

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>                                                                                   | <b>1</b>  |
| 1.1 Drug Repurposing („Neuverwendung“) von Aspirin und Statinen für die Therapie von Lebererkrankungen | 1         |
| 1.2 Lebensstilfaktoren und der Einfluss auf Lebererkrankungen                                          | 3         |
| 1.3 Genetische Faktoren und die Entstehung von Lebererkrankungen                                       | 5         |
| 1.4 Versagen herkömmlicher Therapieansätze                                                             | 6         |
| 1.5 Aspirin - Einsatzgebiete und hepatoprotektive Wirkungsweisen                                       | 7         |
| 1.6 Statine - Einsatzgebiete und hepatoprotektive Wirkungsweisen                                       | 9         |
| 1.7 Synergistische Wirkungsweise von Aspirin und Statinen                                              | 11        |
| <b>2. Zielsetzung</b>                                                                                  | <b>12</b> |
| <b>3. Material und Methoden</b>                                                                        | <b>13</b> |
| 3.1 Studien Design                                                                                     | 13        |
| 3.1.1 Studienpopulationen                                                                              | 13        |
| 3.2 Statistische Analyse                                                                               | 22        |
| 3.2.1 Propensity-Score-Modell                                                                          | 22        |
| 3.2.2 Bewertung des Propensity-Scores                                                                  | 23        |
| 3.3 Primäre und sekundäre Endpunkte                                                                    | 24        |
| 3.3.1 Primäre Endpunkte für Aspirin- und Statineinnahme                                                | 24        |
| 3.3.2 Spezifische Analysen und sekundäre Endpunkte unter Aspirineinnahme                               | 24        |
| 3.3.3 Sekundäre Endpunkte unter Statineinnahme                                                         | 25        |
| 3.4 Kohortenbeschreibung                                                                               | 26        |
| 3.4.1 Aspirin-Anwender ohne Lebererkrankung in der UKB                                                 | 26        |
| 3.4.2 Statin-Anwender ohne Lebererkrankung in der UKB                                                  | 26        |
| 3.4.3 Aspirin-Anwender mit Lebererkrankung in der UKB                                                  | 27        |
| 3.4.4 Statin-Anwender mit Lebererkrankung in der UKB                                                   | 28        |
| 3.4.5 Aspirin-Anwender ohne Lebererkrankung in der PMBB                                                | 29        |
| 3.4.6 Statin-Anwender ohne Lebererkrankung in der PMBB                                                 | 30        |
| 3.4.7 Alternatives Matching Aspirin-Anwender ohne Lebererkrankung in der UKB                           | 31        |
| 3.4.8 Alternatives Matching Statin-Anwender ohne Lebererkrankung in der UKB                            | 32        |
| 3.4.9 Anwender mit kombinierter Aspirin- und Statineinnahme ohne Lebererkrankung in der UKB            | 33        |
| <b>4. Ergebnisse</b>                                                                                   | <b>35</b> |
| 4.1 Einfluss von regelmäßiger Aspirin- und Statineinnahme auf die Lebergesundheit                      | 35        |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.1 Einfluss von regelmäßiger Aspirineinnahme auf Patienten ohne Lebererkrankung in der UKB .....                                         | 35 |
| 4.1.2 Einfluss von regelmäßiger Statineinnahme auf Patienten ohne Lebererkrankung in der UKB .....                                          | 38 |
| 4.1.3 Einfluss von regelmäßiger Aspirineinnahme auf Patienten mit Lebererkrankung in der UKB .....                                          | 41 |
| 4.1.4 Einfluss von regelmäßiger Statineinnahme auf Patienten mit Lebererkrankung in der UKB .....                                           | 41 |
| 4.1.5 Einfluss von regelmäßiger Aspirineinnahme auf Patienten ohne Lebererkrankung in der PMBB .....                                        | 42 |
| 4.1.6 Einfluss von regelmäßiger Statineinnahme auf Patienten ohne Lebererkrankung in der PMBB .....                                         | 43 |
| 4.1.7 Einfluss von regelmäßiger Aspirineinnahme auf Patienten ohne Lebererkrankung in der UKB im alternativen Matching .....                | 44 |
| 4.1.8 Einfluss von regelmäßiger Statineinnahme auf Patienten ohne Lebererkrankung in der UKB im alternativen Matching .....                 | 46 |
| 4.1.9 Einfluss von kombinierter regelmäßiger Aspirin- und Statineinnahme auf Patienten ohne Lebererkrankung in der UKB .....                | 48 |
| 4.2 Demographischer und genetischer Einfluss auf die Lebergesundheit .....                                                                  | 50 |
| 4.2.1 Einfluss von regelmäßiger Aspirineinnahme in Abhängigkeit von demographischen und genetischen Aspekten .....                          | 50 |
| 4.2.2 Einfluss von regelmäßiger Statineinnahme in Abhängigkeit von demographischen und genetischen Aspekten .....                           | 54 |
| 4.2.3 Einfluss von kombinierter regelmäßiger Aspirin- und Statineinnahme in Abhängigkeit von demographischen und genetischen Aspekten ..... | 59 |
| 4.3 Zeitabhängige Auswirkungen der Aspirin- und Statineinnahme auf die Entwicklung von Lebererkrankungen in der PMBB .....                  | 64 |
| 4.3.1 Einfluss von regelmäßiger Aspirineinnahme in Abhängigkeit von der Einnahmedauer .....                                                 | 64 |
| 4.3.2 Einfluss von regelmäßiger Statineinnahme in Abhängigkeit von der Einnahmedauer .....                                                  | 65 |
| 4.4 Das metabolische Profil unter regelmäßiger Einnahme von Aspirin und Statinen .....                                                      | 65 |
| 4.4.1 Einfluss von regelmäßiger Aspirineinnahme auf das metabolische Profil .....                                                           | 65 |
| 4.4.2 Einfluss von regelmäßiger Statineinnahme auf das metabolische Profil .....                                                            | 66 |
| 4.5 Einfluss von anderen Nicht steroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern auf die Lebergesundheit .....                | 72 |
| 4.6 Genetischer Risiko-Score und CYP3A4*22 (rs35599367) .....                                                                               | 73 |
| 4.6.1 Genetischer Risiko-Score und die Einnahme von Statinen .....                                                                          | 73 |

|                                                                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.6.2 Genetische Variante <i>CYP3A4</i> *22 (rs35599367) und die Einnahme von Statinen .....                      | 73         |
| 4.7 Sekundäre Endpunkte unter Aspirin- und Statineinnahme .....                                                   | 74         |
| 4.7.1 Gastrointestinale Blutungen, Gastritis und Ulcera unter Aspirineinnahme.....                                | 74         |
| 4.7.2 Arzneimittelinduzierte Myopathie unter Statineinnahme.....                                                  | 75         |
| 4.8 Verteilung von Medikamenten mit potenzieller Auswirkung auf sekundäre Endpunkte unter Aspirin-Anwendern ..... | 76         |
| <b>5. Diskussion.....</b>                                                                                         | <b>77</b>  |
| <b>6. Zusammenfassung .....</b>                                                                                   | <b>88</b>  |
| <b>7. Literaturverzeichnis .....</b>                                                                              | <b>89</b>  |
| <b>8. Anhang .....</b>                                                                                            | <b>99</b>  |
| 8.1 Allgemeine Ausschlusskriterien UKB.....                                                                       | 99         |
| 8.2 Ausschluss Kohorte 1 UKB.....                                                                                 | 99         |
| 8.3 Ausschluss Kohorte 2 UKB.....                                                                                 | 99         |
| 8.4 Allgemeine Ausschlusskriterien PMBB.....                                                                      | 100        |
| 8.5 Ausschluss Kohorte 3 PMBB (Aspirin) .....                                                                     | 100        |
| 8.6 Ausschluss Kohorte 4 PMBB (Statin) .....                                                                      | 100        |
| 8.7 Numerischer Code der Medikamente (UKB) .....                                                                  | 101        |
| <b>9. Auflistung Publikationen.....</b>                                                                           | <b>108</b> |
| <b>10. Danksagung .....</b>                                                                                       | <b>110</b> |
| <b>11. Erklärung zur Datenaufbewahrung .....</b>                                                                  | <b>111</b> |
| <b>12. Erklärung über den Eigenanteil .....</b>                                                                   | <b>112</b> |