielsweise in einer Beobachtungsstudie junger Patienten (Alter 18 - 35 Jahre) bei Nichtrauchern eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten Harnsäurewerten und dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, wobei diese als Vorliegen einer Koronararterienstenose > 50 % definiert wurde oder bei Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt als vorliegend angenommen wurde (25). Ähnliche Ergebnisse zeigten Auswertungen der *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study* (CARDIA), wobei hier zudem eine Verstärkung der Assoziation mit steigendem Alter vermutet wurde (64). Dies spricht ebenfalls dafür, dass bei differenzierter Beurteilung der kardialen Ereignisse eine Assoziation mit überproportional-erhöhten Harnsäurewerten in der hier vorliegenden älteren Studienpopulation (Altersdurchschnitt im Mittelwert 64.71 Jahren (SD ± 9.21)) nicht auszuschließen ist, auch wenn diese in den hier vorliegenden Analysen nicht abgebildet werden konnte. Eine, wie soeben aufgeführt, differenziertere Überprüfung dieser Hypothese ist anhand des vorliegenden Datenkollektivs nur schwer möglich, da es hierbei einer manuellen Überarbeitung der Definition der einzelnen nicht-systematisch definierten und anamnestisch erfassten kardialen Ereignisse bedürfte.

Bei gesonderter Betrachtung des zugrundeliegenden Laborwertes eUA in der Risikogruppe (eUA < UA) im Vergleich zur Kontrollgruppe (eUA > UA) zeigte sich in beiden Subgruppen ein nahezu identischer Wert ohne signifikanten Unterschied. Der mittlere UA-Wert stellte sich in der Risikogruppe mit 7.61 mg/dl (mittlerer UA-Wert Kontrollgruppe 4.69 mg/dl) als signifikant höher dar. Damit zeigte sich in der

Risikogruppe im Durchschnitt ein Harnsäurewert, welcher der Definition der Hyperurikämie als  $UA \geq 6.8$  mg/dl entspricht, wohingegen in der Kontrollgruppe im arithmetischen Mittel eine normwertige Serumharnsäurekonzentration vorlag. Hiermit bestätigte sich unabhängig von dem Verhältnis von eUA zu UA die wissenschaftlich etablierte Annahme von Hyperurikämie als kardiovaskulärem Risikofaktor (23, 65-67). Das häufigere Auftreten der *Outcome*-Variablen in der Risikogruppe ist folglich mit der zugrundeliegenden, höheren Harnsäure assoziiert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Bollée et al., welche einen höheren mittleren Harnsäurespiegel in UMOD-Patienten zeigten (46) und unterstützt die Hypothese mittels eUA-Formel genetisch bedingte Hyperurikämien detektieren zu können.

In der Subgruppe  $eUA < UA$  ließ sich neben den signifikant höheren Harnsäurewerten eine signifikant niedrigere GFR aufzeigen. In einer historischen Kohortenstudie von Neri et al. zeigte sich eine unabhängige Korrelation zwischen Harnsäure und kardiovaskulärem Risiko, wobei dieser Zusammenhang bei Patienten mit niedriger GFR als stärker beschrieben wurde (68). An anderer Stelle wurde wiederum kein Einfluss der GFR auf den Zusammenhang von Harnsäure und kardiovaskulärem Risiko gefunden (69). Mit Blick auf die wechselseitig einflussnehmende Korrelation von Harnsäure und GFR ergibt sich ein Erklärungsansatz. Es lässt sich ableiten, dass die überproportional erhöhte Harnsäure häufig mit hyperurikämischen Harnsäurewerten einhergeht, da sie rechnerisch der GFR angepasst ist und eine erniedrigte GFR mit erhöhten Harnsäurewerten einhergeht bzw. erhöhte Harnsäurewerte die Nierenfunktion beeinträchtigen (37, 70).

## **4.2 eUA ohne Schwellenwertdefinition als kardiovaskulärer Risikofaktor**

Es zeigte sich in den univariaten Regressionsanalysen mit UA und eUA als Prädiktoren stets ein besseres Passen des eUA-Modells. Dies konnte sowohl für das kategoriale, Quartilen-basierte eUA-Modell, als auch für das metrische eUA-Modell nachgewiesen werden. Für die Quartilen-basierten univariaten Modelle zeigt sich der größte Unterschied zwischen der Varianzaufklärung im Modell zur

Vorhersage der Gesamtmortalität (UA-Modell 2.2 %, eUA-Modell 8.8 %). Für Herzinsuffizienz liegt hier die geringste Differenz der Modelle vor. Hierbei ist aufgrund der Aufteilung in Quartilen und der daraus resultierenden Vergleiche der Extremwerte (Referenzquartil gegen 4. Quartil) eine Intensivierung der vorhergesagten Prädiktionskraft zu erwarten.

In der nachfolgend angeschlossenen Berechnung der univariaten Regressionsanalysen unter Verwendung der metrisch skalierten Variablen UA und eUA konnte allerdings auch ohne diesen intensivierenden Effekt eine Überlegenheit der eUA-Variable dargestellt werden. In der Interpretation der *Odds Ratio* (als Ergebniswert von logistischen Regressionsanalysen) wird bei metrischen Prädiktorvariablen stets von einer Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit der *Outcome*-Variable um das x-fache bei Erhöhung der Prädiktorvariable um eine Einheit ausgegangen (58). Bei den hier vorliegenden Variablen mit der gleichen zugrundeliegenden Maßeinheit ist damit ein direkter Vergleich möglich. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen somit, dass der neue eUA-Wert in der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse besser geeignet ist für die Vorhersage des Auftretens kardialer Ereignisse und Gesamtmortalität und gleichwertig zur Vorhersage des Auftretens einer Herzinsuffizienz mit NYHA > II. Zudem zeigte das metrische eUA-Modell stets eine bessere Varianzaufklärung und Modellgüte. Somit kann das Auftreten aller *Outcome*-Variablen mittels des eUA-Wertes besser vorhergesagt werden.

Die Berechnungen der univariaten Regressionsmodelle für etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren als Prädiktoren zeigte dabei eine ähnlich gute Prädiktionskraft der eUA bzw. UA im Vergleich zu den sonstigen etablierten Prädiktoren. Dies deckt sich mit der aktuellen Forschungslage zur Position von Harnsäure als kardiovaskulärem Risikofaktor (64, 65, 71).

In der univariaten Regressionsanalyse zeigte die unabhängige Variable Alter sehr niedrige Effekte auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der *Outcome*-Variablen. Bei Betrachtung der Patientenkohorte zeigte sich ein hohes Durchschnittsalter (Mittelwert 64.71 Jahren, SD  $\pm$  9.21). Nimmt man an, dass mit steigendem Alter die Inzidenz der *Outcome*-Variablen ansteigt, ist bei einem bereits vorliegenden relativ hohem Durchschnittsalter von einem häufigeren Vorkommen der *Outcome*-Variabel auszugehen. Weiterhin wird eine Abflachung der Steigungskurve der Inzidenzrate

ab dem Erreichen eines gewissen Alters angenommen. Eine Analyse der *Rotterdam Study* zeigte beispielsweise für Herzinsuffizienz eine mit dem Alter deutlich steigende Inzidenzrate, wobei hier nur Patienten  $\geq 55$  Jahre inkludiert wurden (72). Eine Abflachung der steigenden Inzidenzrate findet sich hier in den sehr hohen Altersklassen ab 85 Jahre (72). Somit könnte der unerwartet niedrige Effekt des Alters auf die Vorhersagbarkeit der *Outcome*-Variablen gegebenenfalls auf die angenommene Abflachung der Steigerung der Inzidenzrate im hohen Alter zurückgeführt werden.

Das relativ hohe Durchschnittsalter der Studienpopulation stellt gegebenenfalls auch einen Störfaktor bzw. einen verstärkenden Faktor dar, da mit höherem Alter häufig höhere Harnsäurewerte assoziiert sind (17, 69). Allerdings konnte diese Korrelation von Alter und Harnsäure teils nur geschlechtsspezifisch für Frauen gezeigt werden (65). Wenn in diesem Kontext zudem die im Alter abnehmende GFR berücksichtigt wird (73), zeigte sich ein weiterer Vorteil der eUA zur Vorhersage der *Outcome*-Variablen, da durch Anwendung der eUA-Formel die GFR und indirekt über die GFR auch das Alter in die Prädiktorvariable inkludiert ist.

In vielen bereits aufgeführten epidemiologischen Studien zum Thema Harnsäure als kardiovaskulärer Risikofaktor wird die Adjustierung der Modelle für die Nierenfunktion (GFR) hervorgehoben. In den adjustierten Modellen der Regressionsanalyse wurde aufgrund der Inklusionskriterien ( $OR > 1.10$  in der univariaten Regression) die GFR nicht in die multivariaten Modelle inkludiert. In einer Studie mit Auswertung von Daten aus dem *Norwegian Heart Register* zeigte sich die Harnsäure beispielsweise im höchsten Quartil als unabhängiger Prädiktor für Gesamtmortalität bei herzinsuffizienten Frauen, ohne Einfluss der Nierenfunktion (69). Insgesamt liegt zusammenfassend eine heterogene Studienlage bezüglich des Einflusses der GFR vor. Aufgrund der mathematischen Grundlagen der Berechnung der eUA-Formel, ist die Information der GFR bereits in dem errechneten eUA-Wert erhalten. Eine Adjustierung liegt dementsprechend bereits vor. Im UA-Modell ist die Nierenfunktion hingegen nicht beachtet. Um eine Vergleichbarkeit der Modellgüte zu gewährleisten erfolgte die Berechnung der multivariaten Modelle mit - bis auf die Zielprädiktoren UA und eUA - identischer Prädiktoren-Konstellation. Aufgrund der Tatsache, dass in vielen epidemiologischen Studien Harnsäure auch nach Adjustierung für die GFR einen signifikanten

Prädiktionscharakter für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigte und sich hier in der vorangegangenen univariaten Regressionsanalyse nicht als starker Prädiktor herauskristallisierte, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse auch ohne Adjustierung für die GFR ihre Aussagekraft beibehalten. Auch nach Adjustierung für UA-relevante Medikation, Nikotinabusus, HbA1c, Adipositas und Geschlecht zeigte sich ein signifikantes Ergebnis mit besserer Prädiktionskraft des neuen eUA-Wertes für das Auftreten der *Outcome*-Variablen im Vergleich zu dem gemessenen UA-Wert.

In den univariaten Regressionsanalysen mit Adipositas als Prädiktor, zeigte sich ein zunächst paradox anmutender protektiver Effekt von Adipositas hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit der *Outcome*-Variablen Gesamtmortalität und kardiale Ereignisse. Bei hohem durchschnittlichem Lebensalter der LURIC-Studienpopulation und hoher Erkrankungsrate, kann hierfür eine potenzielle Erklärung aus dem Phänomen des sogenannten „*obesity paradox*“ abgeleitet werden. Das „*obesity paradox*“ beschreibt dabei einen Überlebensvorteil schwer erkrankter adipöser Patienten, welcher in mehreren Studien aufgezeigt werden konnte (74, 75). Eine andere Metaanalyse konnte für Patienten mit Typ II Diabetes eine „*U-shaped*“ Assoziation zwischen Adipositas und Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulärer Mortalität aufzeigen (76), sodass sich auch hier eine Parallele ergibt.

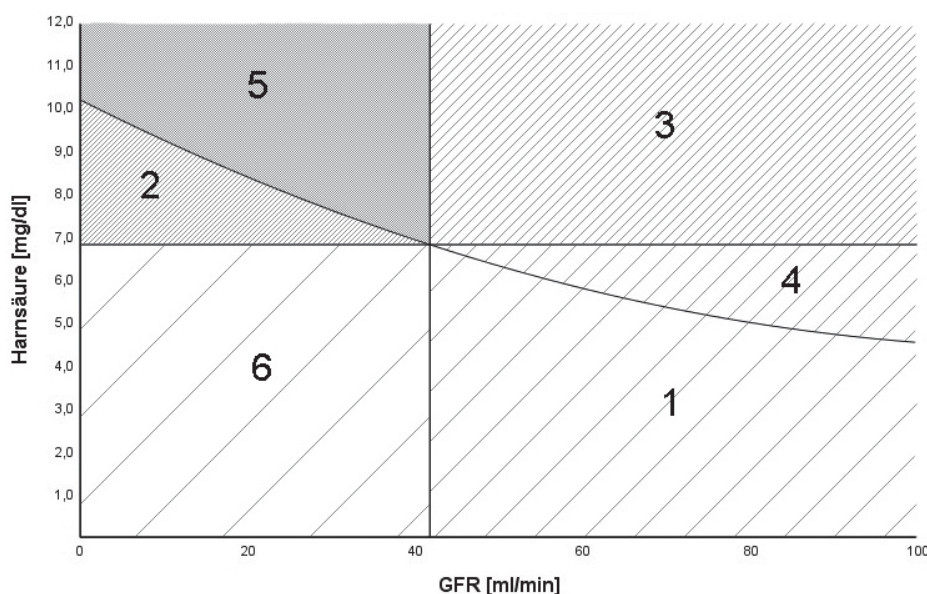
Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen deutlichen Vorteil der GFR-adjustierten Harnsäure gegenüber der gemessenen Harnsäure in Bezug auf die Risikovorhersage kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Mit dem neu-berechnetem Laborwert entsteht ein zusätzliches diagnostisches Mittel, welches dabei helfen kann, Risikopatienten besser zu detektieren. Eine der Nierenfunktion proportionale Harnsäuresteigerung kann neu bewertet werden und beispielsweise in der pharmakologischen Konsequenz einer weniger aggressiven Therapie zugeführt werden bzw. bei überproportionaler Erhöhung konsequenter therapiert werden.

### 4.3 Vergleich dynamische gegen statische Grenzwerte

Neben den jeweiligen metrischen Prädiktoren UA und eUA sollte in einem weiteren Schritt die dichotome Ausprägung eines Schwellenwertes für die Beurteilung eines kardiovaskulären Risikos bemessen werden. Die  $\chi^2$ -Tests im Rahmen des Gruppenvergleiches der Gruppe 1 (UA < 6.8 mg/dl und < eUA) und Gruppe 3 (UA  $\geq$  6.8 mg/dl und > eUA) bestätigte Harnsäure als Risikofaktor der hier definierten *Outcome*-Variablen. Die Hypothese, dass die überproportionale Harnsäureerhöhung gegenüber der fest definierten Hyperurikämie einen höheren Stellenwert in der Bewertung des kardiovaskulären Risikos besitzt, konnte nicht bestätigt werden. So war dieser Annahme entsprechend die Hypothese aufgestellt worden, dass Patienten der Gruppe 4 (UA < 6.8 mg/dl und > eUA) im Vergleich zu Patienten der als UA  $\geq$  6.8 mg/dl und < eUA definierten 2. Gruppe, eine geringere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen. Dies konnte nicht bestätigt werden. Bestätigt wurde dies ebenso durch die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse mit den Prädiktoren eines Schwellenwert-fixierten Hyperurikämie-Modells (UA  $\geq$  6.8 mg/dl) und eines dynamischen Nierenfunktions-abhängigen Hyperurikämie-Modells (eUA < UA). Auch hier erwies sich das fest definierte Modell mit UA  $\geq$  6.8 mg/dl als besseres Modell zur Vorhersage der *Outcome*-Variablen. Dabei lag der Harnsäure-Mittelwert in der Gruppe eUA < UA signifikant niedriger als in der Gruppe UA  $\geq$  6.8 mg/dl.

Auf Grundlage der aktuellen Berechnungen ist die berechnete eUA der gemessenen UA bezüglich der Vorhersage der *Outcome*-Variablen überlegen, eine neue Schwellenwertdefinition ließ sich aber nicht als überlegen darstellen. Die neue dynamische Definition eines relativen Grenzwertes für Hyperurikämie ohne Beachtung des absoluten Harnsäurewertes ist dem statischen Modell gegenüber nicht überlegen. Diesbezüglich ist die Überlegung anzustellen, inwiefern bei Patienten mit bereits definierter Hyperurikämie (UA  $\geq$  6.8 mg/dl) durch Hinzunahme des Verhältniswertes eUA < UA ein Mehrwert erlangt werden kann. Hierbei könnte eine Subanalyse der Gruppe UA  $\geq$  6.8 mg/dl erfolgen unter Hinzunahme des Verhältnisses von eUA zu UA mit der Annahme, dass bei gegebener Hyperurikämie eine überproportional erhöhte Harnsäure mit einem höheren Risiko für das Auftreten der *Outcome*-Variablen assoziiert ist.

Eine andere Überlegung diesbezüglich bezieht sich auf die Bedeutung der GFR. Ursächlich für die Unterlegenheit des neu-definierten Schwellenwertes kann (im ersten Versuchsaufbau der  $\chi^2$ -Test basierten Gruppenvergleiche der Gruppe 2 und 4) die Nichtbeachtung bzw. die nicht ausreichende Gewichtung (im zweiten Versuchsaufbau der univariaten logistischen Regressionsanalysen) des Einflusses der eingeschränkten Nierenfunktion sein. Demzufolge kann vermutet werden, dass durch den überwiegenden negativen Einfluss der Niereninsuffizienz auf das *Outcome* der Harnsäure-assozierte Effekt verschleiert wurde. Diese Hypothese deckt sich auch mit Ergebnissen einer Studie von Neri et al., in welcher gezeigt werden konnte, dass die Assoziation von Harnsäure und kardiovaskulärer Morbidität bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz stärker war als bei Patienten mit mittlerer bzw. leichter Niereninsuffizienz (68). Auch wenn in den vorangegangenen Untersuchungen die Nierenfunktion aufgrund der Inklusionskriterien nicht in die multivariaten Regressionsanalysen einbezogen wurde, scheint im direkten Gruppenvergleich die GFR als Störfaktor eine Rolle zu spielen. Zur Verifizierung dieses Lösungsansatzes kann erwogen werden die zuvor definierten vier Gruppen weiter zu differenzieren. Es entstehen dabei unter Beachtung der GFR sechs Gruppen.



**Abb. 14: Korrelation der Harnsäurewerte mit der GFR**

Horizontale Linie zeigt den Schwellenwert der Hyperurikämie bei 6.8 mg/dl an. Die andere Linie entspricht dem Kurvenfit (Formel:  $a \cdot x^2 + b \cdot x + c$ ). Die vertikale Linie beschreibt die Differenzierung nach der GFR. Somit weitere Differenzierung der Gruppen 1 - 4 unter Beachtung der Nierenfunktion (GFR) in Gruppen 1 - 6.



Aufgrund der zahlenmäßig sehr ungleich gewichteten Gruppen konnte eine statistische Berechnung anhand der hier vorliegenden Patientenkohorte nicht erfolgen. Dies könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen an günstiger strukturierten Patientenkohorten sein.

## **4.4 Methoden**

### **4.4.1 Messwerte**

Die Serumharnsäure und die daraus berechnete GFR-adjustierte Serumharnsäure beruhen auf einmaligen Messungen anhand einer Blutprobe, wodurch weder periodische Schwankungen durch Verwendung eines gemittelten Wertes aus repetitiver Messung, noch longitudinale Veränderungen der Werte berücksichtigt wurden. Sonoda et al. schätzten beispielsweise die Verwendung longitudinal-erhobener Änderungen der Harnsäurewerte (jährlicher Anstieg der Harnsäure) als besseren Prädiktor für Niereninsuffizienz (neuaufgetreten, GFR < 60 ml/min) im Vergleich zu einem Einzelwert ein (OR 2.59, CI 95 %: 1.91; 3.51 bzw. OR 1.15, CI 95 %: 1.06; 1.25) (36). Wie in der zuvor zitierten Studie dargelegt, könnte durch Verwendung repetitiver Harnsäuremessungen eine genauere Datengrundlage geschaffen werden.

### **4.4.2 Umgang mit UA-relevanter Medikation**

In der Kohorte mit UA-senkender/-erhöhender Medikation und in der Kohorte mit UA-erhöhender Medikation zeigte sich ein signifikant höherer Harnsäuremittelwert im Vergleich zu der Kohorte ohne UA-relevante Medikation bzw. mit UA-senkender Medikation. Es konnte aufgrund nicht vorhandener Vergleichsdaten der Harnsäurewerte vor und nach Einnahme von UA-relevanter Medikation die tatsächliche Wirkung der Medikamente auf den Harnsäurespiegel nicht bestimmt werden. Vor allem die Gruppe von Patienten mit in beide Richtungen beeinflussender Medikation muss demzufolge kritisch betrachtet werden, da eine Interaktion der Medikamente nicht abgeschätzt werden kann. Allerdings kann vermutet werden, dass Urikosurika oder Urikostatika mit Primäreffekt auf die Harnsäureausscheidung bzw. -produktion einen größeren relativen Effekt auf die Höhe der Harnsäurewerte haben, als Medikamente mit anders gewichtetem

Primäreffekt und lediglich kollateralem Einfluss auf die Harnsäure, wie beispielsweise Diuretika. Ein Ausschluss von Patienten mit Harnsäure-interagierender Medikation hätte eine Reduktion des Patientenkollektivs um etwa  $\frac{1}{3}$  des Gesamtkollektivs zur Folge gehabt. Aufgrund des weder quantitativ noch qualitativ bestimmbaren Effektes der Medikamente, erfolgte in der vorliegenden Arbeit zunächst keine Exklusion betroffener Patienten.

Da sich in den univariaten Regressionsanalysen UA-beeinflussende Medikation als relevanter Prädiktor für die *Outcome*-Variablen darstellte, wurde in der multivariaten Regressionsanalyse für UA-relevante Medikation adjustiert. Auch nach Adjustieren für UA-relevante Medikation zeigten sich signifikante Ergebnisse der Regressionsanalysen.

In einer weiteren Analyse zeigte sich für die Subgruppen UA-senkende/erhöhende und UA-erhöhende Medikation ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten der *Outcome*-Variablen bzw. für die Zugehörigkeit zur Risikokonstellation  $eUA < UA$ . Unter Beachtung des aufgezeigten signifikant höheren UA-Wertes in diesen Gruppen, deckt sich dies mit den Erkenntnissen von Harnsäure als kardiovaskulärem Risikofaktor, erlaubt jedoch keine Rückschlüsse über eine Kausalität dieses Zusammenhangs. Erklärungsansätze lassen sich eventuell auch aus Multimorbidität und damit assoziierter Polypharmakotherapie ableiten.

#### **4.4.3 Geschlechtsspezifische Analyse der Harnsäurewerte**

In den Daten der LURIC-Kohorte zeigte sich ein niedrigerer Mittelwert der Harnsäure für Frauen im Vergleich zu Männern bei nicht signifikant abweichendem Altersmittelwert der beiden Subgruppen. Auch für die GFR-adjustierte Harnsäure zeigte sich ein niedrigerer Mittelwert für Frauen im Vergleich zu Männern, obwohl die Formel zur Berechnung der GFR-adjustierten Harnsäure eine Berücksichtigung des Geschlechts beinhaltet. Dies ist indirekt durch die Inklusion der GFR (berechnet nach der CKD-EPI Formel), in welcher das Geschlecht berücksichtigt ist und direkt durch geschlechtsspezifisch angepasste Variablen in der eUA-Formel abgebildet. Da trotz Berücksichtigung des Geschlechts in der Berechnung der GFR-adjustierten Harnsäure ein unterschiedlicher Mittelwert für Männer und Frauen vorliegt, lässt sich vermuten, dass die inkludierten geschlechtsspezifischen Variablen in ihrer

Gewichtung nicht ausreichend differenzieren. Dies würde auch für eUA als metrischen Schwellenwert bedeuten, dass geschlechtsspezifisch festgelegte Grenzwerte eine genauer differenzierte Definition von Hyperurikämie ermöglichen würden. Eine geschlechtsspezifische Auswertung der Daten ist unter diesem Aspekt im Verlauf zu erwägen.

#### **4.5 Harnsäuresenkung zur kardiovaskulären Risikoreduktion**

Mit der eUA-Formel können besonders kardiovaskulär risikobelastete Patienten detektiert werden. Dadurch wird ein weiterer Aspekt zu der Wirkungs-Nebenwirkungs-Abwägung einer pharmakologischen Senkung der Harnsäure als Präventionsmaßnahme addiert. Die Entscheidungsfindung bezüglich einer pharmakologisch-basierten Therapie zur Prävention wird so um einen relevanten Aspekt erweitert. Es sollte erwogen werden im Rahmen einer adäquat randomisierten prospektiven Kohortenstudie zu untersuchen, inwieweit eine Harnsäuresenkung unter den individualisierten GFR-adjustierten Normwert eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt im Vergleich zu einem Senken der Harnsäure unter den bisher in den Leitlinien empfohlenen nicht-dynamischen Schwellenwert von 6,0 mg/dl (38). Dies ist vor allem unter dem Gesichtspunkt der kontrovers diskutierten positiven Effekte der Hyperurikämie bzw. der Bedeutung von hypourikämien Stoffwechsellagen als ebenso zu diskutierendem kardiovaskulärem Risikofaktor von Bedeutung. In mehreren epidemiologischen Studien konnte ein positiver Effekt der Harnsäuresenkung auf das Überleben bei kardiovaskulär erkrankten Patienten gezeigt werden (32, 77). Feig et al. konnten beispielsweise in einer Interventionsstudie eine Senkung des Blutdrucks nach einmonatiger Allopurinol-Therapie zeigen, wobei bereits niedrigere Dosierungen als im Rahmen gängiger Therapien signifikante Effekte zeigen (78). Andere Studien legen dar, dass eine zu massive Senkung der Harnsäure auch potenziell negative Auswirkungen haben können. Eine „U-shaped“ Assoziation der Serumharnsäure mit kardiovaskulärer Mortalität sowie Gesamtmortalität zeigte sich in den Studienergebnissen von Cho et al. (66). So konnten in der Kohortenstudie signifikant erhöhte *Outcomes* für die niedrigsten sowie die höchsten Harnsäurekategorien im Vergleich zu geschlechtsspezifischen Normwerten dargestellt werden (66). Dies deckt sich mit den bereits in der Einleitung

aufgeführten Ergebnissen von Srivastava et al. (24). Ergänzend sei hierbei erwähnt, dass beispielsweise im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen erhöhte Harnsäurelevel als potentiell protektiv für die Progression bzw. Entstehung von beispielsweise Morbus Parkinson (79) und Morbus Alzheimer (80) diskutiert werden.

Die Definition von Harnsäurezielwerten unter harnsäuresenkender Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist somit mehreren Kriterien unterlegen. Inwieweit hierbei individualisierte Harnsäurezielwerte einen signifikanten Vorteil darstellen können erfordert weitere gezielte Untersuchungen.

#### **4.6 Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass mittels Berechnung der eUA Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erfolgreich detektiert werden können. Die eUA zeigte sich dabei der UA in der Güte der Vorhersage überlegen. Es kann besonders hervorgehoben werden, dass der Vorteil des Informationsgewinns durch Verwendung der eUA-Formel keineswegs durch die Notwendigkeit einer invasiveren Diagnostik geschmälert wird, da die Formel als weiteren individuellen Messwert ausschließlich die GFR einschließt und diese im klinischen Alltag meist bereits im Rahmen routinemäßiger Blutuntersuchungen erhoben wird.

Aufgrund des heterogenen Phänotyps von UMOD-Mutationsträgern ist das Erkennen dieser Patienten kompliziert. So mangelt es beispielsweise im klinischen Alltag an der Möglichkeit mittels eines Screeningverfahrens ein Risikokollektiv zu detektieren. Die neuen Erkenntnisse über den Zusammenhang der überproportional erhöhten Harnsäure bei Merkmalsträgern von UMOD-Mutationen von Bollée et al. (46) könnten in Zukunft als Diagnosemittel genutzt werden. Die entwickelte eUA-Formel könnte dabei das klinische Screening-Werkzeug darstellen, um solche Patienten zu detektieren. Inwieweit bei Vorliegen einer überproportional erhöhten Harnsäure ( $eUA < UA$ ) tatsächlich eine genetische Ursache der Hyperurikämie vorliegt, erfordert zuvor weitere Untersuchungen.

Die Anwendung der Formel ergab, dass etwa 20 % der LURIC-Kohorte der Risikogruppe  $eUA < UA$  zugehören. Beruhend auf einer hohen Sensitivität der

Formel könnte ein Risiko-Patientenkollektiv durch Anwendung der eUA-Formel bereits stark eingegrenzt werden. Ausgehend von diesem Risikokollektiv ist als nächster Schritt die genetische Analyse der Patienten anzuschließen.

Es empfiehlt sich zunächst die genetische Analyse ausgewählter Patienten im Hinblick auf Harnsäure-relevante Mutationen. Bollée et al. haben im Hinblick auf ihre Ergebnisse für den klinischen Alltag die Empfehlung ausgesprochen alle Patienten mit TIN und assoziiertem Harnsäurewert  $> 75$ . Perzentile der GFR-assozierten Harnsäurewerte und/ oder mit einer positiven Familienanamnese für Gicht oder Nierenerkrankungen auf UMOD-Mutationen zu screenen (46).

Dieser Empfehlung folgend und auf Grundlage der mittels eUA-Formel entstandenen Möglichkeiten kann folgendes Vorgehen diskutiert werden: Durch Anwendung der eUA-Formel werden Patienten mit mutmaßlich höherem Risiko für eine genetisch bedingte Hyperurikämie definiert. Verglichen werden sollen nun Patienten mit negativer Differenz zwischen eUA und UA als Repräsentanten der Risikogruppe und Patienten mit positiver Differenz zwischen eUA und UA als Repräsentanten einer als Kontrollgruppe definierten Kohorte mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hyperurikämie-bedingenden Mutation.

Eine Beachtung der Medikation sollte in diesem Zusammenhang nochmals diskutiert und in der Patientenauswahl eventuell berücksichtigt werden. Um potenzielle Verzerrungen der Harnsäurewerte durch interagierende Medikation zu vermeiden, kann bei Unklarheiten bezüglich der tatsächlichen Beeinflussung der vermuteten Medikamente ein grundsätzlicher Ausschluss von Patienten mit Einnahme von Medikamenten mit Harnsäure-beeinflussendem Potential erwogen werden.

Um in der genetischen Analyse erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von eUA und UA und dem Auftreten genetisch bedingter Hyperurikämien zu erhalten, ist initial die Auswahl von Patienten mit der größten Differenz zwischen eUA und UA zu erwägen. Bei ersten Hypothese-unterstützenden Ergebnissen sollte eine weniger selektive Patientenauswahl für eine erneute genetische Analyse erfolgen. Dies würde beispielsweise einer randomisierten Auswahl von zu analysierenden Individuen aus den Subgruppen

---

entsprechen. Zudem sollten, um mögliche Verzerrungen im Rahmen von Gruppenvergleichen zu verhindern, gleichgroße Subgruppen analysiert werden.

Neben eUA als anzunehmendem Hinweis auf eine genetisch bedingte Hyperurikämie, gibt es weitere Faktoren, die für eine hereditäre Genese sprechen. So ist beispielsweise eine Harnsäureausscheidung bis 800 mg (468 mmol) unter normaler Kost bei bekannter Hyperurikämie hinweisend auf eine Störung der tubulären Harnsäureresorption und damit auf eine genetische Ursache der Hyperurikämie (1). Die Analyse von 39 Familienmitgliedern einer polnischen Familie zeigte die Assoziation von bilateralen nicht arteriosklerotisch-bedingten Nierenarterienstenosen mit einer Uromodulin P236R-Mutation und somit mit einer genetisch bedingten Hyperurikämie (81). Ebensolche Aspekte könnten als zusätzliche Selektionskriterien in Betracht gezogen werden. Ziel ist schlussendlich die Etablierung eines Scores zur Einschätzung des Risikos einer genetisch bedingten Hyperurikämie und somit zur Einschätzung ob ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt. Im klinischen Alltag können dann Konsequenzen für die Präventionsmedizin abgeleitet werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Thomas, L., *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 2012, Frankfurt/Main: TH-Books-Verlagsgesellschaft.
2. Neogi, T., *Clinical practice. Gout*. N Engl J Med, 2011. **364**(5): p. 443-52.
3. Enomoto, A., H. Kimura, A. Chairoungdua, Y. Shigeta, P. Jutabha, S.H. Cha, M. Hosoyamada, M. Takeda, T. Sekine, T. Igarashi, H. Matsuo, Y. Kikuchi, T. Oda, K. Ichida, T. Hosoya, K. Shimokata, T. Niwa, Y. Kanai, and H. Endou, *Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels*. Nature, 2002. **417**(6887): p. 447-52.
4. Lipkowitz, M.S., *Regulation of uric acid excretion by the kidney*. Curr Rheumatol Rep, 2012. **14**(2): p. 179-88.
5. Li, S., S. Sanna, A. Maschio, F. Busonero, G. Usala, A. Mulas, S. Lai, M. Dei, M. Orru, G. Albai, S. Bandinelli, D. Schlessinger, E. Lakatta, A. Scuteri, S.S. Najjar, J. Guralnik, S. Naitza, L. Crisponi, A. Cao, G. Abecasis, L. Ferrucci, M. Uda, W.M. Chen, and R. Nagaraja, *The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts*. PLoS Genet, 2007. **3**(11): p. e194.
6. Enomoto, A. and H. Endou, *Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease*. Clin Exp Nephrol, 2005. **9**(3): p. 195-205.
7. Phay, J.E., H.B. Hussain, and J.F. Moley, *Cloning and expression analysis of a novel member of the facilitative glucose transporter family, SLC2A9 (GLUT9)*. Genomics, 2000. **66**(2): p. 217-20.
8. Ames, B.N., R. Cathcart, E. Schwiers, and P. Hochstein, *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. **78**(11): p. 6858-62.

9. Liu, L., H. Inoue, H. Nakayama, R. Kanno, and M. Kanno, *The endogenous danger signal uric Acid augments contact hypersensitivity responses in mice*. Pathobiology, 2007. **74**(3): p. 177-85.
10. Feig, D.I., D.H. Kang, and R.J. Johnson, *Uric acid and cardiovascular risk*. N Engl J Med, 2008. **359**(17): p. 1811-21.
11. Zöllner, N. and I. Kamilli, *Das Wesen der Gicht*. Dtsch Arztebl International, 1992. **89**(43): p. 3563-73.
12. Choi, H.K., D.B. Mount, A.M. Reginato, P. American College of, and S. American Physiological, *Pathogenesis of gout*. Ann Intern Med, 2005. **143**(7): p. 499-516.
13. Mandal, A.K. and D.B. Mount, *The molecular physiology of uric acid homeostasis*. Annu Rev Physiol, 2015. **77**: p. 323-45.
14. Mitarbeiter, G.H.u., *Innere Medizin*. 2013, Köln: Dr. med. Gerd Herold. 988.
15. Champion, E.W., R.J. Glynn, and L.O. DeLabry, *Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study*. Am J Med, 1987. **82**(3): p. 421-6.
16. Perlstein, T.S., O. Gumieniak, G.H. Williams, D. Sparrow, P.S. Vokonas, M. Gaziano, S.T. Weiss, and A.A. Litonjua, *Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study*. Hypertension, 2006. **48**(6): p. 1031-6.
17. Yang, T., C.H. Chu, C.H. Bai, S.L. You, Y.C. Chou, L.C. Hwang, K.L. Chien, T.C. Su, C.H. Tseng, and C.A. Sun, *Uric acid concentration as a risk marker for blood pressure progression and incident hypertension: a Chinese cohort study*. Metabolism, 2012. **61**(12): p. 1747-55.
18. Nyrnes, A., I. Toft, I. Njolstad, E.B. Mathiesen, T. Wilsgaard, J.B. Hansen, and M.L. Lochen, *Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women--the Tromso Study*. Europace, 2014. **16**(3): p. 320-6.



19. Culleton, B.F., M.G. Larson, W.B. Kannel, and D. Levy, *Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study*. Ann Intern Med, 1999. **131**(1): p. 7-13.
20. Thornley, S., R.J. Marshall, R. Jackson, D. Gentles, N. Dalbeth, S. Crengle, A. Kerr, and S. Wells, *Is serum urate causally associated with incident cardiovascular disease?* Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(1): p. 135-42.
21. Navaneethan, S.D. and S. Beddhu, *Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(4): p. 1260-6.
22. Kuo, C.F., L.C. See, S.F. Luo, Y.S. Ko, Y.S. Lin, J.S. Hwang, C.M. Lin, H.W. Chen, and K.H. Yu, *Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(1): p. 141-6.
23. Silbernagel, G., M.M. Hoffmann, T.B. Grammer, B.O. Boehm, and W. Marz, *Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(1): p. 46-52.
24. Srivastava, A., A.D. Kaze, C.J. McMullan, T. Isakova, and S.S. Waikar, *Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD*. Am J Kidney Dis, 2017.
25. Lv, S., W. Liu, Y. Zhou, Y. Liu, D. Shi, Y. Zhao, and X. Liu, *Hyperuricemia and smoking in young adults suspected of coronary artery disease  $\leq$  35 years of age: a hospital-based observational study*. BMC Cardiovasc Disord, 2018. **18**(1): p. 178.
26. Khosla, U.M., S. Zharikov, J.L. Finch, T. Nakagawa, C. Roncal, W. Mu, K. Krotova, E.R. Block, S. Prabhakar, and R.J. Johnson, *Hyperuricemia induces endothelial dysfunction*. Kidney Int, 2005. **67**(5): p. 1739-42.
27. Corry, D.B., P. Eslami, K. Yamamoto, M.D. Nyby, H. Makino, and M.L. Tuck, *Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative*

- stress via the vascular renin-angiotensin system.* J Hypertens, 2008. **26**(2): p. 269-75.
28. Puddu, P., G.M. Puddu, E. Cravero, L. Vizioli, and A. Muscari, *Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications.* J Cardiol, 2012. **59**(3): p. 235-42.
29. Kanbay, M., A. Ozkara, Y. Selcoki, B. Isik, F. Turgut, N. Bavbek, E. Uz, A. Akcay, R. Yigitoglu, and A. Covic, *Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions.* Int Urol Nephrol, 2007. **39**(4): p. 1227-33.
30. Beattie, C.J., R.L. Fulton, P. Higgins, S. Padmanabhan, L. McCallum, M.R. Walters, A.F. Dominiczak, R.M. Touyz, and J. Dawson, *Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension.* Hypertension, 2014. **64**(5): p. 1102-7.
31. Kim, H.A., Y.I. Seo, and Y.W. Song, *Four-week effects of allopurinol and febuxostat treatments on blood pressure and serum creatinine level in gouty men.* J Korean Med Sci, 2014. **29**(8): p. 1077-81.
32. Gotsman, I., A. Keren, C. Lotan, and D.R. Zwas, *Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival.* J Card Fail, 2012. **18**(9): p. 694-701.
33. Jing, J., J.T. Kielstein, U.T. Schultheiss, T. Sitter, S.I. Titze, E.S. Schaeffner, M. McAdams-DeMarco, F. Kronenberg, K.U. Eckardt, A. Kottgen, and G.S. Investigators, *Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study.* Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(4): p. 613-21.
34. Obermayr, R.P., C. Temml, G. Gutjahr, M. Knechtelsdorfer, R. Oberbauer, and R. Klauser-Braun, *Elevated uric acid increases the risk for kidney disease.* J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(12): p. 2407-13.

35. Iseki, K., Y. Ikemiya, T. Inoue, C. Iseki, K. Kinjo, and S. Takishita, *Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(4): p. 642-50.
36. Sonoda, H., H. Takase, Y. Dohi, and G. Kimura, *Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease*. Am J Nephrol, 2011. **33**(4): p. 352-7.
37. Kang, D.H., T. Nakagawa, L. Feng, S. Watanabe, L. Han, M. Mazzali, L. Truong, R. Harris, and R.J. Johnson, *A role for uric acid in the progression of renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(12): p. 2888-97.
38. Richette, P., M. Doherty, E. Pascual, V. Barskova, F. Becce, J. Castañeda-Sanabria, M. Coyfish, S. Guillo, T.L. Jansen, H. Janssens, F. Lioté, C. Mallen, G. Nuki, F. Perez-Ruiz, J. Pimentao, L. Punzi, T. Pywell, A. So, A.K. Tausche, T. Uhlig, J. Zavada, W. Zhang, F. Tubach, and T. Bardin, *2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016.
39. Wallace, K.L., A.A. Riedel, N. Joseph-Ridge, and R. Wortmann, *Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population*. J Rheumatol, 2004. **31**(8): p. 1582-7.
40. Annemans, L., E. Spaepen, M. Gaskin, M. Bonnemaire, V. Malier, T. Gilbert, and G. Nuki, *Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(7): p. 960-6.
41. Mikuls, T.R., J.T. Farrar, W.B. Bilker, S. Fernandes, H.R. Schumacher, Jr., and K.G. Saag, *Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): p. 267-72.
42. Bundesamt, S. *Die 10 häufigsten Todesursachen*. 2015; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=3E98E59A7843FF9F0F4D4A316CDFD862.InternetLive2>.

43. Bundesamt, S. *Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten*. Pressemitteilung Nr. 347 vom 29.09.2017 2017; Available from: [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17\\_347\\_236.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html).
44. Hart, T.C., M.C. Gorry, P.S. Hart, A.S. Woodard, Z. Shihabi, J. Sandhu, B. Shirts, L. Xu, H. Zhu, M.M. Barmada, and A.J. Bleyer, *Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy*. J Med Genet, 2002. **39**(12): p. 882-92.
45. Eckardt, K.U., S.L. Alper, C. Antignac, A.J. Bleyer, D. Chauveau, K. Dahan, C. Deltas, A. Hosking, S. Knoch, L. Rampoldi, M. Wiesener, M.T. Wolf, O. Devuyst, and O. Kidney Disease: Improving Global, *Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report*. Kidney Int, 2015. **88**(4): p. 676-83.
46. Bollee, G., K. Dahan, M. Flamant, V. Moriniere, A. Pawtowski, L. Heidet, D. Lacombe, O. Devuyst, Y. Pirson, C. Antignac, and B. Knebelmann, *Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(10): p. 2429-38.
47. Kumar, S. and A. Muchmore, *Tamm-Horsfall protein--uromodulin (1950-1990)*. Kidney Int, 1990. **37**(6): p. 1395-401.
48. Bachmann, S., R. Metzger, and B. Bunnemann, *Tamm-Horsfall protein-mRNA synthesis is localized to the thick ascending limb of Henle's loop in rat kidney*. Histochemistry, 1990. **94**(5): p. 517-23.
49. Rampoldi, L., F. Scolari, A. Amoroso, G. Ghiggeri, and O. Devuyst, *The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease*. Kidney Int, 2011. **80**(4): p. 338-47.
50. Bates, J.M., H.M. Raffi, K. Prasad, R. Mascarenhas, Z. Laszik, N. Maeda, S.J. Hultgren, and S. Kumar, *Tamm-Horsfall protein knockout mice are more*

- prone to urinary tract infection: rapid communication.* *Kidney Int*, 2004. **65**(3): p. 791-7.
51. Vyletal, P., A.J. Bleyer, and S. Kmoch, *Uromodulin biology and pathophysiology--an update.* *Kidney Blood Press Res*, 2010. **33**(6): p. 456-75.
52. Edwards, N., E. Olinger, J. Adam, M. Kelly, G. Schiano, S.A. Ramsbottom, R. Sandford, O. Devuyst, and J.A. Sayer, *A novel homozygous UMOD mutation reveals gene dosage effects on uromodulin processing and urinary excretion.* *Nephrol Dial Transplant*, 2017. **32**(12): p. 1994-1999.
53. Benn, M., G.F. Watts, A. Tybjaerg-Hansen, and B.G. Nordestgaard, *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(11): p. 3956-64.
54. Winkelmann, B.R., W. Marz, B.O. Boehm, R. Zotz, J. Hager, P. Hellstern, J. Senges, and L.S. Group, *Rationale and design of the LURIC study--a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease.* *Pharmacogenomics*, 2001. **2**(1 Suppl 1): p. S1-73.
55. Hosoya, T., K. Kimura, S. Itoh, M. Inaba, S. Uchida, Y. Tomino, H. Makino, S. Matsuo, T. Yamamoto, I. Ohno, Y. Shibagaki, S. Iimuro, N. Imai, M. Kuwabara, and H. Hayakawa, *The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study.* *Trials*, 2014. **15**: p. 26.
56. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics.* 2013: Sage Publications Ltd.
57. Weiß, C., *Basiswissen medizinische Statistik.* 6. Auflage 2013, Berlin Heidelberg: Springer Medizin.

58. Behnke, J., *Logistische Regressionsanalyse*. Methoden der Politikwissenschaft. 2015, Wiesbaden: Springer Fachmedien.
59. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
60. Association, C.C.o.t.N.Y.H., *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. Vol. 253. 1994: Boston: Little, Brown & Co.
61. Gosswald, A., A. Schienkewitz, E. Nowossadeck, and M. Busch, *Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 650-5.
62. RKI, D., *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2015, RKI: Berlin.
63. Khan, A., M.H. Shah, S. Khan, U. Shamim, and S. Arshad, *Serum Uric Acid level in the severity of Congestive Heart Failure (CHF)*. Pak J Med Sci, 2017. **33**(2): p. 330-334.
64. Wang, H., D.R. Jacobs, Jr., A.L. Gaffo, M.D. Gross, D.C. Goff, Jr., and J.J. Carr, *Serum Urate and Incident Cardiovascular Disease: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study*. PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0138067.
65. Ioachimescu, A.G., D.M. Brennan, B.M. Hoar, S.L. Hazen, and B.J. Hoogwerf, *Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(2): p. 623-30.
66. Cho, S.K., Y. Chang, I. Kim, and S. Ryu, *U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality: A Cohort Study*. Arthritis Rheumatol, 2018. **70**(7): p. 1122-1132.

67. Niskanen, L.K., D.E. Laaksonen, K. Nyyssonen, G. Alfthan, H.M. Lakka, T.A. Lakka, and J.T. Salonen, *Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study*. Arch Intern Med, 2004. **164**(14): p. 1546-51.
68. Neri, L., L.A. Rocca Rey, K.L. Lentine, L.J. Hinyard, B. Pinsky, H. Xiao, J. Dukes, and M.A. Schnitzler, *Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider*. Am J Kidney Dis, 2011. **58**(3): p. 398-408.
69. Stubnova, V., I. Os, A. Hoiegggen, M.D. Solbu, M. Grundtvig, A.S. Westheim, D. Atar, and B. Waldum-Grevbo, *Gender differences in association between uric acid and all-cause mortality in patients with chronic heart failure*. BMC Cardiovasc Disord, 2019. **19**(1): p. 4.
70. Krishnan, E., *Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e50046.
71. Juraschek, S.P., H. Tunstall-Pedoe, and M. Woodward, *Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study*. Atherosclerosis, 2014. **233**(2): p. 623-9.
72. Bleumink, G.S., A.M. Knetsch, M.C. Sturkenboom, S.M. Straus, A. Hofman, J.W. Deckers, J.C. Witteman, and B.H. Stricker, *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study*. Eur Heart J, 2004. **25**(18): p. 1614-9.
73. Davies, D.F. and N.W. Shock, *Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males*. J Clin Invest, 1950. **29**(5): p. 496-507.
74. Spartalis, M., E. Tzatzaki, D. Moris, A. Athanasiou, and E. Spartalis, *Morbidity, mortality, and obesity paradox*. Ann Transl Med, 2017. **5**(21): p. 440.

75. Kalantar-Zadeh, K., C.M. Rhee, J. Chou, S.F. Ahmadi, J. Park, J.L. Chen, and A.N. Amin, *The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management*. *Kidney Int Rep*, 2017. **2**(2): p. 271-281.
76. Kwon, Y., H.J. Kim, S. Park, Y.G. Park, and K.H. Cho, *Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2017. **12**(1): p. e0168247.
77. Okafor, O.N., K. Farrington, and D.A. Gorog, *Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease*. *Pharmacol Ther*, 2017. **172**: p. 139-150.
78. Feig, D.I., B. Soletsky, and R.J. Johnson, *Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial*. *JAMA*, 2008. **300**(8): p. 924-32.
79. Weisskopf, M.G., E. O'Reilly, H. Chen, M.A. Schwarzschild, and A. Ascherio, *Plasma urate and risk of Parkinson's disease*. *Am J Epidemiol*, 2007. **166**(5): p. 561-7.
80. Du, N., D. Xu, X. Hou, X. Song, C. Liu, Y. Chen, Y. Wang, and X. Li, *Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk*. *Mol Neurobiol*, 2016. **53**(4): p. 2594-9.
81. Prejbisz, A., L. Sellin, E. Szwench-Pietrasz, M. Woznowski, I. Michalowska, D. Blondin, D. Sajnaga, J.T. Epplen, M. Litwin, G. Dekomien, M. Januszewicz, U. Helmchen, J. Matuszkiewicz-Rowinska, M. Adamczak, A. Wiecek, A. Januszewicz, and L.C. Rump, *Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease*. *Kidney Int*, 2015. **88**(1): p. 160-6.



## 6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema zur Berechnung der <i>Odds Ratio</i> .....	19
Tabelle 2: Häufigkeit der UA-senkenden Medikation.....	27
Tabelle 3: Häufigkeiten der <i>Outcome</i> -Variablen.....	30
Tabelle 4: Quotenverhältnis für die <i>Outcome</i> -Variablen.....	31
Tabelle 5: Aufteilung der Variablen UA und eUA in Quartile .....	32
Tabelle 6: Binär logistische Regressionsanalyse mit UA als Prädiktor-Variable (= UA-Modell) bzw. eUA als Prädiktor-Variable (= eUA-Modell) für die <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität.....	33
Tabelle 7: Binär logistische Regressionsanalyse mit UA als Prädiktor-Variable (= UA-Modell) bzw. eUA als Prädiktor-Variable (= eUA-Modell) für die <i>Outcome</i> -Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II) .....	34
Tabelle 8: Binär logistische Regressionsanalyse mit UA als Prädiktor-Variable (= UA-Modell) bzw. eUA als Prädiktor-Variable (= eUA-Modell) für die <i>Outcome</i> -Variable kardiale Ereignisse.....	35
Tabelle 9: Auflistung der -2LL-Werte der UA- bzw. eUA-Modelle .....	35
Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen: <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität.....	37
Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen: <i>Outcome</i> -Variable NYHA > II .....	39
Tabelle 12: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen: <i>Outcome</i> -Variable kardiale Ereignisse.....	40
Tabelle 13: Multivariate binär logistische Regressionsanalyse für UA bzw. eUA im adjustierten Modell für die <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität.....	42
Tabelle 14: Multivariate binär logistische Regressionsanalyse für UA bzw. eUA im adjustierten Modell für die <i>Outcome</i> -Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II) .	43
Tabelle 15: Multivariate binär logistische Regressionsanalyse für UA bzw. eUA im adjustierten Modell für die <i>Outcome</i> -Variable kardiale Ereignisse.....	44
Tabelle 16: Gegenüberstellung der Modellgüte.....	45

---

Tabelle 17: Häufigkeit des Auftretens von Gesamtmortalität, kardialen Ereignis, NYHA $\geq$ I und NYHA $>$ II für die jeweiligen oben definierten Gruppen 1 – 4.	47
Tabelle 18: Quotenverhältnis für Mortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz der Gruppe 3 im Vergleich zur Gruppe 1 mit dem jeweiligen 95 % Konfidenzintervall.....	49
Tabelle 19: Quotenverhältnis für Mortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz der Gruppe 4 im Vergleich zur Gruppe 2 (Referenzgruppe) mit dem jeweiligen 95 % Konfidenzintervall.....	51
Tabelle 20: Univariate binär logistische Regressionsanalyse der Modelle mit Prädiktor eUA $<$ UA bzw. UA $\geq$ 6.8 mg/dl.....	51
Tabelle 21: Quotenverhältnis für Mortalität, kardiales Ereignis und Herzinsuffizienz im Vergleich der nach Medikation aufgeteilten Gruppen (Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1) .....	54

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Perzentilenkurven der Serumharnsäure.....	13
Abb. 2: Verteilung der GFR in der LURIC-Kohorte.....	23
Abb. 3: Vorkommen der <i>Outcome</i> -Variablen (in Prozent) .....	26
Abb. 4: Korrelation von Harnsäure und GFR.....	27
Abb. 5: Verhältnis von eUA zu UA (Angaben in Prozent).....	29
Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der <i>Outcome</i> -Variablen nach Verhältnis von eUA zu UA .....	31
Abb. 7: <i>Forest-Plot</i> der univariaten logistischen Regressionsanalysen: <i>Outcome</i> -Variable Gesamtmortalität.....	36
Abb. 8: <i>Forest-Plot</i> der univariaten logistischen Regressionsanalysen: <i>Outcome</i> -Variable Herzinsuffizienz (NYHA > II) .....	38
Abb. 9: <i>Forest-Plot</i> der univariaten logistischen Regressionsanalysen: <i>Outcome</i> -Variable kardiale Ereignisse.....	39
Abb. 10: Korrelation der Harnsäurewerte mit der GFR.....	46
Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der <i>Outcome</i> -Variablen in Gruppe 1 und 3 .....	48
Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der <i>Outcome</i> -Variablen in Gruppe 2 und 4 .....	50
Abb. 13: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Harnsäure .....	53
Abb. 14: Korrelation der Harnsäurewerte mit der GFR.....	63

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med L. Sellin für die geduldige Unterstützung und die stets produktiven Besprechungen.

Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. März dafür danken, dass er die Anwendung der eUA-Formel auf das Patientenkollektiv der LURIC-Kohorte ermöglichte und dadurch sein Vertrauen in unsere Arbeit demonstrierte.

Ich danke meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung. Meinem Vater vor allem für die Begeisterung an den Naturwissenschaften, welche mich erst zur Medizin brachte und meiner Mutter für den unabänderlichen Glauben an mich und daran, dass ich schaffe was ich mir vornehme.