

Aus der Klinik für Innere Medizin II
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Einfluss einer Statintherapie auf Komplikationen der Leberzirrhose und portale
Hypertension in Abhängigkeit von Genvarianten des Statinmetabolismus**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von

Melissa Merkel

geb. am 23.05.1996 in Speyer

Tag der Promotion: 08.02.2022

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Lammert

Prof. Dr. Veit Flockerzi

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
1.1	Abstract.....	7
2	Einleitung	8
2.1	Leberzirrhose und portale Hypertension.....	8
2.2	Statintherapie und Leberzirrhose.....	10
2.3	Ziel der Studie	13
3	Material und Methodik	14
3.1	Patientenkollektiv	14
3.2	Klinische Datenerhebung	15
3.2.1	Diagnosekriterien der Leberzirrhose.....	15
3.2.2	Statinexposition.....	16
3.2.3	Dekompensationen	16
3.2.4	Bakterielle Infektionen	17
3.2.5	Portale Hypertension.....	17
3.2.6	Laborchemische Parameter	18
3.3	DNA-Analyse.....	19
3.3.1	DNA-Isolierung.....	19
3.3.2	DNA-Konzentration und -Reinheit	20
3.3.3	SNP Analyse.....	20
3.4	Statistische Analyse	23
3.5	Materialien	26
3.5.1	DNA-Extraktion	26
3.5.2	Bestimmung von DNA-Konzentration und -Reinheit:	26
3.5.3	PCR	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Patientencharakteristika	27
4.1.1	Propensity Score Matching der Gesamtkohorte	27
4.1.2	Gepaarte Patientenkohorte	29
4.2	Effekt einer Statintherapie	30
4.2.1	Dosisuntersuchungen.....	32
4.3	Genetische Analysen	38
4.3.1	<i>SLCO1B1</i>	38
4.3.1.1	Statingruppe	38
4.3.1.2	Kontrollgruppe	43
4.3.1.3	Analyse in verschiedenen Zirrhosestadien.....	47
4.3.2	<i>ABCG2</i>	51
4.3.2.1	Statingruppe	51
4.3.2.2	Kontrollgruppe	54
5	Diskussion	58
5.1	Pharmakologische Eigenschaften	58
5.2	Hepatische Dekompensationen und portale Hypertension	59
5.3	Einfluss von Genvarianten.....	61
5.4	Bakterielle Infektionen	63
5.5	Lipide	64
5.6	Hepatotoxizität	65
5.7	Myotoxizität	66

5.8	Ausblick.....	66
5.9	Limitationen.....	67
5.10	Schlussfolgerung.....	68
6	Literatur	70
7	Anhang	79
7.1	Abkürzungsverzeichnis	79
7.2	Glossar.....	80
7.2.1	Charlson Index.....	80
7.2.2	West-Haven-Kriterien	80
8	Danksagung	81
9	Lebenslauf	82
10	Eigene Veröffentlichungen und Posterpräsentationen	83

In dieser Arbeit wird die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Dabei sind ausdrücklich alle Geschlechter eingeschlossen.

1 Zusammenfassung

In den letzten Jahren ist die Evidenz für sogenannte pleiotrope, cholesterinunabhängige Effekte der Statine gestiegen. Studien beschreiben eine Verringerung von Komplikationen der Leberzirrhose und der portalen Hypertension sowie der Mortalität durch eine Statintherapie. Genvarianten in *SLCO1B1* [rs4149056] und *ABCG2* [rs2231142] beeinflussen die hepatische Aufnahme und die Exkretion von Statinen. In der vorliegenden Studie sollten die Effekte der Statintherapie und die Auswirkungen der Genvarianten bei Patienten mit Leberzirrhose, nach Ausschaltung potentieller Störvariablen durch *Propensity Score Matching*, bewertet werden. Insgesamt wurden von 1 088 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose nach dem *Propensity Score Matching* 154 Personen, die Statine einnahmen, und 154 Kontrollpersonen eingeschlossen.

Folgende Assoziationen konnten nachgewiesen werden:

1. Eine Statintherapie senkte die Häufigkeit von Dekompensationsereignissen wie Varizenblutungen und das Auftreten von Aszites bei Zirrhose.
2. Nicht-invasive Marker (das Vorhandensein von Ösophagusvarizen, Lebersteifigkeit-zu-Milzgröße-Thrombozyten-Verhältnis (LSPS), Fibrosis-4-Index und Thrombozytenzahl) wiesen eine reduzierte portale Hypertension bei Statinpatienten nach. Eine Dosisabhängigkeit war nicht zu beobachten.
3. Die Risikovariante p.Val174Ala in *SLCO1B1* reduzierte diese positiven Effekte der Statine. Patienten, die Träger der Variante sind, wiesen einen schlechteren Verlauf der Zirrhose mit häufigeren Dekompensationsereignissen, mehr Ösophagusvarizen als Zeichen der portalen Hypertension und Auffälligkeiten in einem breiten Spektrum an Lebersynthesemarkern auf. Besonders in weniger fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose (MELD-Score < 15) war dieser Effekt nachweisbar. In der Kontrollgruppe ohne Statintherapie konnte kein Zusammenhang des Genotyps mit dem Verlauf der Leberzirrhose nachgewiesen werden.
4. Zusätzlich waren bakterielle Infektionen bei Trägern der Variante in *SLCO1B1* häufiger. Dies könnte auf eine anti-inflammatorische Wirkung der Statine in der Leber hindeuten.
5. Die Variante p.Gln141Lys in *ABCG2* hatte keinen Einfluss auf den Verlauf der Leberzirrhose.
6. Eine Erhöhung der Kreatinkinase in der Statingruppe deutet auf eine Statin-induzierte Myotoxizität hin. Die Variante p.Val174Ala in *SLCO1B1* begünstigte diese Erhöhung der Kreatinkinase.

In der gematchten Kohorte waren bei Patienten unter Statintherapie sowohl die Zeichen als auch die Komplikationen der portalen Hypertension gegenüber Patienten, die keine Statinbehandlung erhielten, deutlich reduziert. Bei Trägern der Variante p.Val174Ala in *SLCO1B1*

konnten diese positiven Effekte jedoch nicht nachgewiesen werden. Weitere prospektive Studien in unabhängigen Kohorten sind notwendig, um diese Beobachtungen zu bestätigen.

1.1 Abstract

In the recent years, the evidence for pleiotropic, cholesterol-independent effects of statins has increased. In several studies complications of liver cirrhosis, portal hypertension and mortality could be reduced by statin therapy. Variants in *SLCO1B1* [rs4149056] and *ABCG2* [rs2231142] mediate hepatic uptake and excretion of statins. The present study aimed to assess the effects of statin therapy and the impact of genetic variants in patients with liver cirrhosis and statin therapy, controlling for potential confounders with *propensity score matching*. In total, from 1 088 patients with cirrhosis 154 patients taking statins and 154 matched controls were included after *propensity score matching*.

The following associations could be detected:

1. Statin therapy reduced the prevalence of events of decompensation such as variceal bleeding and ascites in patients with cirrhosis.
2. Non-invasive markers (presence of varices, liver stiffness-spleen size-to-platelet ratio (LSPS), fibrosis-4 index and platelet count) displayed reduced portal hypertension under statin therapy. Dose dependence of these results could not be shown.
3. The p.Val174Ala risk variant in *SLCO1B1* reduced these beneficial effects of statins. Patients carrying the variant had a worse course of cirrhosis with more frequent decompensation events, more varices as a sign of portal hypertension, and conspicuousness in a wide range of liver synthesis markers. This effect was particularly evident in less advanced stages of cirrhosis (MELD score < 15). In the control group without statin therapy, no association of genotype with the course of cirrhosis was demonstrated.
4. In addition, bacterial infections were more frequent in carriers of the variant in *SLCO1B1*, which could indicate an anti-inflammatory effect of the statins in the liver.
5. The variant p.Gln141Lys in *ABCG2* did not impact the course of liver cirrhosis.
6. Elevation of creatine kinase in the statin group indicated statin-induced myotoxicity. A mutation in *SLCO1B1* promoted this elevation of creatine kinase.

In summary, in this matched cohort of cirrhosis patients, both the signs and complications of portal hypertension were significantly reduced in patients treated with statins compared to patients not receiving statin treatment. These positive effects could not be demonstrated in carriers of the variant p.Val174Ala in *SLCO1B1*. Prospective studies in independent cohorts are needed to validate this findings.

2 Einleitung

2.1 Leberzirrhose und portale Hypertension

Die Leberzirrhose ist das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung. Sie wird durch den irreversiblen Untergang sowie fibrösen Umbau von Leberparenchym mit diffuser Bindegewebsvermehrung hervorgerufen. In Europa sterben jährlich 170 000 Menschen an den Folgen der Leberzirrhose [10]. Die alkoholische Leberzirrhose ist dabei die häufigste Ursache, gefolgt von Virushepatiden und der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD). Weitere Ursachen können autoimmune Prozesse und Stoffwechselerkrankungen sein. Beginnend mit einem kompensierten Stadium mit unspezifischer Symptomatik, entwickelt sich im Verlauf ein dekompensiertes Stadium mit typischen Symptomen der Leberinsuffizienz und einer portalen Hypertension (PH). Eine dekompensierte Leberzirrhose geht mit deutlich erhöhter Mortalität einher und kann im Verlauf eine Lebertransplantation notwendig machen. Das mediane Überleben im kompensierten Stadium ist größer als zwölf Jahre, wohingegen die mediane Überlebenszeit im dekompensierten Stadium nur zwei Jahre beträgt [26]. Der Übergang in das dekompensierte Stadium ist durch das Auftreten von Dekompensationsereignissen wie Varizenblutung, Entwicklung von Aszites, Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (HE), eines hepatorenalen Syndroms (HRS) oder Ikterus definiert. Mit zunehmender Leberinsuffizienz kann es aufgrund reduzierter Synthese- und Stoffwechselfunktion der Leber zusätzlich zu einer hypochromen Anämie, Hypalbuminämie, Thrombozytopenie, hormonellen Veränderungen und Gerinnungsstörungen kommen. Ein sehr wichtiger Faktor für die Entstehung von Dekompensationsereignissen ist neben dem Verlust der Synthese- (Ikterus, Aszites) und Entgiftungsleistung (HE) vornehmlich die Entwicklung einer PH und damit einhergehend Ösophagusvarizenblutungen, HRS und Aszites.

Die PH wird nach dem Ort der Beeinträchtigung der Hämodynamik klassifiziert: prähepatisch, intrahepatisch und posthepatisch. Nach dem Ohm'schen Gesetz entsteht ein erhöhter Portaldruck durch Zunahme des hepatischen Blutflusses und des portalvenösen Widerstandes:

$$\text{Portaldruck} = I (\text{hepatischer Blutfluss}) * R (\text{portalvenöser Widerstand})$$

Veränderungen im Leberparenchym und ein zunehmender Verlust der Läppchenstruktur erhöhen den sinusoidalen Widerstand R der Mikrozirkulation und der Pfortader. Dieser Prozess wird einerseits durch mechanische Umbauvorgänge wie Fibrosierung und Bildung von Bindegewebssepten verursacht. Andererseits ist er aber auch Folge dynamischer Vorgänge, wie aktive Kontraktion von portalen und septalen Myofibroblasten sowie Sternzellen [12]. Sternzellen sind in der gesunden Leber Vitamin-A-Speicher im Disse-Raum. Bei Leberschädigung werden sie aktiviert und bilden kontraktile Elemente [82]. Außerdem reagieren sie in ihrer aktiven Form vermindert auf das vasodilatatorisch wirksame Stickstoffmonoxid (NO) [74]. Der so

ansteigende Gefäßtonus wird durch endogene Vasokonstriktoren wie z. B. Endothelin, Leukotriene, Thromboxan AII oder Angiotensin II gefördert und durch endogene Vasodilatoren wie z. B. NO gehemmt [12]. Bei Zirrhose-Patienten besteht ein Ungleichgewicht vasodilatatorischer und -konstriktorischer Impulse. Dies führt zu endothelialer Dysfunktion im hepatischen Mikrogefäßsystem. Vasokonstriktorische Substanzen werden vermehrt, vasodilatatorische (NO) vermindert freigesetzt [107]. Als Reaktion auf den erhöhten portalen Widerstand bilden sich Kollateralkreisläufe über ösophageale, aber auch über mesenterial-hämorrhoidale, gastrophrenikal-renale bzw. umbilikale Venen. Klinisch und prognostisch besonders relevant sind die Ösophagusvarizen, die bei Ruptur eine lebensbedrohliche Blutung auslösen können [12].

Als Folge des gesteigerten Widerstandes und der damit entstandenen Minderdurchblutung wird der portale Blutfluss (I) kompensatorisch erhöht. Es kommt aufgrund von Freisetzung endogener Vasodilatoren, allen voran NO, zur splanchnischen Gefäßerweiterung [12]. Diese Vasodilatation führt zu einer Renin-Angiotensin-Aldosteron-System- und antidiuretischen Hormon-abhängigen Wasser- und Natrium-Retention, wodurch es zu einer weiteren Portaldruckerhöhung und zu einer systemischen Vasodilatation kommt [11]. So hält die PH trotz entstehender porto-systemischer Kollateralen weiter an. Die splanchnische Gefäßerweiterung wird von einer systemischen Gefäßerweiterung, einem erhöhten Herzindex und einer Hypervolämie begleitet, was das mit der PH verbundene hyperdynamische Kreislaufsyndrom darstellt [12].

PH kann im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder entstehen. Die zirrhotisch bedingte PH ist mit Abstand die häufigste Form. Nicht-zirrhotische Ursachen sind beispielsweise eine Schistosomiasis oder das Budd-Chiari-Syndrom. Der Portaldruckgradient ist als Druckunterschied zwischen der Vena portae und der Vena cava definiert. Er kann auch physiologisch im Rahmen von gesteigerten intraabdominellen Drücken bei Meteorismus, Aszites oder Adipositas erhöht sein. Ab Werten von mehr als 5 mmHg spricht man von einer PH, während Werte von mehr als 10 mmHg meist mit klinischen Symptomen verbunden sind. Ab 12 mmHg Portaldruckgradient liegt eine schwere PH („clinically significant portal hypertension“) vor [14].

Komplikationen der klinisch apparenten PH sind die Hauptursachen für Tod bzw. Lebertransplantation bei Zirrhose-Patienten. So sind Varizen und damit auch Varizenblutungen direkte Konsequenzen einer PH [35]. Varizenblutungen führen bei alleinigem Auftreten zu einer 5-Jahres-Mortalität von 20 %, treten sie gemeinsam mit anderen Komplikationen auf, sogar zu einer 5-Jahres-Mortalität von 80 % [25].

Zur Primär- und Sekundärprophylaxe der PH werden nicht-selektive beta-adrenerge Blocker eingesetzt. In der Akutsituation einer aktiven Varizenblutung sind neben endoskopischen Maßnahmen Vasopressin oder Somatostatin Mittel der Wahl. Bei rezidivierenden Dekompensationsereignissen und typischen Komplikationen (therapierefraktärer Aszites, refraktäre

Varizenblutung) kann bei ausreichender Leberfunktion die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt eine kausale Therapieoption sein [30].

Eine PH kann klinisch durch unspezifische Zeichen in der Bildgebung oder durch das Vorhandensein von Varizen in der Ösophagogastroduodenoskopie festgestellt werden. Quantitativ kann die PH nur durch den Lebervenenendruckgradienten (HVPG) erfasst werden. HVPG ist die Differenz zwischen „freiem“ und „geschlossenem“ Portaldruck. Dieser wird durch einen aufblasbaren Katheter bestimmt, der in eine Lebervene eingeführt wird und zunächst den „freien“ Druck erfasst. Nach Inflation des Ballons bis zum vollständigen Verschluss der Lebervene wird der Wedge-Druck gemessen, der dem intrasinusoidalen Druck entspricht. Die Differenz der beiden Werte entspricht der HVPG [13]. Bei dieser Druckmessung handelt es sich um eine invasive Maßnahme, die mit Komplikationen einhergehen und die nur in spezialisierten Zentren erfolgen kann. Aus diesem Grund besteht im klinischen Alltag ein Bedarf an nicht-invasiven Markern, die eine Risikoeinschätzung ermöglichen und dabei komplikationsarm und kostengünstig sind. Der Lebersteifigkeit-zu-Milzgröße-Thrombozyten-Verhältnis-Score (LSPS) hat sich als nicht-invasiver Marker der PH etabliert [8]. Er kann das Vorhandensein von Ösophagusvarizen zuverlässig vorhersagen [62]. Der Fibrosis-4 Index (FIB-4) ist ein anderer nicht-invasiver Marker zum Nachweis der fortgeschrittenen Leberfibrose [111]. Bei kompensierter Zirrhose kann er außerdem Patienten mit klinisch signifikanter PH und Ösophagusvarizen identifizieren [27].

2.2 Statintherapie und Leberzirrhose

Statine sind Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase, dem Enzym, welches den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese katalysiert. Sie sind Standardpräparate zur Behandlung von Hypercholesterinämien und somit essenzieller Bestandteil der medikamentösen Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. 1987 wurde Lovastatin als erste Substanz der Klasse erfolgreich zugelassen [92]. Inzwischen sind Statine weltweit die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse [76]. In den letzten Jahren gab es zunehmend Studien, die neben einer lipidsenkenden Wirkung auch cholesterinunabhängige, sogenannte pleiotrope Effekte beschreiben. So konnten Statine in Studien einen positiven Einfluss auf verschiedene Krankheitsbilder, wie z. B. Alzheimer, chronische Lungenerkrankungen, Nierenversagen und Lebererkrankungen nehmen [76, 110]. Insbesondere bei Leberzirrhose haben Statine in experimentellen Studien einen vorteilhaften Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die PH gezeigt [76]. So konnte z. B. in einer Studie an Ratten mit sekundärer biliärer Zirrhose eine reduzierte PH, ein niedrigerer intrahepatischer Widerstand, eine geringere Kontraktion von Sternzellen und eine gesteigerte Rho-Kinase-Aktivität nach Atorvastatintherapie nachgewiesen werden [97]. Auch eine antifibrotische Wirkung von Statinen konnte an humanen sowie Hepatozyten von Ratten demonstriert werden [23]. In

Abbildung 1 werden adaptiert nach Pose et al [76]. die bekannten molekularen Mechanismen dieser positiven Effekte dargestellt. Durch die Hemmung der Cholesterinbiosynthese werden dabei auch Isoprenoide (Geranyl-, Farnesyl-, Isopentenylpyrophosphat) als Cholesterinvorstufen vermindert gebildet [37]. Diese sind für posttranslationale Modifikationen (Prenylierungen) und Verankerung von Signalmolekülen in der Zellmembran verantwortlich [51]. Die Senkung der PH durch eine Statintherapie bei Zirrhose wurde in Tiermodellen vornehmlich durch die Reduktion der hepatischen endothelialen Dysfunktion vermittelt [1]. Statine induzieren durch posttranskriptionale Mechanismen direkt die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) und erhöhen so die NO-Bioverfügbarkeit, wodurch vasodilatatorische Effekte im Endothel erzielt werden [1]. Außerdem wird die Bildung des vasoprotektiven Krueppel-like Faktors 2 induziert, wodurch zusätzlich die NO Bildung gefördert und die parakrine Aktivierung von Sternzellen reduziert wird [64]. Weiterhin werden aufgrund von reduzierten posttranslationalen Prenylierungen RhoA und Ras herabreguliert [84]. So werden wiederum Aktivierung und Kontraktion von Sternzellen sowie Entzündungsreaktionen, durch reduzierte Immunzellentwicklung, T-Zell-Aktivierung und -Migration, gehemmt [17]. Die Hemmung der Rho-Kinase Signalwege wurde sowohl in Tiermodellen der Zirrhose als auch in in-vitro gezüchteten hepatischen Sternzellen nachgewiesen [97].

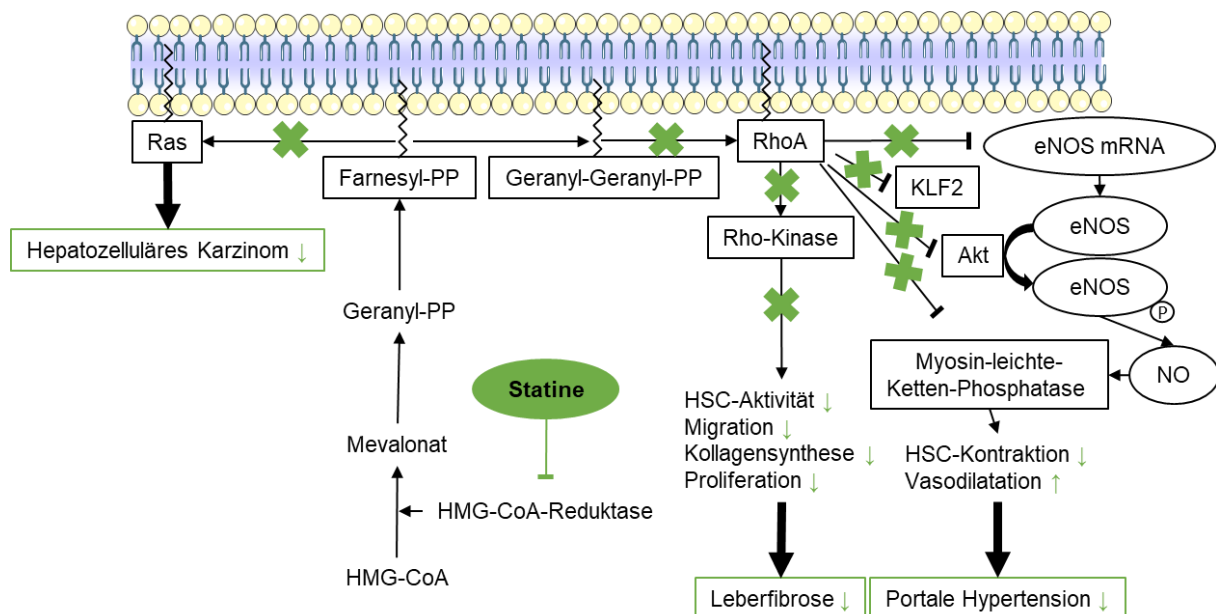


Abbildung 1: Intrahepatische Signalwege bei Statintherapie nach Pose et al. [76]

Akt, Threonin-Kinase; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; HSC, Hepatische Sternzelle; KLF2, Krueppel-like Faktor 2; NO, Stickstoffmonoxid; NOS, Stickstoffmonoxid-Synthase, PP, Pyrophosphat; mRNA, messenger Ribonukleinsäure

In klinischen Studien konnten diese experimentellen Ergebnisse von positiven Effekten der Statine bei Leberzirrhose bestätigt werden. In retrospektiven Kohortenanalysen mit verschiedenen Stadien und Ätiologien der Zirrhose waren Dekompensationsereignisse [7, 18, 54, 67], Mortalität [7, 18, 46, 54, 67], Infektionen [69] und die Inzidenz von hepatozellulären

Karzinomen (HCC) [18] reduziert. In einer Publikation konnte ein dosisabhängiger Effekt belegt werden [18]. Die Senkung der PH durch eine Statintherapie konnte auch mittels mehrerer randomisierter kontrollierter Studien (RCT) gezeigt werden [2, 3, 9, 75]. In diesen Arbeiten wurde eine Reduktion der HVPG bei Patienten unter Simvastatin- oder Atorvastatintherapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet. Die Nachbeobachtungsdauer lag dabei je nach Studie zwischen einem Monat und zwei Jahren. Eine der RCTs wies zusätzlich eine verbesserte Leberfunktion durch die Statintherapie anhand einer vermehrten Indocyanin-Grün-Ausscheidung nach [2]. Eine andere RCT setzte Statine als Sekundärprophylaxe nach Varizenblutung über zwei Jahre ein. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Rezidivblutungen festgestellt werden. Allerdings konnte eine geringere Mortalität der Statinpatienten gezeigt werden [3]. In zwei Metaanalysen zum Einfluss einer Statintherapie auf Fibrosierung, PH, Mortalität und Dekompensationen bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung wurden diese Effekte evaluiert und bestätigt. Allerdings wird das Evidenzniveau niedrig eingestuft, weshalb weitere Studien zur Statinwirkung bei Lebererkrankungen nötig sind [44, 50].

Die häufigste Nebenwirkung von Statinen sind Myopathien. Die Ursache ist noch weitgehend ungeklärt [92]. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene genetische Varianten in Enzymen und Transportern des Statinmetabolismus untersucht. Vielversprechend waren dabei zwei Genvarianten, die für Transporter der Statinaufnahme und -ausscheidung kodieren:

In einer genomweiten Studie war der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs4363657 im löslichen organischen Anionentransporter Familienmitglied 1B1 (*SLCO1B1*) (im nahezu vollständigen Kopplungsgleichgewicht mit rs4149056; c.521T>C, p.Val174Ala), mit Statin-induzierter Myopathie assoziiert [61]. *SLCO1B1* kodiert für den organischen Anionentransporter 1B1 (OATP1B1). Dieser befindet sich an der sinusoidalen Membran der Hepatozyten und ist der hepatische Statinaufnahme-Transporter. Zusätzlich ist er an der hepatischen Aufnahme zahlreicher endogener Metabolite wie Bilirubin, Gallensäuren, Hormone oder auch von Medikamenten wie Methotrexat und Rifampicin beteiligt [53]. Verschiedene SNPs im zugehörigen Gen sind mit einer gestörten Transporterfunktion verbunden [71]. Dies ist von klinischer Relevanz, da bei Trägern dieser SNPs unter Statintherapie eine Akkumulation von Statinmetaboliten nachgewiesen wurde. So gehen homozygote Varianten in rs4149056 mit einer 3,2-fach erhöhten Plasmakonzentration von Metaboliten verschiedener Statine einher [72, 73]. Eine genomweite Assoziationsstudie beschreibt bei dieser Mutation außerdem eine leicht herabgesetzte Senkungsfähigkeit der Lipoprotein niederer Dichte (LDL) von Statinen [61]. Diese exemplarisch aufgeführten Publikationen deuten auf eine geringere hepatische Statinaufnahme und damit reduzierte intrahepatische Statinkonzentrationen bei Trägern der Risikovariante p.Val174Ala (rs4149056) in *SLCO1B1* hin.

Auch für SNPs im Gen für den Adenosintriphosphat Bindungskassette G2 Transporter (*ABCG2*), einem Transporter zur biliären Statinelimination, konnte ein Einfluss auf die Statinwirkung nachgewiesen werden. Der Transporter befindet sich unter anderem an der apikalen Membran des Dünndarms und an Hepatozyten. Er ist für die biliäre Ausscheidung von verschiedenen Substanzen und Medikamenten verantwortlich [63]. Zusätzlich ist er aber auch an der intestinalen Resorption von Statinen beteiligt [36]. Verschiedene Arbeiten zeigten, dass der SNP in c.421C>A (p.Gln141Lys, rs2231142) mit einer reduzierten Transportfunktion einhergeht [52] und mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Metaboliten verschiedener Statine assoziiert ist [48]. Außerdem konnten in mehreren Studien Varianten in *ABCG2* mit einer verringerten LDL-Senkung in Verbindung gebracht werden [20, 36].

Auch wenn keine ausreichenden Daten hierzu vorliegen, könnten Varianten, die zu einem Funktionsverlust in Genen der Transporter von Statinaufnahme und -exkretion führen, die intrahepatischen Statinkonzentration verändern.

2.3 Ziel der Studie

Die Evidenz des positiven Effekts einer Statintherapie auf Komplikationen der Leberzirrhose und die PH wird derzeit für eine klinische Therapieempfehlung noch nicht als ausreichend erachtet. Besonders im fortgeschrittenen Stadium der dekompenzierten Zirrhose ist der Einfluss einer Statintherapie noch unklar. Mit dieser Studie sollen die klinischen Auswirkungen einer Statintherapie in einer Kohorte mit kompensierten und dekompenzierten Stadien der Leberzirrhose untersucht werden. Die Reduktion der PH soll dabei mit nicht-invasiven Markern erfasst werden. Weiterhin soll überprüft werden, ob das Vorhandensein von funktionell relevanten Genvarianten für Transporter der Statinaufnahme und -ausscheidung (in *SLCO1B1* oder *ABCG2*) einen Einfluss auf den Effekt der Statintherapie bei Patienten mit Leberzirrhose hat.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden insgesamt 1 088 Patienten, die zwischen 04/2013 und 04/2019 im Universitätsklinikum Halle und im Universitätsklinikum des Saarlandes am Standort Homburg aufgrund von Leberzirrhose in Behandlung waren, eingeschlossen. Dabei stammten 213 Patienten aus Halle und 875 Patienten aus Homburg. Die Patienten wurden im Rahmen der INCA-Studie (Impact of NOD2 genotype-guided antibiotic prevention on survival in patients with liver cirrhosis and ascites; EudraCT 2013-001626-26) rekrutiert. Nach Einschluss eines Patienten in die Studie wurden je zwei EDTA-Röhrchen Blut zur Isolierung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) entnommen. Diese wurden im Labor der Inneren Medizin II in Homburg zentrifugiert, der so entstandene Überstand bei -70 °C gelagert und im Anschluss die Genotypisierung der zwei SNPs des Statinstoffwechsels durchgeführt. Die Erfassung der Patientendaten fand retrospektiv anhand des Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums des Saarlandes (i.s.h.med der Fa. SAP SE) nach Durchsicht von Arztbriefen, Verlegungsberichten von externen Häusern sowie Operationsberichten und den täglichen Visiten statt. Dabei wurden die Angaben möglichst nahe zum Einschlussdatum mit einer Abweichung von maximal 14 Tagen berücksichtigt. Aus den elektronischen Patientenakten wurden klinische Parameter in eine SPSS-Datenbank eingepflegt. Neben Alter, Geschlecht und Ätiologie der Zirrhose wurden Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, verschiedene Infektionsarten und Dekompensationsereignisse bis zum Einschlussdatum erfasst. Außerdem wurde die eingenommene Medikation (Betablocker, Laktulose, Langzeit-Antibiose, Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), antivirale Therapie und Statine) dokumentiert. Zusätzlich wurde der Charlson Index (siehe 7.2.1) als Maßzahl für Komorbiditäten und der Körper-Masse-Index (BMI) berechnet. Auch vorangegangene Krankenhausaufenthalte in den letzten sechs Monaten und Aufenthalte auf der Intensivstation wurden vermerkt. Das endoskopische Vorhandensein von Varizen wurde erfasst und die Milzgröße in der Sonographie und/oder Schnittbildgebung gemessen. Auch die Untersuchungen der Lebersteifigkeitsmessung (transiente Elastografie) wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Informationen bezüglich einer Statintherapie, unbestätigter Zirrhose und Komorbiditäten, die den Schweregrad der Lebererkrankung übersteigen, wurden ausgeschlossen (Abbildung 2). Komorbiditäten, die zum Ausschluss führten, waren eine Humane Immundefizienz-Virus Infektion, eine schwere Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 20 % sowie nicht resezierbare Tumorerkrankungen. Patienten mit einem HCC als Folge bzw. Komplikation ihrer Leberzirrhose waren davon ausgenommen und wurden eingeschlossen. Zur Erfassung des Effekts der Statintherapie wurde eine paarweise Zuordnung auf Basis von Neigungswerten, englisch „Propensity Score Matching“ (PSM) durchgeführt. Dazu mussten allerdings alle Patienten mit fehlenden Werten in den Matching-Parametern ausgeschlossen

werden (n = 33). Zu diesen Patienten waren kaum Informationen verfügbar, sodass sie keinen wesentlichen Beitrag zur Studie hätten leisten können. So konnten schlussendlich 979 Patienten dem PSM zugeführt werden (Siehe 3.4).

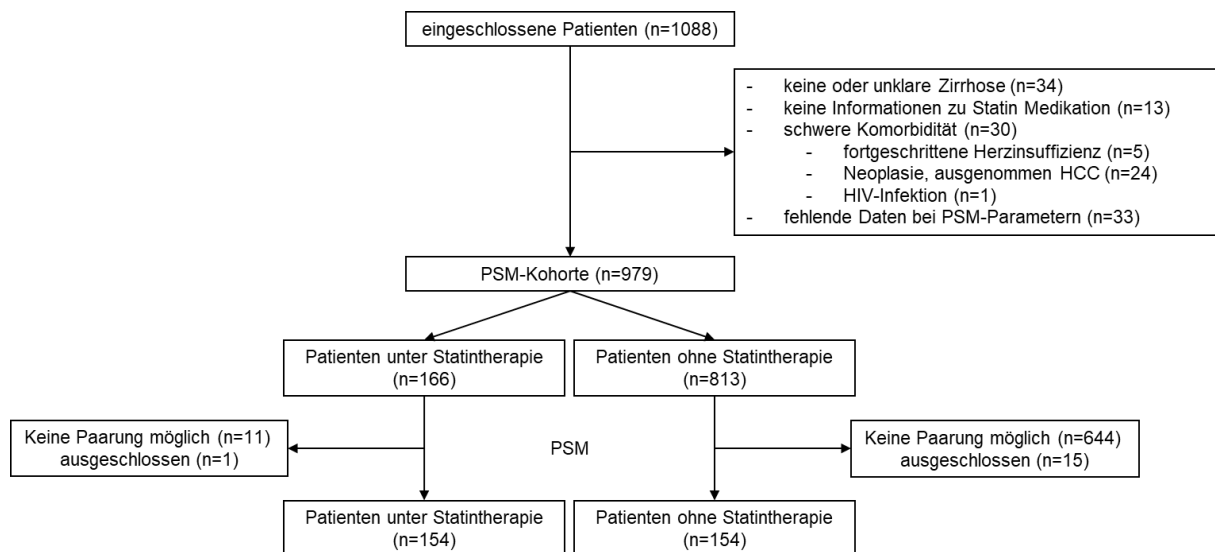


Abbildung 2: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten

HCC, Hepatozelluläres Karzinom; HIV, Human immunodeficiency virus; PSM, Propensity Score Matching

3.2 Klinische Datenerhebung

3.2.1 Diagnosekriterien der Leberzirrhose

Die Diagnose der Zirrhose wurde mittels transientser Elastografie, bioptischem Nachweis oder eindeutigen Zeichen der Zirrhose in bildgebenden Verfahren (Sonografie, Computertomografie, Magnetresonanztomografie) gestellt. Die transiente Elastografie wurde von einem erfahrenen Untersucher mit einem Fibroscan®-Gerät durchgeführt. Diese nicht-invasive Untersuchung erfasst die Lebersteifigkeit durch Bestimmung des Bindegewebsanteils der Leber. Das Gerät nutzt Ultraschall-Wellen, deren Geschwindigkeit im Lebergewebe bestimmt wird. Dabei ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit in Bindegewebe höher als in gesundem Lebergewebe, weshalb man anhand der ermittelten Geschwindigkeit eine Aussage über den Grad der Leberfibrosierung treffen kann. Das dabei erfasste Lebervolumen ist 100-mal größer als bei einer Biopsie [58]. Die Lebersteifigkeit wird in Kilopascal (kPa) angegeben. Es wurde der Median aus zehn gültigen Messungen gebildet. Die Messung wurde als valide betrachtet, wenn zehn Messungen mit einer Erfolgsrate $\geq 60\%$ und ein Interquartilsbereich $\leq 30\%$ vom Median erreicht wurden. Patienten mit einem Median $> 19,7$ kPa wurden als zirrhotisch deklariert. Bei allen Patienten mit einem Wert > 13 kPa wurden zusätzlich laborchemische, bioptische oder sonografische Zirrhose-Kriterien zur Diagnosestellung hinzugezogen [81].

Als sonografische Zeichen der Leberzirrhose zählten: ein verplumpter Leberwinkel, unscharfe Lebergrenzen, erweiterte Portaläste, Rarefizierung der Lebervenen und eine stark vermehrte

Binnenstruktur. Diese mussten vom Untersucher insgesamt als vereinbar mit einer Leberzirrhose gewertet werden.

3.2.2 Statinexposition

Die Statinexposition wurde für alle Patienten mit einer zum Einschlussdatum bestehenden Statinverordnung in Betracht gezogen. Alle Patienten, die zum Indexzeitpunkt eine Statin-Erstverordnung erhielten, galten als nicht exponiert (n = 3). Für eine Untergruppe von Patienten (n = 93) lag der Beginn der Statintherapie mehr als 30 Tage vor dem Einschlussdatum. Für alle anderen Patienten gab es keine weiteren Informationen und Vorbefunde, die Rückschlüsse auf den zeitlichen Beginn der Statintherapie zuließen. Um verschiedene Arten von Statinen mit unterschiedlicher Potenz gegenüberzustellen, wurde ihre Fähigkeit der Reduktion der LDL-Serumspiegel verglichen und eine Simvastatinäquivalentdosis berechnet. Außerdem wurden Dosis-Gruppen, wie in Tabelle 1 dargestellt, nach Möglichkeit der Senkung der LDL-Serumspiegel in Niedrig-, Mittel- und Hochdosistherapie erstellt [91]. Statin-induzierte Myopathien wurden anhand der Patientenakten erfasst und als Änderung oder Abbruch der Statintherapie bei erhöhter Kreatinkinase-Aktivität und/oder klinischen Anzeichen einer Myopathie definiert.

Tabelle 1: Statindosis-Gruppen in Tagesdosen [91]

Niedrigdosis <i>LDL-Senkung < 30 %</i>	Mitteldosis <i>LDL-Senkung 30-50 %</i>	Hochdosis <i>LDL-Senkung > 50 %</i>
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin 40 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

3.2.3 Dekompensationen

Als Dekompensationsereignisse wurden eine stattgehabte Varizenblutung, das Auftreten von Aszites, eine HE, ein HRS und Ikterus definiert. Die Diagnosekriterien entsprechen der Definition der europäischen Gesellschaft für Lebererkrankungen (EASL) [30]. Eine Varizenblutung wurde als Meläna oder Hämatemesis im Zusammenhang der Leberzirrhose und endoskopischem Vorhandensein von Varizen gewertet [3]. Die HE wurde nach den Kriterien von West-Haven (siehe 7.2.2) bewertet [104]. Das Vorhandensein von Aszites wurde durch Nachweise in der körperlichen Untersuchung und/oder in der Sonografie bestätigt. Patienten, die zur Behandlung typische Diuretika (z. B. Spironolacton) einnahmen, wurden als Patienten mit Aszites gewertet. Kriterium für das HRS war Aszites mit einem begleitenden Kreatininanstieg > 1,5 mg/dl [30]. Ikterus wurde durch ein Gesamtbilirubin ≥ 3 mg/dl oder einen Bilirubinanstieg ≥ 3 mg/dl definiert [81].

3.2.4 Bakterielle Infektionen

Alle Episoden früherer oder aktueller bakterieller Infektionen (BI), die nach der Diagnose der Zirrhose stattfanden, wurden erfasst. BI wurden nach den Kriterien von Bajaj et al. [6] und wie zuvor angewendet [81] definiert. Nur mit Antibiotika behandelte Infektionen wurden als solche betrachtet. Dabei wurde zwischen Harnwegsinfekt, spontan bakterieller Peritonitis (SBP), pulmonaler Infektion, Sepsis, Bakteriämie und anderen Infektionen unterschieden.

Tabelle 2: Diagnosekriterien für bakterielle Infektionen

Spontan bakterielle Peritonitis	> 250/µl polymorphkernige Zellen in Aszites
Pulmonale Infektion	Infiltrat in der Bildgebung der Lunge + mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Fieber ≥ 38 °C/ Hypothermie < 35 °C • Leukozytose (> 100 000/µl) oder Leukopenie (< 4 000/µl) • Erregernachweis • klinische Zeichen einer bakteriellen pulmonalen Infektion (Husten, Dyspnoe, eitriger Auswurf, pleuritische Thoraxschmerz)
Harnwegsinfekt	<ul style="list-style-type: none"> • > 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld in der Mikroskopie • positive Urinkulturen • relevante Leukozytenzahl im Urin (> 500 /µl) mit typischen Symptomen (Fieber/Schmerzen/Dysurie/Pollakisurie)
Bakteriämie	Wachstum eines nicht für die Hautflora typischen Erregers in Blutkulturen, ohne Nachweis einer anderen Infektion

3.2.5 Portale Hypertension

Das Vorhandensein von Ösophagusvarizen, als wichtiges klinisches Zeichen einer PH, wurde (mit Ausnahme von drei Patienten) bei allen Patienten mittels oberer gastrointestinaler Endoskopie überprüft. Als nicht-invasive Klassifikationen der klinisch signifikanten PH wurden der LSPS und FIB-4 berechnet:

Ein LSPS > 1,72 weist eine hohe Spezifität und Sensitivität für das Vorliegen einer klinisch signifikanten PH auf [8]. Er berechnet sich wie folgt:

$$LSPS = \frac{\text{Transiente Elastografie} \times \text{Milzgröße [cm]}}{\text{Thrombozytenzahl } \left[\frac{1}{L}\right] \times 10^9}$$

Die Lebersteifigkeit wurde mittels transientser Elastografie beurteilt. Für die Milzgröße wurde der Durchmesser am Hilus in der Ultraschall-, Computertomografie- oder Magnetresonanztomografie-Darstellung gemessen.

Der FIB-4, als nicht-invasiver Marker der Fibrosierung und auch klinisch signifikanter PH [27, 111], wird wie folgt berechnet:

$$FIB-4 = \frac{\text{Alter [Jahre]} \times ASAT \left[\frac{U}{L}\right]}{\text{Thrombozytenzahl} \left[\frac{1}{L}\right] \times 10^9 \times \sqrt{ALAT \left[\frac{U}{L}\right]}}$$

Bei Verwendung dieser Formel haben Werte < 1,45 einen 90 % einen negativen prädiktiven Wert für eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose. Werte > 3,25 haben eine 97 % Spezifität und einen positiven prädiktiven Wert von 65 % für fortgeschrittene Fibrose [90].

3.2.6 Laborchemische Parameter

Folgende laborchemische Parameter wurden möglichst nahe zum Einschlussdatum erfasst:

Tabelle 3: Erfasste Laborparameter

Laborparameter	Einheit
Natrium	mmol/l
Kreatinin	mg/dL
Harnstoff	mg/dL
Gesamtbilirubin	mg/dL
Aspartat Aminotransferase (ASAT)	U/L
Alanin Aminotransferase (ALAT)	U/L
C-reaktives-Protein (CRP)	mg/dL
Albumin	g/L
Hämoglobin	g/dL
Thrombozyten	10 ⁹ /L
Leukozyten	10 ⁹ /L
Internationale normalisierte Ratio (INR)	dimensionslos
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	Sekunden
Lipoprotein hoher Dichte (HDL)	mg/dL
Lipoprotein niederer Dichte (LDL)	mg/dL
Triglyceride	mg/dl
Gesamtcholesterin	mg/dl
Glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C (HbA1c)	mmol/mol
Kreatinkinase (CK)	U/L

Auf Basis dieser Parameter wurde der MELD (Model of End Stage Liver Disease)-Score berechnet. Diese Klassifikation nimmt eine Einteilung nach Schweregrad der Lebererkrankung vor und dient zur Priorisierung von Lebertransplantationen [45].

Er wird wie folgt berechnet:

$$MELD = 10 \times (0,957 \times \ln \text{Kreatinin} + 0,378 \times \ln \text{Bilirubin} + 1,12 \times \ln \text{INR} + 0,643)$$

Dabei wurden folgende Modifikationen vorgenommen:

- Serumnatriumwerte unter 125 mmol/L wurden als 125 mmol/L gewertet.
- Serumnatriumwerte über 137 mmol/L wurden als 137 mmol/L gewertet.
- Der kleinstmögliche Wert pro Variable ist 1.

- Die Werte reichen von 6 bis 40 Punkten.

Zusätzlich wurde die Child-Pugh-Klassifikation (CPS) zur Darstellung von Prognose und Schweregrad der Lebererkrankung berechnet [21]. Der Grad der Enzephalopathie wird dabei mithilfe der West-Haven-Klassifikation erfasst (siehe 7.2.2)

Tabelle 4: Child-Pugh-Klassifikation

INR, Internationale normalisierte Ratio

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	
Serumalbumin in g/dl	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8	Child A: 5-6 Punkte Child B: 7-9 Punkte Child C: 10-15 Punkte
Bilirubin in mg/dl	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0	
INR	< 1,70	1,71-2,20	> 2,20	
Aszites in der Sonografie	kein	mittelgradig	massiv	
Grad der Enzephalopathie	keine	I-II	III-IV	

3.3 DNA-Analyse

3.3.1 DNA-Isolierung

Die Extraktion der DNA erfolgte aus Vollblut mittels des „QIAamp® DNA Blut Mini Kit“ der Firma Qiagen. Dabei wurden aus 200 µl Vollblut 3-12 µg DNA extrahiert. Nach Zersetzung der Zell- und Kernmembran durch eine Protease wird die freigewordene DNA durch Zentrifugation an die Silikagelmembran einer Spin-Säule gebunden (Phasenextraktion). Die gebundene DNA wird in der Folge in zwei Schritten von kontaminierenden Stoffen gereinigt und mit einem Extraktionspuffer eluiert.

Alle Proben wurden unter Raumtemperatur verarbeitet. Zuerst wurden 20 µl QIAGEN Protease in ein 1,5 ml Mikrozentrifugen-Röhrchen pipettiert. Dazu wurden 200 µl der Vollblut-Probe gegeben, sowie 200 µl des Puffers „AL“. Das Reagenz wurde 15 Sekunden mit dem Vortex-Mischgerät gemischt. Daraufhin wurde der Ansatz bei 56 °C für 10 Minuten inkubiert und danach 5 Sekunden bei 8 000 U/min zentrifugiert, um Kontamination beim Öffnen des Behälters zu vermeiden. Nachfolgend wurden 200 µl Ethanol (96-100 %) hinzugegeben und wie oben beschrieben erneut mittels Vortex-Gerät gemischt und zentrifugiert, um Tröpfchen im Deckel zu entfernen. Das Gemisch wurde vorsichtig auf eine Spin-Säule mit einem 2 ml Auffangröhrchen gegeben und gemeinsam 1 Minute bei 8 000 U/min zentrifugiert. Nun wurde die Spin-Säule in ein neues 2 ml Auffangbehältnis gegeben und mit 500 µl Puffer „AW1“ eine Minute bei 8 000 U/min zentrifugiert. Dies wurde unter Zugabe von 500 µl Puffer „AW2“ wiederholt und bei 13 000 U/min drei Minuten zentrifugiert, wobei das vorherige Auffangröhrchen samt Flüssigkeit verworfen wurde. Die Spin-Säule wurde vorsichtig in ein neues beschriftetes 1,5 ml Reaktionsgefäß platziert und 200 µl des Puffers „AE“ direkt auf die Membran in der Mitte der Spin-Säule gegeben. Der Ansatz wurde eine Minute bei Raumtemperatur inkubiert und bei 8 000 U/min eine Minute zentrifugiert [79].

3.3.2 DNA-Konzentration und -Reinheit

Die Konzentration und Reinheit der DNA wurde mittels des NanoDrop® ND-1000 Spektralphotometers bestimmt. Das Spektralphotometer misst Absorptionen der Probe bei verschiedenen Wellenlängen im sichtbaren Spektrum mit einer gewissen Bandbreite. So kann photometrisch die Zusammensetzung eines Stoffes untersucht werden.

Für die Konzentration der Nukleinsäure-Proben wird die Absorption bei der Wellenlänge von 260 nm und 10 mm Bandbreite gemessen. Die Wellenlänge für die Nulllinie beträgt 340 nm.

Die Berechnung der exakten DNA-Konzentration folgt dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$c = \frac{A \times \epsilon}{b}$$

c = DNA-Konzentration [ng/µl]

A = Absorption in Absorptionseinheiten

ε = Extinktions-Koeffizient für Doppelstrang DNA

b = Bandbreite [cm]

Das Gerät misst die Absorption der Probe für drei verschiedenen Wellenlängen (230 nm, 260 nm und 280 nm). Über Berechnungen von Verhältnissen der Absorptionsmaxima können Angaben über mögliche Kontaminanten der Probe gemacht werden. Proteine haben ihr Maximum bei 280 nm. Der 260/280-Quotient von Nukleinsäure-Absorption und Protein-Absorption zeigt bei Werten < 1,8 eine Kontamination mit Proteinen oder anderen Stoffen mit Absorptions-Maxima bei 280 nm an. Ein Verhältnis von ≈ 1,8 spricht für reine DNA. Ein weiterer Quotient ist das 260/230 Verhältnis, das bei reiner DNA im Bereich zwischen 1,8 und 2,2 liegt. Werte außerhalb dieses Bereiches sind weitere Indikatoren für Verunreinigungen. Vor der Durchführung der Messungen wurde der NanoDrop® mit einer Blindprobe (Wasser) initialisiert und als Referenzwert eine Probe des „AE“ Puffers (Bestandteil des QIAamp DNA Blut Mini Kit) gemessen. Dann wurden 1,1 µl einer aufgetauten und mittels „pulse-vortexing“ gemischten Patienten-Probe auf die Messfläche des Spektralphotometers gegeben und die Messung durchgeführt [95].

3.3.3 SNP Analyse

Die genetische Analyse der isolierten DNA auf Expression der SNPs erfolgte mittels allelischer Diskriminierung durch den TaqMan® (TaqMan® 7500 fast Real-time PCR-System). Das vollautomatische Verfahren kombiniert eine DNA-Vervielfältigung mittels Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (PCR) und eine Analyse der DNA. Die PCR erfolgt in drei Schritten: 1. Denaturierung (Auftrennung der DNA-Doppelstränge in DNA-Einzelstränge); 2. Anlagerung des Primers, als Ausgangspunkt der DNA-Polymerase; 3. Elongation (Polymerase lagert Nukleotide zu einem komplementären DNA-Strang). Diese drei Schritte werden beliebig oft wiederholt. Zur Identifizierung des SNPs lagert sich während des PCR-Zyklus eine fluoreszenzmarkierte

Gensonde an den komplementären DNA-Einzelstrang an. Innerhalb des Testreagenz befinden sich zwei Gensonden, eine mit einer hochspezifisch selektiven Oligonukleotidsequenz für den Wildtyp und eine mit einer Oligonukleotidsequenz für die Mutation. Diese Sonden sind mit zwei unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen (einer VIC, einer FAM) am 5'-Ende (Reporter) markiert. Am 3'-Ende befindet sich der Quencher, der durch seine räumliche Nähe zum Reporter dessen Fluoreszenz durch strahlungsfreien Energie-Resonanz-Transfer (FRET) unterdrückt. Ein sogenannter „minor groove binder“ setzt die Schmelztemperatur herab und sorgt dafür, dass kleinere Sonden eingebaut werden können, wodurch die Spezifität erhöht wird. Während der DNA-Amplifikation wird die Gensonde abwärts des Primers an den komplementären DNA-Strang gebunden. Erreicht die DNA-Polymerase bei der Elongation die Sonde, wird der Fluoreszenzfarbstoff durch ihre 5'3'-Exonuklease-Aktivität abgespalten, räumlich vom Quencher getrennt und somit der Energietransfer zwischen Reporter und Quencher gestoppt. Der Reporter fluoresziert nun mit seiner spezifischen Wellenlänge (Abbildung 3). Das Fluoreszenzsignal zeigt an, welche Gensonde in der DNA gebunden wurde und somit welche Allele in der Probe exprimiert sind. Das Fluoreszenzsignal ist proportional zur Anzahl der gespaltenen Sonden und steigt proportional zur Menge der gebildeten PCR-Produkte mit der Anzahl der PCR-Zyklen an [94].

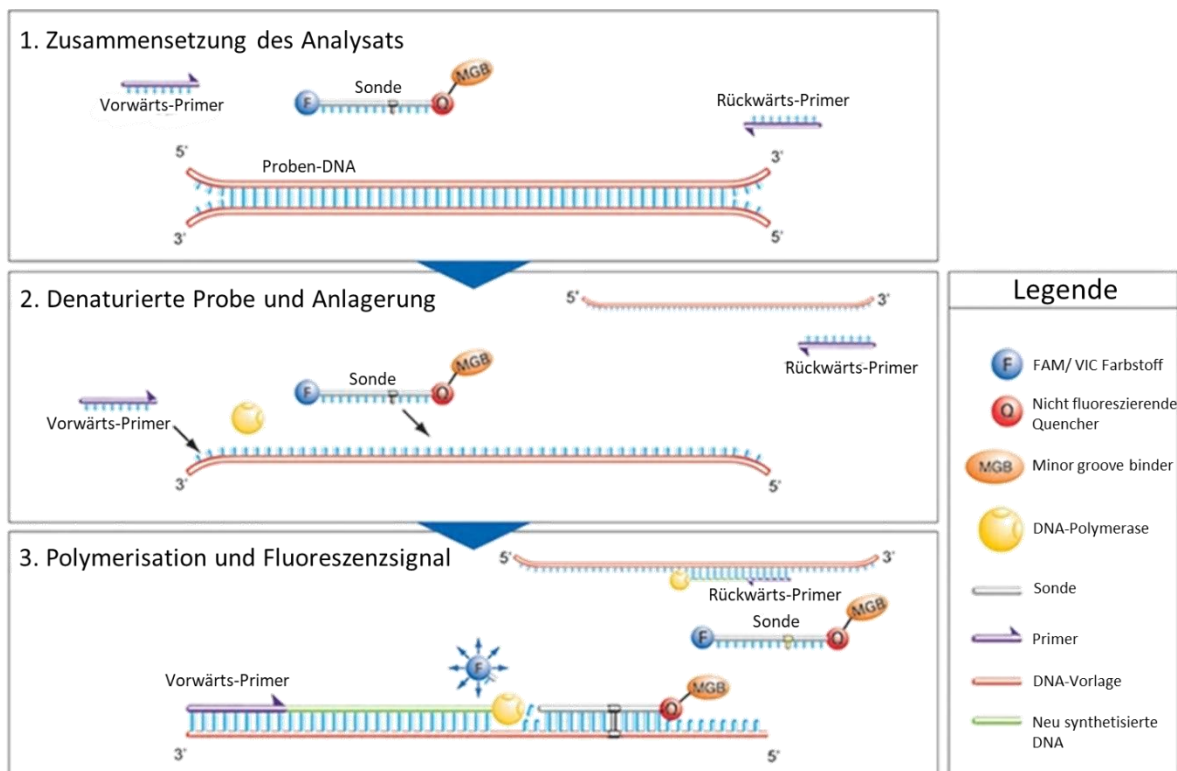


Abbildung 3: Ablauf der Polymerasekettenreaktion mit dem TaqMan®

Thermo Fisher, Grundlagen der Real-Time-PCR nach [94]

Diese Methode wird häufig zum Erkennen von SNPs eingesetzt. Bei einem SNP ist in der c-DNA ein Nukleotid ausgetauscht, wodurch unter Umständen eine andere Aminosäure codiert wird. Für diese Arbeit wurden die SNPs c.521T>C (p.Val174Ala, rs4149056) in *SLCO1B1* und

c.421C>A (p.Gln141Lys, rs2231142) in *ABCG2* in den extrahierten DNA-Proben untersucht. Dabei ist bei einer Variante in *SLCO1B1* auf Chromosom 12 an Position 521 der c-DNA die Base Thymin durch Cytosin ausgetauscht. Dieser Austausch führt im Protein an Position 174 zu einem Austausch von Valin zu Alanin. Bei der Variante in *ABCG2* ist auf Chromosom 4 an Position 421 der c-DNA Cytosin durch Adenin ausgetauscht und daraus resultierend im Protein an Position 141 Lysin durch Glutamin ersetzt.

Zur allelischen Diskriminierung wurden die Testreagenzien, englisch „Assay“ mit ID C__30633906_10 (für *SLCO1B1*) und ID C__15854163_70 (für *ABCG2*) der Firma Applied Biosystems verwendet. Ein Assay besteht aus einem Primer, TaqMan®-Sonden mit einer FAM oder VIC Farbstoffmarkierung am 5'-Ende und einem „minor groove binder“, sowie einem nicht fluoreszierenden Quencher am 3'-Ende. Dabei sind Primer sowie Sonden höchst spezifisch für die Mutation oder den Wildtyp. In dieser Arbeit steht „Allel 1“ für die Mutation und wird durch den Reporter-Farbstoff VIC markiert. „Allel 2“ ist der Wildtyp und wird durch den Reporter-Farbstoff FAM markiert.

Die Sonden wiesen folgende Sequenzen auf:

- *SLCO1B1*
 - Allel 1 → VIC: CTGGGTCATACATGTGGATATATGCGTTTCATGGGTAATAT-GCTTCGTGG
 - Allel 2 → FAM: CTGGGTCATACATGTGGATATATGTGTTTCATGGGTAATAT-GCTTCGTGG
- *ABCG2*
 - Allel 1 → VIC: CAAGCCGAAGAGCTGCTGAGAACTGTAAGTTTTCTCTCAC-CGTCAGAGT
 - Allel 2 → FAM: CAAGCCGAAGAGCTGCTGAGATTAAGTTTTCTCTCAC-CGTCAGAGT

Zunächst wurde für alle DNA-Proben und beide SNPs der Master Mix erstellt, gevortext und kurz zentrifugiert. Die Herstellung erfolgte wie folgt:

Master Mix (4 µl pro DNA-Probe)

2,5 µl	TaqMan® Master GTXpress Mix (Applied Biosystems, Darmstadt)
1,25 µl	Steriles Wasser
0,25 µl	Genotypisierung-Assay (Applied Biosystems, Darmstadt)

4 µl dieses Mastermix wurde in jede Vertiefung einer 96 PCR-Lochplatte pipettiert. Dazu wurde je 1 µl DNA gegeben und mit Folie überklebt. Auf jeder Platte wurden drei Negativkontrollen mit sterilem Wasser einpipettiert. Die Platten wurden in einer Plattenzentrifuge zentrifugiert, in den TaqMan® eingebracht und die Software gestartet.

Der TaqMan® kann mittels allelischer Diskriminierung je nach Fluoreszenzsignal (VIC oder FAM) auf den Genotyp der Probe schließen: Homozygot (Proben mit nur Allel 1 oder Allel 2), Heterozygot (Proben mit sowohl Allel 1 als auch Allel 2). Die Software stellt die Ergebnisse der Reporter-Farbstoff-Fluoreszenz in einem Streudiagramm dar. Dabei werden die Daten aus jeder Vertiefung der Platte als einzelner Datenpunkt auf dem Streudiagramm dargestellt (siehe Abbildung 4) [4].

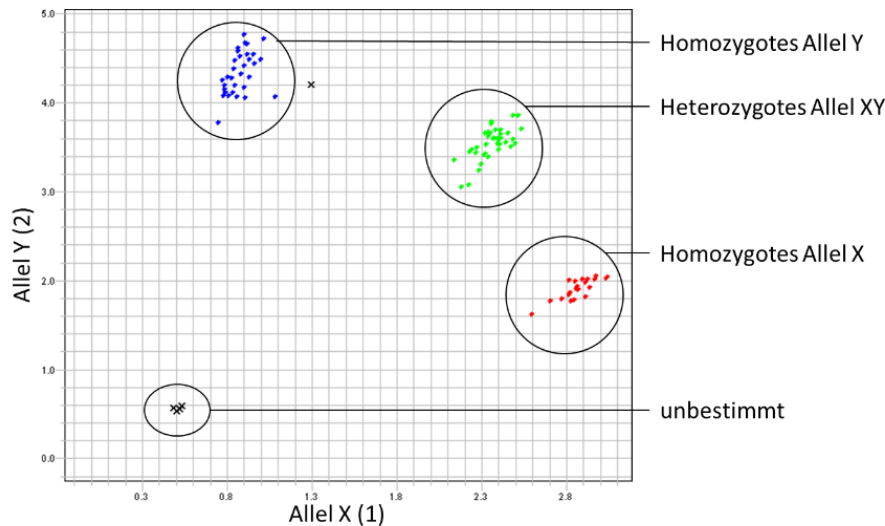


Abbildung 4: Allelische Diskriminierung [4]

3.4 Statistische Analyse

Um strukturelle Unterschiede zwischen Statin- und Nicht-Statinpatienten zu minimieren, wurde eine paarweise Zuordnung auf Basis von Neigungswerten, das sogenannte Propensity Score Matching, durchgeführt. Diese Methode ist im letzten Jahrzehnt immer populärer geworden, da RCTs als Goldstandard sehr aufwändig sind und keine externe Validität aufweisen. So lassen sich in Beobachtungsstudien (retrospektive Analysen, Kohortenstudien) einige Charakteristika randomisiert kontrollierter Studien imitieren und nachträglich eine „Pseudo-Randomisierung“ durchführen. Dabei erfolgt die Therapiezuweisung nicht zufällig, sondern beide Gruppen (exponiert und nicht exponiert) werden nachträglich für festgelegte Störgrößen adjustiert. Die dafür ausgewählten Parameter beeinflussen Exposition sowie Therapieerfolg. Aus diesen festgelegten Variablen wird für jeden Patienten ein Neigungswert, englisch „Propensity Score“ (PS) mittels logistischer Regressionsmodelle berechnet. Der PS beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der ein Patient die zu untersuchende Therapie erhält. Bei einer RCT beträgt dieser 0,5. Bei einer 1:1 Paarung, dem sogenannten Matching, wird jedem Patienten, ein Patient mit möglichst gleichem PS zugeordnet. Die PS werden in den beiden Gruppen (exponiert und nicht exponiert) balanciert, sodass die Verteilung der Störvariablen in beiden Gruppen gleich ist und man den Behandlungseffekt bedingt unabhängig beurteilen kann. Die Ähnlichkeit zu einer RCT wird im unteren Abschnitt von Abbildung 5 deutlich [55].

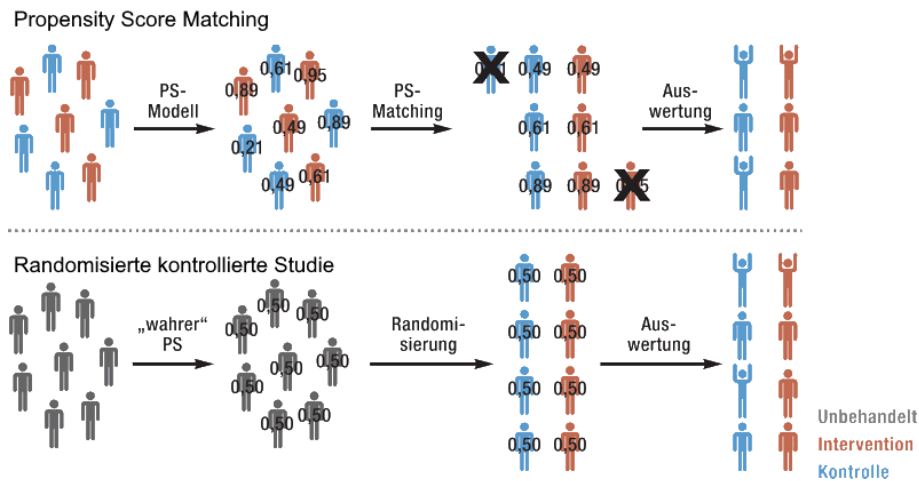


Abbildung 5: Propensity Score Matching versus randomisierte kontrollierte Studie

Deutsches Ärzteblatt 35-36/2016 [55]

In dieser Studie wurden als Matching-Parameter potenziell einflussnehmende Faktoren auf den Therapieerfolg ausgewählt. Dabei lag der Fokus auf Parametern, die den Erfolg einer Statintherapie und nicht Gründe für die Initialisierung einer Statintherapie berücksichtigen, da dies besonders in kleineren Kohorten zu einer Vergrößerung der Varianz ohne Abnahme der Verzerrung führt [16].

Man vermutet, dass Statinpatienten grundsätzlich gesünder sind, ihre Zirrhose gehäuft auf Basis eines NAFLD entwickeln, vermehrt unter ärztlicher Überwachung stehen und eine höhere Therapieadhärenz aufweisen als Zirrhose-Patienten ohne Statintherapie. Auch deuten hohe Cholesterinspiegel, die meist zur Initiation von Statinen führen, auf eine erhaltene Leberfunktion hin. Als solche Parameter, die die genannten strukturellen Unterschiede zwischen Statin- und Nicht-Statin-Anwendern erfassen, wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Ätiologie der Zirrhose, Vorhandensein von Diabetes mellitus Typ 2, Infektionen zwei Wochen vor Einschlussdatum, ein Krankenhausaufenthalt innerhalb sechs Monaten bis zur Aufnahme in die Studie, sowie vorangegangene Aufenthalte auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus ausgewählt. Zusätzlich wurden Laborparameter, die den MELD-Score bilden oder Ausdruck verschiedener Stadien der Lebererkrankung sind, wie Natrium, Kreatinin, Bilirubin, Albumin, INR und Hämoglobin berücksichtigt. Außerdem wurden Medikamente, die die Prognose der Lebererkrankung beeinflussen könnten wie Betablocker, Langzeitantibiotika, Lactulose, PPI und aktuelle antivirale Therapien erfasst. Da alle zum PSM herangezogenen Parameter vollständig sein mussten, wurden 33 Patienten aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen. Die Patienten wurden anhand ihres PS-Wertes 1:1 mit ihrem nächstgelegenen Nachbarn mit einer maximalen Differenz (englisch „Caliper“) der PS von 0,15 gepaart. Schlussendlich konnten 154 mit Statin behandelte Patienten mit 154 Nicht-Statin-Anwendern gepaart werden. Elf Statinpatienten konnten keinem Patienten der Kontrolle zugeordnet werden. Ein Patient wurde aufgrund eines stark abweichenden PS ausgeschlossen.

Das PSM wurde mit dem Modul „psmatching“ in SPSS 24.0 (SPSS, München, Deutschland) unter „R-plug“ in 3.2.5 und „R essentials“ für SPSS Version 24.0 durchgeführt [96].

Zum Vergleich der Statin- und Kontrollgruppe für qualitative Variablen fanden konditional logistische Regressionsmodelle Anwendung. Für quantitative Variablen mit Normalverteilung wurde der t-Test für verbundene Proben und bei nicht-parametrischen Variablen der Wilcoxon-Rang-Test angewandt.

Die genetische Subgruppenanalyse wurde mit dem χ^2 -Test und je nach Verteilung der Werte mit dem t-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 24.0 (SPSS, IBM, München, Deutschland) durchgeführt. Beidseitige p-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Für eine Signifikanz durfte die Zahl 1 nicht im 95 %-Konfidenzintervall (KI) enthalten sein. Quantitative Parameter wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Kategorische Variablen wurden als absolute Zahlen oder Prozentangabe sowie Odds Ratio (OR) und 95%-KI angegeben.

Die Konsistenz der Allelfrequenzen mit dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wurde mit einem exakten Fisher-Test geprüft (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Das Hardy-Weinberg-Equilibrium ist ein mathematisches Modell aus der Populationsgenetik, das von einer idealen Population ausgeht. Kennzeichen dieser idealen Population sind eine sehr große Individuenzahl, Panmixie (alle Paarungen sind gleich wahrscheinlich und gleich erfolgreich), sowie fehlende Mutationen, Selektion oder Migration, welche die Allelfrequenz ändern könnten. Dieses idealisierte Modell lässt sich zur Berechnung von Häufigkeiten von Allelen in einer Population einsetzen. Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht können entweder auf einen Verstoß gegen die zugrundeliegenden Annahmen hinweisen (Populationsgröße zu gering, Auftreten von Mutationen) oder ein Zeichen für Fehler bei der Genotypisierung sein.

3.5 Materialien

3.5.1 DNA-Extraktion

- QIAamp DNA Blood Mini Kit Qiagen (Venlo)
 - o Qiagen Protease
 - o Puffer „AL“
 - o Puffer „AW1“
 - o Puffer „AW2“
 - o Puffer „AE“
 - o 2 ml Collection Tubes
 - o Spin Columns
- Zentrifuge Eppendorf 5415D Eppendorf (Hamburg)
- Pulse Vortex Vibra Mix (Apeldorn)
- Eppendorf Research Pipetten 2,5, 10, 20, 100, 200 µl Eppendorf (Hamburg)
- Reaktionsgefäße 1,5 ml Sarstedt (Nümbrecht)
- Pipettenspitzen Sarstedt (Nümbrecht)

3.5.2 Bestimmung von DNA-Konzentration und -Reinheit:

- NanoDrop Spectrophotometer ND-1000 Thermo Fisher (Waltham)
- Eppendorf Research Pipette 2,5 µl Eppendorf (Hamburg)
- Pipettenspitzen Sarstedt (Nümbrecht)
- Präzisionswischtücher Kimberly Clark Professional (Koblenz)

3.5.3 PCR

- TaqMan® 7500 fast Real-time PCR-System Applied Biosystems (Foster City)
- 96 PCR Platte Sarstedt (Nümbrecht)
- PCR Klebefolie Sarstedt (Nümbrecht)
- TaqMan® GTXpress Master Mix Applied Biosystems (Foster City)
- Aqua bidest. „LiChroslov“ Merck (Darmstadt)
- Assay C__15854163_70 (für *ABCG2*) Thermo Fisher (Waltham)
- Assay C__30633906_10 (für *SLCO1B1*) Thermo Fisher (Waltham)
- TaqMan® Software 7500 v.2.3 Applied Biosystems (Foster City)
- Plattenzentrifuge Sigma 4-15C Qiagen (Venlo)

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Propensity Score Matching der Gesamtkohorte

Zur Minimierung der Unterschiede der Interventions- und Kontrollgruppe wurde ein PSM mit 979 Patienten durchgeführt. Wie in Abbildung 2 dargestellt, sind zuvor 109 Patienten ausgeschlossen worden. Nach der Durchführung des PSM war für zwölf Statinpatienten kein Patient der Kontrollgruppe mit passendem PS vorhanden. Schlussendlich besteht die gepaarte Kohorte aus 154 Patienten mit und 154 Patienten ohne Statintherapie. In Tabelle 5 sind die Paarungskriterien vor und nach dem PSM dargestellt. Vor dem PSM sind die Statinpatienten (n = 166) jünger, vornehmlich männlich und haben eine weniger fortgeschrittene Lebererkrankung. Dies zeigt sich an niedrigeren Bilirubin- und INR-Werten, höhere Serum-Natrium-, Albumin- und Hämoglobinwerte und seltener eingenommene Laktulose-Medikation. Die Prävalenz von alkoholischen Lebererkrankungen, Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektionen ist geringer, während NAFLD- und kryptogene Fälle mehr als verdoppelt sind. Wie erwartet haben Patienten unter Statintherapie vermehrt einen Diabetes mellitus Typ 2, als Ausdruck des metabolischen Syndroms, die häufigste Indikation für Statine.

Alle Matching-Parameter, die zuvor zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlichen Werte waren nach dem PSM angeglichen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Matching-Parameter vor und nach dem Propensity Score Matching

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

BI, bakterielle Infektionen; INR, Internationale normalisiert Ratio; NAFLD, nicht -alkoholische Fettleber; PPI, Protonenpumpeninhibitor; PSM, Propensity Score Matching

	vor PSM			nach PSM		
	kein Statin (n = 813)	Statin (n = 166)	p-Wert	kein Statin (n = 154)	Statin (n = 154)	p-Wert
Geschlecht			0,002			0,34
weiblich	296 (36,4)	40 (24,1)		32 (20,5)	39 (25,3)	
männlich	517 (63,6)	126 (75,9)		122 (79,5)	115 (74,7)	
Alter (Jahre)	59,7 \pm 11,2	66,1 \pm 9,6	< 0,001	65,2 \pm 10,3	65,3 \pm 9,4	0,90
Diabetes mellitus (ja)	221 (27,2)	88 (53,0)	< 0,001	77 (50,0)	77 (50,0)	
Ursache der Zirrhose						
alkoholisch	460 (56,6)	70 (42,2)		75 (48,7)	69 (44,8)	
Hepatitis C	118 (14,5)	12 (7,2)		13 (8,4)	12 (7,8)	
Hepatitis B	27 (3,3)	3 (1,8)		4 (2,6)	3 (1,9)	
NAFLD	49 (6,0)	23 (13,9)		12 (7,8)	22 (14,3)	
kryptogen	69 (8,5)	37 (22,3)		26 (16,9)	29 (18,8)	
andere	90 (11,1)	21 (12,6)		24 (15,6)	19 (12,3)	
Medikation (ja)						
Betablocker	383 (47,1)	100 (60,2)	0,002	95 (61,7)	88 (57,1)	0,39
Langzeit-Antibiose	162 (19,9)	21 (12,7)	< 0,001	20 (13,0)	21 (13,6)	0,87
Laktulose	331 (40,7)	43 (25,9)	0,03	46 (29,9)	42 (27,3)	0,56
PPI	517 (70,2)	129 (77,7)	0,05	114 (74,0)	118 (76,6)	0,56
antivirale Therapie	110 (13,5)	10 (6,0)	0,007	10 (6,5)	10 (6,5)	1,00
Laborparameter						
Natrium (mmol/L)	137,5 \pm 4,8	138,8 \pm 4,1	0,001	138,0 \pm 4,4	138,6 \pm 4,2	0,08
Kreatinin (mg/dL)	1,1 \pm 0,8	1,2 \pm 0,7	0,003	1,2 \pm 0,8	1,2 \pm 0,7	0,86
Bilirubin (mg/dL)	2,8 \pm 4,8	1,5 \pm 1,8	< 0,001	1,4 \pm 1,3	1,5 \pm 1,9	0,46
Albumin (g/dL)	34,8 \pm 7,2	36,3 \pm 8,	0,01	35,5 \pm 7,0	36,1 \pm 8,3	0,28
Hämoglobin (g/dL)	11,9 \pm 2,6	12,6 \pm 2,3	0,002	12,3 \pm 2,4	12,5 \pm 2,4	0,68
INR	1,3 \pm 0,4	1,3 \pm 0,3	0,01	1,3 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3	0,94
BI zwei Wochen vor Ein-schluss (ja)	126 (15,5)	16 (9,6)	0,05	14 (9,1)	15 (9,7)	0,85
Krankenhausaufenthalt 6 Monate vor Einschluss (ja)	441 (54,2)	70 (42,2)	0,005	70 (45,5)	69 (44,8)	0,91
Krankenhausaufenthalt (ja)	716 (88,1)	143 (86,1)	0,49	141 (91,6)	133 (86,4)	0,16
Aufenthalt Intensivstation (ja)	151 (18,6)	39 (23,5)	0,15	35 (22,7)	35 (22,7)	1,00

Zusätzlich wurden zur Analyse der Qualität des PSM einige univariate und multivariate Tests zur Bestimmung des Gleichgewichts der Kovariablen untereinander durchgeführt. Abbildung 6 zeigt die Histogramme der standardisierten Unterschiede vor und nach dem PSM mit überlagerten Kerneldichteschätzungen. Man erkennt deutlich, dass die standardisierten Unterschiede durch das PSM reduziert worden sind und sich die Kerneldichte-Kurve sichtlich verschmälert hat.

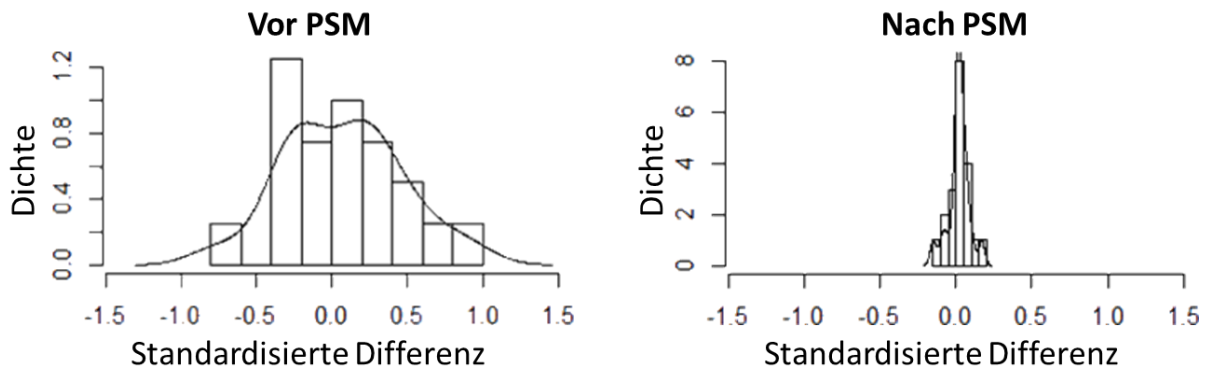


Abbildung 6: Histogramme der standardisierten Unterschiede vor und nach dem Propensity Score Matching

Abbildung 7 zeigt eine Punktdarstellung der PS der einzelnen Patienten im Datensatz. Die PS der Kontrollgruppe waren insgesamt niedriger als die der Interventionsgruppe. Es wird deutlich, welche Patienten aufgrund eines abweichenden PS ausgeschlossen werden mussten.

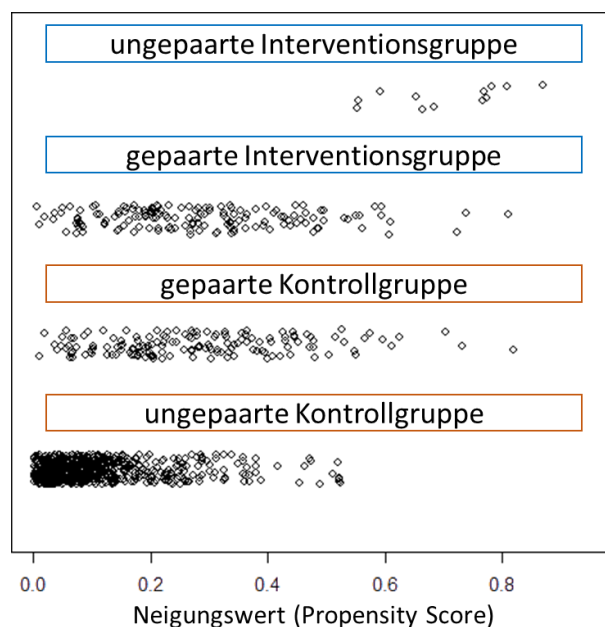


Abbildung 7: Punktdiagramme der Propensity Scores einzelner Patienten in gepaarten und nicht gepaarten Gruppen

Auch der χ^2 -Balancierungs-Test war nicht signifikant ($p = 0,99$). Nach dem PSM war bei keinem Parameter die Standardabweichung $> 0,25$. Anhand dieser Untersuchungen ist davon auszugehen, dass die Störvariablen ausbalanciert sind und das PSM eine gute Qualität aufweist. Die Unterschiede der einzelnen Variablen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe konnten minimiert werden. Dies zeigt sich auch im direkten Vergleich der Werte, wie in Tabelle 5 dargestellt.

4.1.2 Gepaarte Patientenkohorte

In der gepaarten Kohorte ($n = 308$) waren 76,9 % der Patienten ($n = 237$) männlich. Das mittlere Alter lag bei $65,3 \pm 9,8$ Jahren. 50,3 % der Patienten ($n = 155$) litten unter einem Diabetes mellitus Typ 2. Der durchschnittliche BMI betrug $28,6 \pm 5,8$. Die häufigste Ursache der Zirrhose

war mit 46,8 % die alkoholische Zirrhose ($n = 144$). 62,7 % der Patienten ($n = 193$) hatten ein dekompensiertes Stadium ihrer Erkrankung. Zum Einschluss in die Studie befanden sich 112 Patienten (36,4 %) im Stadium Child A, 95 Patienten (30,8 %) im Stadium Child B und 35 im Stadium Child C (11,3 %). Der mittlere MELD-Score lag bei $11,89 \pm 4,8$. 31,5 % der Patienten ($n = 97$) haben ein HCC.

Für 138 (89,6%) der gepaarten Statinpatienten war die eingenommene Substanz bekannt. Das am häufigsten eingenommene Statin war Simvastatin ($n = 87$), gefolgt von Atorvastatin ($n = 39$). Pravastatin ($n = 8$) und Fluvastatin ($n = 4$) waren weniger häufig (siehe Abbildung 8). Für 124 Patienten (80,5%) konnte die eingenommene Dosis ermittelt werden. Die mittlere Simvastatinäquivalentdosis betrug dabei $35,2 \pm 22,1$ mg pro Tag.

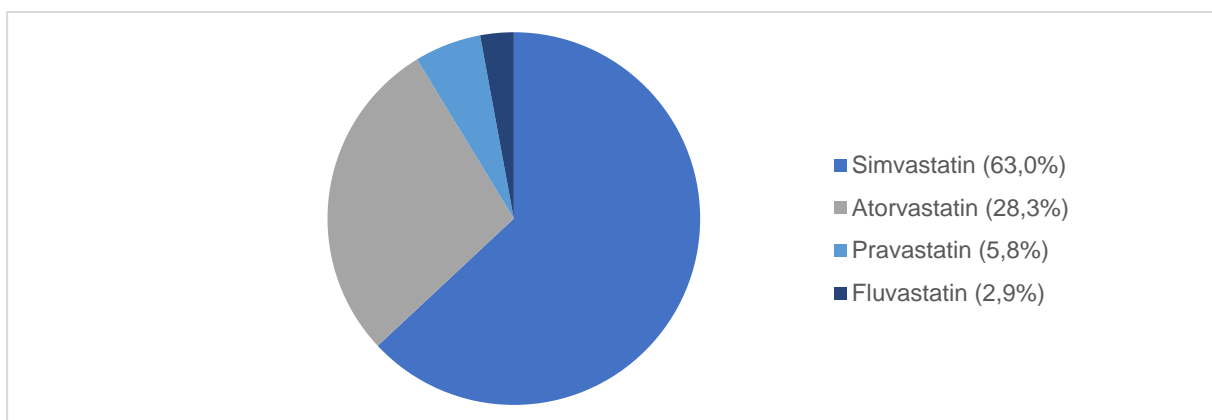


Abbildung 8: Statinpräparate in der gepaarten Kohorte

4.2 Effekt einer Statintherapie

In der gematchten Kohorte wurden Statinpatienten der Kontrollgruppe gegenübergestellt und somit der Einfluss einer Statintherapie auf die PH, Dekompensationen, Infektionen und Laborparameter analysiert. Wie in Tabelle 6 dargestellt, gab es dabei keinen Unterschied hinsichtlich der Komorbiditäten (erfasst durch den Charlson Komorbiditätsindex) und des BMI. Bei Patienten, die mit Statinen behandelt worden sind, traten mit geringerer Wahrscheinlichkeit Dekompensationsereignisse auf ($p = 0,02$). Dies war hauptsächlich durch eine geringere Häufigkeit von Varizenblutungen ($p = 0,02$) und Aszites ($p = 0,04$) bedingt. Andere Dekompensationsereignisse (HE, HRS, Ikterus) waren in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt.

Anzeichen einer PH wie Varizen ($p < 0,001$), LSPS ($p = 0,01$), FIB-4 ($p = 0,02$) und Milzgröße ($p = 0,02$) waren bei Patienten unter Statintherapie geringer ausgeprägt. Darüber hinaus zeigten Patienten unter Statintherapie höhere Thrombozytenzahlen ($p < 0,001$). Serumlipide (HDL, LDL, Triglyzeride und Gesamtcholesterin) waren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht unterschiedlich. Auch der HbA1c, als Langzeit-Glukosewert, zeigte keine Diskrepanz. Die Inzidenz von HCC und verschiedenen Infektionen war durch die Statintherapie nicht

beeinflusst. Die Leukozytenzahlen waren bei Statinpatienten höher ($7,3 \times 10^9/L \pm 3,7 \times 10^9/L$ versus $6,5 \times 10^9/L \pm 0,8 \times 10^9/L$).

Die Kreatinkinase war bei Patienten unter Statintherapie höher ($p = 0,03$). Dies könnte Ausdruck der Myotoxizität der Statine sein. In der Statin-Kohorte wurden drei Fälle von Statin-induzierter Myopathie beobachtet ($p = 0,39$). Die Transaminasen, als potenzielle Marker einer Hepatotoxizität, unterschieden sich bei Statinpatienten und Kontrollgruppe nicht wesentlich.

Tabelle 6: Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renaales Syndrom; LDL, Lipoprotein niedriger Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; Pat, Patienten; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Kein Statin	Statin	p-Wert	OR	95 % KI
Body-Mass-Index	27,9 \pm 6,0	29,2 \pm 5,5	0,23		
Child-Pugh-Score	7,3 \pm 2,2	7,0 \pm 2,0	0,41		
Charlson Index	6,0 \pm 2,3	5,8 \pm 2,2	0,18		
Dekompensationen	106 (68,8)	87 (56,5)	0,02	0,54	0,32-0,90
Varizenblutung	22 (14,3)	9 (5,8)	0,02	0,35	0,15-0,83
HE	24 (15,6)	21 (13,6)	0,62	0,85	0,45-1,62
Ikterus	31 (20,1)	29 (18,8)	0,78	0,92	0,53-1,61
Aszites	92 (59,7)	74 (48,1)	0,04	0,61	0,38-0,97
HRS	9 (5,8)	4 (2,4)	0,18	0,44	0,14-1,44
Portale Hypertension					
Varizen	95 (62,1)	63 (41,4)	< 0,001	0,39	0,23-0,66
TE (kPa)	36,3 \pm 21,1	35,4 \pm 21,6	0,29		
LSPS	5,6 \pm 6,4	4,8 \pm 11,5	0,01		
FIB-4	5,4 \pm 4,7	4,8 \pm 10,1	0,02		
Milzgröße (cm)	13,8 \pm 2,9	13,1 \pm 2,5	0,02		
HCC	54 (35,1)	43 (27,9)	0,16	0,69	0,42-1,16
Pat. mit bakteriellen Infektionen	43 (27,9)	46 (29,9)	0,71	1,10	0,67-1,80
Infektionen					
SBP	10 (6,5)	15 (9,7)	0,30	1,55	0,68-3,58
Harnwegsinfektion	20 (13,0)	13 (8,4)	0,20	0,62	0,30-1,29
pulmonal	12 (7,8)	14 (9,1)	0,68	1,18	0,53-2,65
Sepsis	7 (4,5)	11 (7,1)	0,33	1,62	0,61-4,28
Bakteriämie	5 (3,2)	7 (4,5)	0,56	1,42	0,44-4,57
andere	25 (16,2)	29 (18,8)	0,55	1,20	0,66-2,16
Laborparameter					
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	6,5 \pm 0,8	7,3 \pm 3,7	0,03		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	146 \pm 87	182 \pm 104	< 0,001		
ASAT (U/L)	67 \pm 95	76 \pm 117	0,39		
ALAT (U/L)	48 \pm 67	72 \pm 144	0,13		
CRP (mg/dL)	19 \pm 27	16 \pm 267	0,33		
LDL (mg/dL)	95 \pm 37	91 \pm 62	0,40		
HDL (mg/dL)	41 \pm 23	43 \pm 23	0,18		
Triglyzeride (mg/dL)	128 \pm 95	128 \pm 68	0,77		
Cholesterin (mg/dL)	156 \pm 48	151 \pm 71	0,37		
HbA1c (mmol/mol)	43,1 \pm 16,9	46 \pm 16	0,17		
CK (U/L)	96 \pm 77	112 \pm 91	0,03		
Myopathien	0	3 (1,9)	0,39	65,80	0-702391

4.2.1 Dosisuntersuchungen

Zur Untersuchung eines dosisabhängigen Effekts wurden die Patienten nach der LDL-Senkungskapazität ihrer Statintherapie gruppiert (siehe 3.2.2, Tabelle 1). 13 Patienten (10,5 %) standen unter niedrig-potenter Statintherapie, 93 Patienten (85,5 %) erhielten eine moderate Statindosis und 18 Patienten (14,5 %) eine Hochdosistherapie. Im Vergleich dieser Gruppen untereinander konnten keine wesentlichen dosisabhängigen Effekte nachgewiesen werden. Einzelne Werte wiesen zwar statistische Signifikanz auf, allerdings zeigten sich keine zusammenhängenden Ergebnisse. Die Simvastatinäquivalentdosis in den verschiedenen Dosisgruppen war jeweils signifikant unterschiedlich. Die Mittelwerte der Niedrigdosis-Gruppe waren $9,6 \text{ mg} \pm 1,4 \text{ mg}$ versus $29,9 \text{ mg} \pm 10,8 \text{ mg}$ in der Mittel- und $81,1 \text{ mg} \pm 4,7 \text{ mg}$ in der Hochdosisgruppe. Abbildung 9 zeigt eine Kastengrafik (Boxplot) der Simvastatinäquivalentdosis aller Statinpatienten.

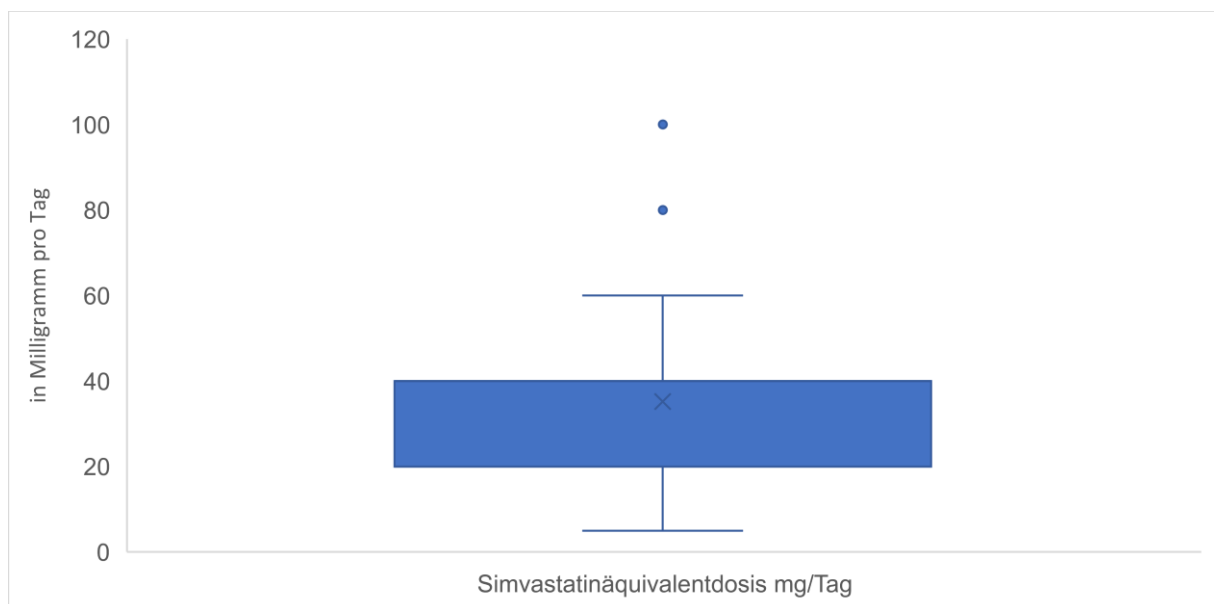


Abbildung 9: Boxplot der Simvastatinäquivalentdosen in Milligramm pro Tag

Im Vergleich der Niedrigdosis- mit der Hochdosistherapie (Tabelle 7) zeigte sich lediglich ein erniedrigter BMI bei Patienten mit hohen Statindosen.

Tabelle 7: Dosisuntersuchung (Niedrig- versus Hochdosis)

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Niedrigdosis	Hochdosis	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,0 \pm 7,4	66,2 \pm 10,6	0,72		
Geschlecht			0,59	0,64	0,13-3,25
weiblich	4 (30,8)	4 (22,2)			
männlich	9 (69,2)	14 (77,8)			
MELD-Score	10,2 \pm 3,4	12,1 \pm 6,5	0,33		
Child-Pugh-Score	6,4 \pm 2,2	6,7 \pm 2,1	0,71		
Body-Mass-Index	31,0 \pm 5,0	26,7 \pm 2,7	0,02		
Charlson Index	5,8 \pm 2,4	5,4 \pm 2,4	0,68		
Simvastatinäquivalentdosis	9,6 \pm 1,4	81,1 \pm 4,7	< 0,001		
Dekompensationen (ja)	8 (61,5)	9 (50,0)	0,52	0,63	0,15-2,66
Varizenblutung	0 (0)	1 (5,6)	0,39	0,57	0,41-0,78
HE	2 (15,4)	5 (27,8)	0,42	2,12	0,34-13,13
Ikterus	0 (0)	1 (5,6)	0,39	0,57	0,41-0,78
Aszites	6 (46,2)	6 (33,3)	0,47	0,58	0,14-2,53
HRS	0 (0)	1(5,6)	0,39	0,57	0,41-0,78
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	6 (46,2)	3 (16,7)	0,07	0,23	0,05-1,22
TE (kPa)	30,2 \pm 22,6	28,7 \pm 14,3	0,28		
LSPS	3,9 \pm 5,7	3,8 \pm 3,1	0,32		
FIB-4	3,2 \pm 1,7	3,8 \pm 2,9	0,85		
Milzgröße (cm)	13,2 \pm 2,0	12,5 \pm 1,9	0,40		
HCC	3 (23,1)	1 (5,6)	0,15	0,20	0,02-2,15
Pat. mit bakteriellen Infektionen	3 (23,1)	4 (22,2)	0,96	0,96	0,17-5,23
Infektionen					
SBP	2 (15,4)	2 (11,1)	0,73	0,69	0,08-5,64
Harnwegsinfektion	1 (7,7)	2 (11,1)	0,75	1,50	0,12-18,54
Pulmonal	2 (15,4)	1 (5,6)	0,36	0,32	0,03-4,01
Sepsis	1 (7,7)	1 (5,6)	0,81	0,71	0,04-12,43
Bakteriämie	0 (0)	1 (5,6)	0,39	0,57	0,41-0,78
andere	1 (7,7)	2 (11,1)	0,75	1,50	0,12-18,54
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	140 \pm 3	139 \pm 4	1,00		
Kreatinin (mg/dL)	1,3 \pm 0,5	1,5 \pm 1,3	0,63		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	0,99 \pm 0,7	1,33 \pm 1,09	0,34		
Albumin (g/dL)	40 \pm 8	37 \pm 7	0,10		
Hämoglobin (g/dL)	12,1 \pm 2,4	13,0 \pm 2,3	0,34		
INR	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,4	0,22		
PTT (Sekunden)	26,6 \pm 8,4	28,8 \pm 4,1	0,36		
Harnstoff (g/dL)	48 \pm 27	59 \pm 53	0,51		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	6,6 \pm 2,3	6,9 \pm 3,4	0,79		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	184 \pm 99	182 \pm 98	0,98		
ASAT (U/L)	42 \pm 12	71 \pm 56	0,14		
ALAT (U/L)	58 \pm 70	158 \pm 311	0,17		
CRP (mg/dL)	16 \pm 34	21 \pm 37	0,35		
LDL (mg/dL)	72 \pm 37	95 \pm 56	0,33		
HDL (mg/dL)	49 \pm 26	40 \pm 17	0,59		
Triglyzeride (mg/dL)	147 \pm 76	132 \pm 80	0,43		
Cholesterin (mg/dL)	146 \pm 48	141 \pm 7	0,56		
HbA1C (mmol/mol)	45,7 \pm 24,5	42,7 \pm 12,3	0,89		
CK (U/L)	126 \pm 113	134 \pm 161	1,00		

Im Vergleich einer Hochdosistherapie mit den beiden anderen Gruppen (Tabelle 8) wiesen die Patienten unter Hochdosistherapie mehr HE ($p = 0,03$) und weniger Varizenblutungen auf ($p = 0,04$). Ansonsten zeigten sich keine Unterschiede.

Tabelle 8: Dosisuntersuchung (Niedrig- und Mitteldosis versus Hochdosis)

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Niedrig- + Mitteldosis	Hochdosis	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	66,0 \pm 9,3	66,2 \pm 10,6	0,91		
Geschlecht			0,90	0,93	0,28-3,07
weiblich	25 (23,6)	4 (22,2)			
männlich	81 (76,4)	14 (77,8)			
MELD-Score	11,7 \pm 4,4	12,1 \pm 6,5	0,73		
Child-Pugh-Score	7,0 \pm 2,0	6,7 \pm 2,1	0,60		
Body-Mass-Index	29,7 \pm 5,8	26,7 \pm 2,7	0,06		
Charlson Index	6,0 \pm 2,1	5,4 \pm 2,4	0,34		
Simvastatinäquivalentdosis	27,4 \pm 12,1	81,1 \pm 4,7	< 0,001		
Dekompensationen (ja)	60 (56,6)	9 (50,0)	0,60	0,77	0,28-2,09
Varizenblutung	4 (3,8)	1 (5,6)	0,72	1,50	0,16-14,24
HE	10 (9,4)	5 (27,8)	0,03	3,69	1,09-12,50
Ikterus	24 (22,6)	1 (5,6)	0,10	0,20	0,03-1,59
Aszites	51 (48,1)	6 (33,3)	0,25	0,54	0,19-1,54
HRS	1 (0,9)	1 (5,6)	0,15	6,18	0,37-103,49
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	44 (41,9)	3 (16,7)	0,04	0,28	0,08-1,02
TE (kPa)	36,4 \pm 22,2	28,7 \pm 14,3	0,54		
LSPS	5,0 \pm 12,3	3,8 \pm 3,1	0,58		
FIB-4	5,3 \pm 12,5	3,8 \pm 2,9	0,79		
Milzgröße (cm)	12,9 \pm 2,5	12,5 \pm 1,9	0,48		
HCC	16 (15,1)	1 (5,6)	0,28	0,33	0,04-2,7
Pat. mit bakteriellen Infektionen	32 (30,2)	4 (22,2)	0,49	0,66	0,20-2,16
Infektionen					
SBP	10 (9,4)	2 (11,1)	0,82	1,20	0,24-6,00
Harnwegsinfektion	8 (7,5)	2 (11,1)	0,61	1,53	0,30-7,87
Pulmonal	10 (9,4)	1 (5,6)	0,59	0,57	0,07-4,70
Sepsis	7 (6,6)	1 (5,6)	0,87	0,83	0,10-7,20
Bakteriämie	1 (0,9)	1 (5,6)	0,15	6,18	0,37-103,49
andere	21 (19,8)	2 (11,1)	0,38	0,51	0,11-2,37
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	139 \pm 4	139 \pm 4	0,62		
Kreatinin (mg/dL)	1,2 \pm 0,6	1,5 \pm 1,3	0,15		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,4 \pm 1,9	1,3 \pm 1,1	0,70		
Albumin (g/dL)	36 \pm 9	37 \pm 7	0,75		
Hämoglobin (g/dL)	12,6 \pm 2,3	13,0 \pm 2,3	0,54		
INR	1,2 \pm 0,4	1,3 \pm 0,4	0,64		
PTT (Sekunden)	28,4 \pm 5,8	28,8 \pm 4,1	0,73		
Harnstoff (g/dL)	46 \pm 33	59 \pm 52	0,17		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	7,5 \pm 4,1	6,9 \pm 3,4	0,57		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	186 \pm 112	182 \pm 98	0,98		
ASAT (U/L)	66 \pm 82	71 \pm 56	0,49		
ALAT (U/L)	56 \pm 73	158 \pm 311	0,08		
CRP (mg/dL)	16 \pm 25	21 \pm 37	0,92		
LDL (mg/dL)	92 \pm 64	95 \pm 56	0,88		
HDL (mg/dL)	44 \pm 24	40 \pm 17	0,56		
Triglyzeride (mg/dL)	127 \pm 67	132 \pm 80	0,96		
Cholesterin (mg/dL)	153 \pm 73	141 \pm 62	0,40		
HbA1C (mmol/mol)	46,0 \pm 16,4	42,7 \pm 12,3	0,79		
CK (U/L)	108 \pm 75	134 \pm 161	0,92		

Im Vergleich der niedrigpotenten Therapie mit den beiden Gruppen höherer Potenz (Tabelle 9) zeigten sich – abgesehen von der Simvastatinäquivalentdosis – keine Unterschiede.

Tabelle 9: Dosisuntersuchung (Niedrigdosis versus Hoch- und Mitteldosis)

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niedriger Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Niedrigdosis	Mittel- + Hochdosis	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,0 \pm 7,4	66,1 \pm 9,6	0,69		
Geschlecht			0,51	0,65	0,19-2,30
weiblich	4 (30,8)	25 (22,5)			
männlich	9 (69,2)	86 (77,5)			
MELD-Score	10,2 \pm 3,4	11,9 \pm 4,8	0,20		
Child-Pugh-Score	6,4 \pm 2,2	7,0 \pm 1,9	0,33		
Body-Mass-Index	31,0 \pm 5,0	29,0 \pm 5,6	0,21		
Charlson Index	5,8 \pm 2,4	5,9 \pm 2,2	0,88		
Simvastatinäquivalentdosis	9,6 \pm 1,4	38,2 \pm 21,5	< 0,001		
Dekompensationen (ja)	8 (61,5)	61 (55,0)	0,65	0,76	0,24-2,48
Varizenblutung	0 (0)	5 (4,5)	0,44	0,89	0,84-0,95
HE	2 (15,4)	13 (11,7)	0,70	0,73	0,15-3,66
Ikterus	0	25 (22,5)	0,06	0,87	0,81-0,94
Aszites	6 (46,2)	51 (45,9)	0,99	0,99	0,31-3,14
HRS	0 (0)	2 (1,8)	0,63	0,89	0,84-0,95
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	6 (46,2)	41 (37,3)	0,53	0,69	0,22-2,21
TE (kPa)	30,2 \pm 22,6	36,3 \pm 21,4	0,22		
LSPS	3,9 \pm 5,7	5,0 \pm 12,7	0,25		
FIB-4	3,2 \pm 1,7	5,3 \pm 12,2	0,56		
Milzgröße (cm)	13,2 \pm 2,0	12,8 \pm 2,5	0,58		
HCC	3 (23,1)	14 (12,6)	0,30	0,48	0,12-1,96
Pat. mit bakteriellen Infektionen	3 (23,1)	33 (29,7)	0,62	1,41	0,37-5,46
Infektionen					
SBP	2 (15,4)	10 (9,0)	0,46	0,49	0,08-2,81
Harnwegsinfektion	1 (7,7)	9 (8,1)	0,96	1,06	0,12-9,10
Pulmonal	2 (15,4)	9 (8,1)	0,38	0,49	0,09-2,54
Sepsis	1 (7,7)	7 (6,3)	0,85	0,81	0,09-7,14
Bakteriämie	0 (0)	2 (1,8)	0,63	0,89	0,84-0,95
andere	1 (7,7)	22 (19,8)	0,29	2,97	0,37-24,05
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	140 \pm 3	139 \pm 4	0,55		
Kreatinin (mg/dL)	1,3 \pm 0,5	1,2 \pm 0,8	0,79		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,0 \pm 0,7	1,5 \pm 1,8	0,39		
Albumin (g/dL)	40 \pm 8	36 \pm 8	0,09		
Hämoglobin (g/dL)	12,1 \pm 2,4	12,8 \pm 2,3	0,43		
INR	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,4	0,11		
PTT (Sekunden)	26,6 \pm 8,4	28,7 \pm 5,1	0,33		
Harnstoff (g/dL)	48 \pm 27	48 \pm 38	1,00		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	6,6 \pm 2,3	7,5 \pm 4,1	0,45		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	184 \pm 99	186 \pm 111	0,93		
ASAT (U/L)	42 \pm 12	70 \pm 82	0,18		
ALAT (U/L)	58 \pm 70	72 \pm 145	0,69		
CRP (mg/dL)	16 \pm 34	17 \pm 27	0,23		
LDL (mg/dL)	72 \pm 37	95 \pm 65	0,14		
HDL (mg/dL)	49 \pm 26	42 \pm 23	0,57		
Triglyzeride (mg/dL)	147 \pm 76	126 \pm 68	0,29		
Cholesterin (mg/dL)	146 \pm 48	152 \pm 74	0,91		
HbA1C (mmol/mol)	45,7 \pm 24,5	45,5 \pm 14,6	0,91		
CK (U/L)	126 \pm 113	110 \pm 89	0,95		

4.3 Genetische Analysen

In der vorliegenden Studie wurden die gepaarten Patienten (n = 308) für die Varianten p.Val174Ala (rs4149056) in *SLCO1B1* und p.Gln141Lys (rs2231142) in *ABCG2* genotypisiert. Bei zwei Patienten ohne Statintherapie war die Genotypisierung aufgrund fehlender DNA-Proben nicht möglich. Die Verteilung der Genotypen beider Polymorphismen entsprach dem Hardy-Weinberg-Equilibrium.

4.3.1 *SLCO1B1*

Für die Variante in *SLCO1B1* konnten 225 Wildtypen, 76 heterozygote und 5 homozygote Patienten identifiziert werden (Abbildung 10). Entsprechend lag die Häufigkeit des Allels bei 14,1 %, was vergleichbar mit der Frequenz von 15,5 % in der gesunden europäischen Bevölkerung (gnomAD-Datenbank; <https://gnomad.broadinstitute.org>) ist [47]. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, bestimmt durch den Exact-Fisher-Test, ist mit $p = 0,37$ für die Kontrollgruppe und $p = 0,70$ für die Statingruppe erfüllt.

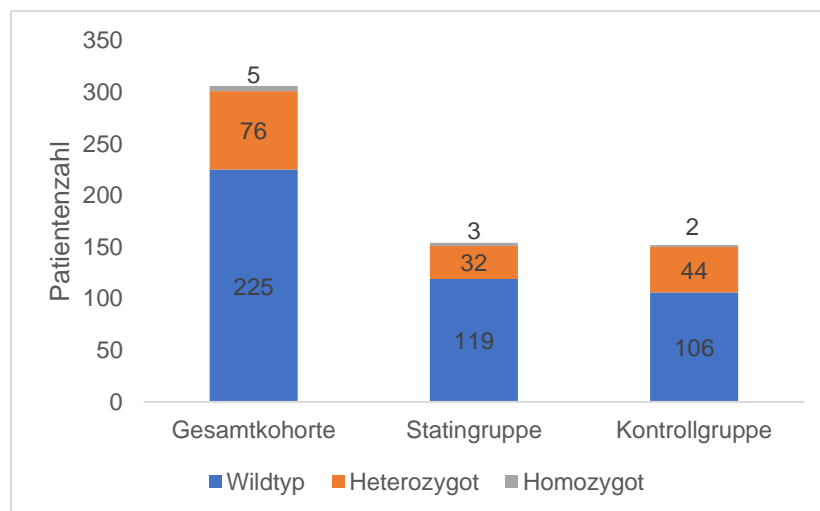


Abbildung 10: Verteilung der Genotypen für c.521T>C in *SLCO1B1*

Die Auswirkungen der Variante in *SLCO1B1* wurden in der Statin- und der Kontrollgruppe getrennt analysiert. So konnte der Effekt der Statintherapie in Abhängigkeit von der Transporterfunktion beurteilt werden.

4.3.1.1 Statingruppe

Bei Anwendung des dominanten Assoziationsmodells (Wildtyp versus Heterozygot und Homozygot) in der Statingruppe deuten Dekompensationsereignisse, BI, PH und Ausscheidungsmarker der Leber auf einen schlechteren Verlauf der Lebererkrankung bei Trägern der Variante in *SLCO1B1* hin. Auch wenn einige Variablen nominell keine statistische Signifikanz erreichten, war durchweg ein Trend zu besseren Ergebnissen bei den Wildtyp-Patienten erkennbar. So zeigten Gesamt-Dekompensationen, HE, stattgehabte Varizenblutung, Prävalenz eines HCC und Aszites eine Tendenz zu geringeren Häufigkeiten bei diesen Patienten. Die Entwicklung eines HRS ($p = 0,01$) war bei Wildtyp-Patienten signifikant seltener. Allgemeine

Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Charlson Index) unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Zusätzlich war der MELD-Score bei nicht-mutierten Patienten niedriger ($p = 0,01$). Der CPS war nicht durch den Genotyp beeinflusst.

Tabelle 10a: Dominantes Assoziationsmodell; Patientencharakteristika und Dekompensationen

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

HE, hepatische Enzephalopathie; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HRS, hepatorenales Syndrom; MELD, Model of End Stage Liver Disease

	Wildtyp	Homozygot + Heterozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	64,9 \pm 9,3	66,9 \pm 9,8	0,29		
Geschlecht			0,35	1,49	0,65-3,42
weiblich	28 (23,5)	11 (31,4)			
männlich	91 (76,5)	24 (68,6)			
MELD-Score	11,3 \pm 4,6	13,5 \pm 5,8	0,01		
Child-Pugh-Score	6,8 \pm 1,9	7,6 \pm 2,2	0,19		
Body-Mass-Index	29,3 \pm 5,6	28,7 \pm 5,2	0,65		
Charlson Index	5,7 \pm 2,2	6,3 \pm 2,2	0,28		
Simvastatinäquivalentdosis	35,8 \pm 22,2	32,4 \pm 22,1	0,52		
Dekompensationen	63 (52,9)	24 (68,6)	0,10	1,94	0,87-4,31
Varizenblutung	5 (4,2)	4 (11,4)	0,11	2,94	0,75-11,60
HE	13 (10,9)	8 (22,9)	0,07	2,42	0,90-2,42
Ikterus	20 (16,8)	9 (25,7)	0,24	1,71	0,70-4,20
Aszites	53 (44,5)	21 (60,0)	0,11	1,87	0,87-4,02
HRS	1 (0,8)	3 (8,6)	0,01	11,07	1,11-109,97
HCC	29 (24,4)	14 (40,0)	0,07	2,07	0,90-2,42

Als Ausdruck der geringer ausgeprägten PH, waren Ösophagusvarizen bei den Wildtyp-Patienten seltener ($p = 0,01$). Zusätzlich zeigten der FIB-4 ($p = 0,08$) und andere Marker der PH (TE und Milzgröße) bei diesen Patienten einen Trend zu einer geringer ausgeprägten PH.

Tabelle 10b: Dominantes Assoziationsmodell für SLCO1B1 in der Statingruppe; Portale Hypertension

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

FIB-4, Fibrosis-4-Index; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp	Homozygot + Heterozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Portale Hypertension					
Varizen	42 (35,9)	21 (60,0)	0,01	2,68	1,24-5,80
TE (kPa)	33,7 \pm 21,0	43,0 \pm 23,5	0,12		
LSPS	4,9 \pm 12,6	4,5 \pm 4,9	0,35		
FIB-4	4,8 \pm 11,3	5,0 \pm 3,5	0,08		
Milzgröße (cm)	13,0 \pm 2,5	13,5 \pm 2,5	0,14		

Darüber hinaus hatten Patienten mit Wildtyp weniger bakterielle Infektionen ($p = 0,02$). Dies ist vor allem auf das geringere Auftreten von SBP zurückzuführen.

Tabelle 10c: Dominantes Assoziationsmodell für SLC01B1 in der Statingruppe; Infektionen

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung
 Pat, Patienten; SBP, Spontan bakterielle Peritonitis

	Wildtyp	Homozygot + Heterozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Pat. mit bakteriellen Infektionen	30 (25,2)	16 (45,7)	0,02	2,50	1,10-5,50
Infektionen					
SBP	8 (6,7)	7 (20,0)	0,02	3,47	1,16-10,38
Harnwegsinfekt	9 (7,6)	4 (11,3)	0,47	1,58	0,46-5,47
pulmonal	10 (8,4)	4 (11,4)	0,58	1,41	0,41-4,79
Sepsis	8 (6,7)	3 (8,6)	0,71	1,30	0,33-5,19
Bakteriämie	4 (3,4)	3 (8,6)	0,19	2,70	0,57-12,67
andere	23 (19,3)	6 (17,1)	0,77	0,86	0,32-2,45

Bemerkenswert waren außerdem die Lebersyntheseparameter, die bei den Wildtypen auf eine insgesamt erhöhte Leberfunktion hindeuten. So waren das Bilirubin ($p = 0,01$), INR ($p = 0,02$) und PTT ($p = 0,02$) niedriger. Das Serum-Natrium, die ALAT und die Thrombozyten zeigten einen Trend zu Werten, die auf eine geringere Leberschädigung hinweisen. Bei Trägern des Risikoallels wurden zusätzlich erhöhte CK-Spiegel festgestellt ($p = 0,04$).

Tabelle 10d: Dominantes Assoziationsmodell für SLC01B1 in der Statingruppe; Laborparameter

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; HbA1c, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1c; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; PTT, partielle Thromboplastinzeit

	Wildtyp	Homozygot + Heterozygot	p-Wert
Laborparameter			
Natrium (mmol/L)	139 \pm 4	137 \pm 5	0,07
Kreatinin (mg/dL)	1,2 \pm 0,7	1,3 \pm 0,9	0,47
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,3 \pm 1,7	2,0 \pm 2,3	0,01
Albumin (g/dL)	36 \pm 9	35 \pm 7	0,12
Hämoglobin (g/dL)	12,8 \pm 2,2	11,4 \pm 2,6	0,01
INR	1,24 \pm 0,4	1,3 \pm 0,3	0,02
PTT (Sekunden)	28,9 \pm 5,5	32,2 \pm 7,3	0,02
Harnstoff (g/dl)	46 \pm 35	49 \pm 43	0,52
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	7,2 \pm 3,9	7,5 \pm 3,0	0,31
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	189 \pm 112	156 \pm 74	0,13
ASAT (U/L)	72 \pm 93	90 \pm 175	0,96
ALAT (U/L)	75 \pm 145	60 \pm 139	0,06
CRP (mg/dL)	16 \pm 27	17 \pm 26	0,30
LDL (mg/dL)	94 \pm 66	78 \pm 36	0,40
HDL (mg/dL)	44 \pm 24	37 \pm 20	0,36
Triglyzeride (mg/dL)	127 \pm 67	133 \pm 78	0,59
Cholesterin (mg/dL)	152 \pm 71	144 \pm 72	0,70
HbA1c (mmol/mol)	46,6 \pm 16,6	43,7 \pm 14,4	0,36
CK (U/L)	111 \pm 70	114 \pm 164	0,04

Im rezessiven Assoziationsmodell (Wildtypen und heterozygote versus homozygote Patienten) zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Allerdings ist aufgrund der geringen Fallzahlen (3 homozygote Patienten) die Aussagekraft eingeschränkt. Auch in dieser Analyse (siehe Tabelle 11) war das Auftreten von HCC, Varizen und Dekompensationsereignissen (HRS,

Varizenblutung) sowie der INR als Syntheseparameter bei Patienten mit homozygoter Variante erhöht. Der erhöhte MELD-Score und das Gesamtbilirubin deuten auf eine allgemein reduzierte Leberfunktion bei Patienten mit homozygoter Mutation hin ($p = 0,04$). Zusätzlich wiesen die homozygoten Patienten vermehrt Bakteriämien auf ($p = 0,02$).

Tabelle 11: Rezessives Assoziationsmodell für SLC01B1 in der Statingruppe

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp + Heterozygot	Homozygot	P-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,3 \pm 9,5	66,0 \pm 6,0	0,93		
Geschlecht			0,31	0,97	0,95-1,00
weiblich	39 (25,8)	0 (0)			
männlich	112 (74,2)	3 (100,0)			
MELD-Score	11,6 \pm 4,6	22,0 \pm 13,0	0,04		
Child-Pugh-Score	7,0 \pm 2,0				
Body-Mass-Index	29,2 \pm 5,5				
Charlson Index	5,8 \pm 21,2				
Simvastatinäquivalentdosis	35,2 \pm 22,1				
Dekompensationen	85 (56,3)	2 (66,7)	0,72	1,55	0,14-17,50
Varizenblutung	8 (5,3)	1 (33,3)	0,04	8,94	0,73-109,30
HE	21 (13,9)	0 (0)	0,49	0,98	0,95-1,00
Ikterus	28 (18,5)	1 (33,3)	0,52	2,20	0,19-25,08
Aszites	72 (47,7)	2 (66,7)	0,52	2,19	0,20-24,72
HRS	3 (2,0)	1 (33,3)	0,001	24,67	1,73-352,18
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	60 (40,3)	3 (100,0)	0,04	1,05	0,99-1,11
TE (kPa)	35,4 \pm 21,6				
LSPS	4,8 \pm 11,5				
FIB-4	4,8 \pm 10,1	5,8 \pm 3,9	0,38		
Milzgröße (cm)	13,1 \pm 2,5	13,9 \pm 0,4	0,40		
HCC	40 (26,5)	3 (100,0)	0,01	1,08	0,99-1,17
Pat. mit bakteriellen Infektionen	45 (29,8)	1 (33,3)	0,90	1,2	0,10-13,32
Infektionen					
SBP	14 (9,3)	1 (33,3)	0,16	4,89	0,42-57,42
Harnwegsinfektion	13 (8,6)	0 (0)	0,60	0,98	0,96-1,00
Pulmonal	13 (8,6)	1 (33,3)	0,14	5,31	0,45-62,56
Sepsis	10 (6,6)	1 (33,3)	0,08	7,05	0,59-84,58
Bakteriämie	6 (4)	1 (33,3)	0,02	12,08	0,96-152,53
andere	29 (19,2)	0 (0)	0,40	0,98	0,95-1,00
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	139 \pm 4	138 \pm 4	0,66		
Kreatinin (mg/dL)	1,2 \pm 0,7	2,3 \pm 1,8	0,09		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,5 \pm 1,9	2,9 \pm 1,8	0,04		
Albumin (g/dL)	36 \pm 8	37 \pm 5	0,87		
Hämoglobin (g/dL)	12,5 \pm 2,3	10,2 \pm 3,4	0,22		
INR	1,2 \pm 0,3	1,8 \pm 0,7	0,03		
PTT (Sekunden)	29,4 \pm 5,8	40 \pm 11,9	0,03		
Harnstoff (g/dL)	47 \pm 36				
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	7,3 \pm 3,7	6,95 \pm 4,6	0,56		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	183 \pm 105	97 \pm 66	0,09		
ASAT (U/L)	75 \pm 118	87 \pm 53	0,24		
ALAT (U/L)	72 \pm 145	33 \pm 13	0,63		
CRP (mg/dL)	16 \pm 27	15 \pm 18	0,71		
LDL (mg/dL)	91 \pm 62				
HDL (mg/dL)	43 \pm 23				
Triglyzeride (mg/dL)	128 \pm 68				
Cholesterin (mg/dL)	151 \pm 71				
HbA1c (mmol/mol)	46,1 \pm 16,3				
CK (U/L)	112 \pm 91				

4.3.1.2 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe der Patienten ohne Statintherapie hatte die Variante p.Val174Ala keinen klaren Einfluss auf die Lebererkrankung (Tabelle 12). Das Auftreten pulmonaler Infektionen war bei Allelträgern etwas häufiger ($p = 0,03$). Die ASAT und das Auftreten von HRS war bei Patienten mit Risikoallel niedriger ($p = 0,04$). Alle anderen Variablen zeigten keinen Trend zu signifikanten Werten.

Tabelle 12: Dominantes Assoziationsmodell für SLCO1B1 in der Kontrollgruppe

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp	Homozygot + Heterozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	64,9 \pm 10,0	66,3 \pm 11,1	0,55		
Geschlecht			0,77	0,88	0,37-2,08
weiblich	23 (21,7)	9 (19,6)			
männlich	83 (78,3)	37 (80,4)			
MELD-Score	12,2 \pm 4,8	11,4 \pm 4,2	0,41		
Child-Pugh-Score	7,4 \pm 2,2	7,2 \pm 2,2	0,72		
Body-Mass-Index	27,2 \pm 4,9	29,2 \pm 8,1	0,44		
Charlson Index	5,9 \pm 2,0	5,9 \pm 2,6	0,77		
Dekompensationen	74 (69,8)	31 (67,4)	0,77	0,89	0,43-1,88
Varizenblutung	13 (12,3)	9 (19,6)	0,24	1,74	0,69-4,42
HE	13 (12,3)	10 (21,7)	0,13	1,99	0,80-4,94
Ikterus	19 (17,9)	12 (26,1)	0,25	1,62	0,71-3,69
Aszites	66 (62,2)	25 (54,3)	0,36	0,72	0,36-1,45
HRS	9 (8,5)	0 (0)	0,04	0,68	0,61-0,76
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	70 (66,0)	23 (50)	0,05	0,50	0,25-1,01
TE (kPa)	36,0 \pm 21,0	36,3 \pm 21,8	0,87		
LSPS	5,0 \pm 4,1	6,6 \pm 9,4	0,67		
FIB-4	5,5 \pm 3,9	5,5 \pm 6,3	0,07		
Milzgröße (cm)	14,0 \pm 2,9	13,5 \pm 3,1	0,28		
HCC	38 (35,8)	14 (30,4)	0,52	0,78	0,37-1,65
Pat. mit bakteriellen Infektionen	27 (25,5)	15 (32,6)	0,37	1,42	0,67-3,01
Infektionen					
SBP	9 (8,5)	1 (2,2)	0,15	0,24	0,03-1,95
Harnwegsinfektion	14 (13,2)	5 (10,9)	0,69	0,80	0,27-2,37
pulmonal	5 (4,7)	7 (15,2)	0,03	3,63	1,09-12,11
Sepsis	3 (2,8)	4 (8,7)	0,11	3,27	0,70-15,24
Bakteriämie	3 (2,8)	2 (4,3)	0,63	1,56	0,25-9,67
andere	18 (17,0)	6 (13,0)	0,54	0,73	0,27-1,99
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	137 \pm 4	139 \pm 4	0,16		
Kreatinin (mg/dL)	1,3 \pm 0,8	1,1 \pm 0,5	0,35		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,4 \pm 1,3	1,5 \pm 1,3	0,65		
Albumin (g/dL)	35 \pm 7	37 \pm 6	0,13		
Hämoglobin (g/dL)	12,3 \pm 2,4	12,5 \pm 2,4	0,62		
INR	1,3 \pm 0,3	1,2 \pm 0,2	0,85		
PTT (Sekunden)	31,5 \pm 7,0	31,3 \pm 6,5	0,88		
Harnstoff (g/dL)	44 \pm 27	41 \pm 28	0,74		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	6,6 \pm 2,8	6,3 \pm 2,6	0,60		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	148 \pm 93	143 \pm 73	0,82		
ASAT (U/L)	74 \pm 103	51 \pm 47	0,04		
ALAT (U/L)	52 \pm 79	39 \pm 26	0,38		
CRP (mg/dL)	18 \pm 25	22 \pm 33	0,53		
LDL (mg/dL)	91 \pm 31	104 \pm 49	0,13		
HDL (mg/dL)	40 \pm 19	46 \pm 30	0,48		
Triglyzeride (mg/dL)	134 \pm 108	117 \pm 55	0,65		
Cholesterin (mg/dL)	152 \pm 48	164 \pm 50	0,28		
HbA1c (mmol/mol)	41,4 \pm 17,2	47,3 \pm 15,8	0,08		
CK (U/L)	99 \pm 84	89 \pm 56	0,93		

Das rezessive Assoziationsmodell ist in Tabelle 13 dargestellt und besteht aus nur zwei homozygoten Patienten. Die PTT war bei homozygoten Patienten niedriger ($p = 0,03$). Dekompensationen traten bei homozygoten Patienten seltener auf ($p = 0,03$). Ansonsten zeigte kein Wert statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 13: Rezessives Assoziationsmodell für SLC01B1 in der Kontrollgruppe

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp + Heterozygot	Homozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,2 \pm 10,3	70,0 \pm 18,4	0,56		
Geschlecht			0,31	3,84	0,23-63,12
weiblich	31 (20,4)	1 (50,0)			
männlich	119 (79,6)	1 (50,0)			
MELD-Score	12,0 \pm 4,6	8,0 \pm 1,4	0,13		
Child-Pugh-Score	7,4 \pm 2,2	5,0 \pm 0,0	0,08		
Body-Mass-Index	27,9 \pm 5,9	17,8	0,09		
Charlson Index	5,9 \pm 2,2	5,0 \pm 0,0	0,48		
Dekompensationen	105 (70)	0 (0)	0,03	0,96	0,90-1,02
Varizenblutung	21 (13,8)	1 (50)	0,15	6,14	0,37-102,02
HE	23 (15,1)	0 (0)	0,55	0,98	0,96-1,01
Ikterus	31 (20,4)	0 (0)	0,47	0,98	0,96-1,01
Aszites	91 (59,9)	0 (0)	0,08	0,97	0,92-1,01
HRS	9 (5,9)	0 (0)	0,72	0,99	0,97-1,01
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	93 (61,2)	0 (0)	0,07	0,97	0,92-1,01
TE (kPa)	36,5 \pm 21,3	21,6 \pm 6,7	0,30		
LSPS	5,7 \pm 6,5	2,3 \pm 1,4	0,35		
FIB-4	5,5 \pm 4,8	4,7 \pm 1,6	0,77		
Milzgröße (cm)	13,8 \pm 2,9	11,9 \pm 6,8	0,66		
HCC	52 (34,7)	0 (0)	0,31	0,98	0,95-1,01
Pat. mit bakteriellen Infektionen	42 (27,6)	0 (0)	0,38	0,98	0,96-1,01
Infektionen					
SBP	10 (6,7)	0 (0)	0,70	0,98	0,97-1,01
Harnwegsinfektion	19 (12,7)	0 (0)	0,59	0,99	0,97-1,01
pulmonal	12 (8,0)	0 (0)	0,68	0,99	0,97-1,01
Sepsis	7 (4,7)	0 (0)	0,75	0,99	0,97-1,01
Bakteriämie	5 (3,3)	0 (0)	0,79	0,99	0,97-1,01
andere	24 (16)	0 (0)	0,54	0,98	0,96-1,01
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	138 \pm 5	138 \pm 0	0,82		
Kreatinin (mg/dL)	1,2 \pm 0,8	0,9 \pm 0,05	0,49		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,5 \pm 1,3	1,1 \pm 0,6	0,80		
Albumin (g/dL)	35 \pm 7	41 \pm 6	0,31		
Hämoglobin (g/dL)	12,3 \pm 2,4	13,7 \pm 1,7	0,36		
INR	1,3 \pm 0,3	1,1 \pm 0,1	0,15		
PTT (Sekunden)	31,6 \pm 6,7	20,0 \pm 7,0	0,03		
Harnstoff (g/dL)	43 \pm 27	41 \pm 11	0,75		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	6,5 \pm 2,8	4,5 \pm 0,8	0,21		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	147 \pm 88	111 \pm 31	0,52		
ASAT (U/L)	68 \pm 96	40 \pm 16	0,59		
ALAT (U/L)	49 \pm 68	29 \pm 13	0,61		
CRP (mg/dL)	20 \pm 28	2 \pm 0	0,16		
LDL (mg/dL)	95 \pm 37	98	0,68		
HDL (mg/dL)	41 \pm 23	56	0,29		
Triglyzeride (mg/dL)	129 \pm 96	74	0,29		
Cholesterin (mg/dL)	156 \pm 49	165	0,76		
HbA1c (mmol/mol)	43,2 \pm 17,0	31,0	0,35		
CK (U/L)	96 \pm 77	91	0,68		

Somit konnte kein konsistenter Einfluss der Variante des Transporters in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Eine Einschränkung der Transporterfunktion von OATP1B1 hat demnach keinen Einfluss auf den Verlauf einer Lebererkrankung. Aus diesem Grund können die in Kapitel 4.3.1.1 beschriebenen Ergebnisse, dem positiven Effekt einer Statintherapie zugeschrieben werden.

4.3.1.3 Analyse in verschiedenen Zirrhosestadien

In einer Subgruppenanalyse wurden die Berechnungen bei Statinpatienten mit einem MELD-Score < 15 und in einer Gruppe mit MELD-Score ≥ 15 durchgeführt. So sollte der in 4.3.1.1 beschriebene Effekt in Gruppen mit fortgeschrittener und weniger fortgeschrittener Zirrhose überprüft werden. Für die Analyse wurde jeweils das dominante Assoziationsmodell angewandt, da die Anzahl homozygot mutierter Patienten mit zwei (≥ 15) und einem Patienten (< 15) zu gering ist.

Tabelle 14 beschreibt die Ergebnisse bei Statinpatienten ($n = 37$) mit einem MELD-Score ≥ 15 . Dabei waren 24 Patienten mit Wildtyp, elf Patienten mit heterozygotem und zwei Patienten mit homozygot mutiertem Genotyp vorhanden. Wie in dieser Gruppe mit Patienten fortgeschrittener Erkrankung zu erwarten, war der Großteil der Patienten im dekompensierten Stadium, wobei als Dekompensationsereignis Aszites am häufigsten vorkam ($n = 27, 87,0\%$). Frauen waren signifikant häufiger Trägerinnen der Variante. Hierbei ist aufgrund der Anzahl von nur fünf Patientinnen die Aussagekraft eher gering. Im Vergleich der Genotypen war interessanterweise der CK-Spiegel bei Wildtypen höher ($98,8 \text{ U/L} \pm 66,6 \text{ U/L}$ versus $40,8 \text{ U/L} \pm 24,6 \text{ U/L}$, $p = 0,02$).

Tabelle 14: Subgruppenanalyse für SLCO1B1; Patienten MELD-Score \geq 15

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp	Heterozygot + Homozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	63,3 \pm 10,4	64,9 \pm 9,3	0,64		
Geschlecht			0,02	10,22	1,00-104,32
weiblich	1 (4,2)	4 (30,8)			
männlich	23 (95,8)	9 (69,2)			
MELD-Score	18,6 \pm 3,7	18,7 \pm 6,2	0,95		
Child-Pugh-Score	8,7 \pm 1,9	8,4 \pm 2,2	0,75		
Body-Mass-Index	28,6 \pm 4,6	28,7 \pm 6,0	0,98		
Charlson Index	6,4 \pm 2,4	5,8 \pm 1,8	0,49		
Dekompensationen	21 (87,5)	10 (76,9)	0,41	0,48	0,08-2,79
Varizenblutung	1 (4,2)	1 (7,7)	0,65	1,92	0,11-33,41
HE	5 (20,8)	3 (23,1)	0,87	1,14	0,23-5,78
Ikterus	12 (50,0)	6 (46,2)	0,82	0,86	0,22-3,32
Aszites	19 (79,2)	8 (61,5)	0,25	0,42	0,10-1,87
HRS	1 (4,2)	2 (15,4)	0,23	4,18	0,33-51,24
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	10 (43,5)	8 (61,5)	0,30	2,08	0,52-8,34
TE (kPa)	43,1 \pm 25,5	46,2 \pm 25,9	0,79		
LSPS	6,4 \pm 9,3	5,0 \pm 6,4	0,72		
FIB-4	4,6 \pm 3,0	5,7 \pm 4,1	0,48		
Milzgröße (cm)	12,4 \pm 2,2	12,7 \pm 1,9	0,64		
HCC	2 (8,3)	4 (30,8)	0,08	4,89	0,76-31,60
Pat. mit bakteriellen Infektionen	7 (29,2)	6 (46,2)	0,30	2,08	0,51-8,45
Infektionen					
SBP	2 (8,3)	4 (30,8)	0,08	4,89	0,76-31,60
Harnwegsinfektion	2 (8,3)	1 (7,7)	0,95	0,92	0,08-11,18
pulmonal	2 (8,3)	2 (15,7)	0,51	2,00	0,25-16,16
Sepsis	2 (8,3)	1 (7,7)	0,95	0,92	0,08-11,18
Bakteriämie	0 (0)	1 (7,7)	0,17	0,33	0,21-0,53
andere	8 (33,3)	2 (15,4)	0,24	0,36	0,07-2,05
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	137 \pm 5	163 \pm 4	0,65		
Kreatinin (mg/dL)	1,8 \pm 1,1	1,9 \pm 1,3	0,86		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	2,8 \pm 3,2	3,3 \pm 3,4	0,64		
Albumin (g/dL)	31 \pm 9	34 \pm 6	0,30		
Hämoglobin (g/dL)	11,9 \pm 2,3	10,8 \pm 2,4	0,16		
INR	1,6 \pm 0,6	1,5 \pm 0,4	0,45		
PTT (Sekunden)	31,0 \pm 5,5	34,7 \pm 9,0	0,13		
Harnstoff (g/dL)	77 \pm 54	80 \pm 61	0,89		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	8,2 \pm 4,2	8,1 \pm 3,1	0,89		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	183 \pm 136	160 \pm 83	0,59		
ASAT (U/L)	49 \pm 24	163 \pm 297	0,13		
ALAT (U/L)	47 \pm 62	100 \pm 234	0,30		
CRP (mg/dL)	31 \pm 38	26 \pm 38	0,67		
LDL (mg/dL)	106 \pm 117	54 \pm 35	0,28		
HDL (mg/dL)	36 \pm 20	31 \pm 24	0,57		
Triglyzeride (mg/dL)	111 \pm 72	122 \pm 72	0,72		
Cholesterin (mg/dL)	155 \pm 117	150 \pm 99	0,92		
HbA1c (mmol/mol)	37,4 \pm 11,8	43,5 \pm 13,3	0,30		
CK (U/L)	99 \pm 67	41 \pm 25	0,02		

In der Subgruppe mit MELD-Score < 15 (n = 137) wiesen 95 Patienten die Wildtyp, 21 die heterozygote und 21 die homozygote Variante auf. In dieser Gruppe war ein negativer Einfluss der Variante auf den Verlauf der Leberzirrhose erkennbar (Tabelle 15): Das Vorhandensein von HRS war bei Wildtypen signifikant reduziert. Gesamtdekomensationen, Aszites, HE, HCC und Varizenblutung waren grenzwertig signifikant. Ösophagusvarizen waren bei Trägern des Risikoallels häufiger ($p = 0,03$). Auch bakterielle Infektionen traten bei Trägern der Risikovariante grenzwertig öfter auf ($p = 0,05$). Verschiedene Laborparameter deuteten auf eine bessere Lebersyntheseleistung bei Wildtypen hin: Bilirubin, INR und Hämoglobin waren dabei unterschiedlich. Bei Trägern der Risikovariante war die CK grenzwertig signifikant höher ($163,0 \text{ U/L} \pm 199,0 \text{ U/L}$ versus $114,7 \text{ U/L} \pm 70,8 \text{ U/L}$, $p = 0,11$).

Tabelle 15: Subgruppenanalyse für SLCO1B1; Patienten MELD-Score < 15

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; Hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp	Heterozygot + Homozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,3 \pm 9,0	68,1 \pm 10,1	0,20		
Geschlecht			0,75	1,18	0,43-3,20
weiblich	27 (28,4)	7 (31,8)			
männlich	68 (71,6)	15 (68,2)			
MELD-Score	9,5 \pm 2,5	10,5 \pm 2,5	0,08		
Child-Pugh-Score	6,3 \pm 1,6	5,9 \pm 2,1	0,19		
Body-Mass-Index	29,5 \pm 5,9	28,8 \pm 4,9	0,68		
Charlson Index	5,5 \pm 2,1	6,7 \pm 2,4	0,09		
Dekompensationen	42 (44,2)	14 (63,6)	0,10	2,21	0,85-5,76
Varizenblutung	4 (4,2)	3 (13,6)	0,09	3,59	0,74-17,38
HE	8 (8,4)	5 (22,7)	0,05	3,20	0,93-10,97
Ikterus	8 (8,4)	3 (13,6)	0,45	1,72	0,42-7,08
Aszites	34 (35,8)	13 (59,1)	0,05	2,59	1,00-6,69
HRS	0 (0)	1 (4,5)	0,04	0,18	0,12-0,27
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	32 (34,0)	13 (59,1)	0,03	2,80	1,08-7,24
TE (kPa)	31,0 \pm 18,9	40,8 \pm 22,9	0,15		
LSPS	4,5 \pm 13,4	4,2 \pm 3,7	0,95		
FIB-4	4,8 \pm 12,4	4,7 \pm 3,2	0,96		
Milzgröße (cm)	13,1 \pm 2,6	14,0 \pm 2,7	0,16		
HCC	27 (28,4)	10 (45,5)	0,12	2,10	0,81-5,43
Pat. mit bakteriellen Infektionen	23 (24,2)	10 (45,5)	0,05	2,61	1,00-6,82
Infektionen					
SBP	6 (6,3)	3 (13,6)	0,25	2,34	0,54-10,20
Harnwegsinfektion	7 (7,4)	3 (13,6)	0,34	1,99	0,47-8,38
pulmonal	8 (8,4)	2 (9,1)	0,92	1,09	0,21-5,52
Sepsis	6 (6,3)	2 (9,1)	0,64	1,48	0,28-7,90
Bakteriämie	4 (4,2)	2 (9,1)	0,35	2,28	0,39-13,29
andere	15 (15,8)	4 (18,2)	0,78	1,19	0,33-4,00
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	140 \pm 4	138 \pm 5	0,11		
Kreatinin (mg/dL)	1,0 \pm 0,3	1,0 \pm 0,3	0,75		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,0 \pm 0,7	1,3 \pm 0,8	0,049		
Albumin (g/dL)	38 \pm 8	35 \pm 7	0,17		
Hämoglobin (g/dL)	13,0 \pm 2,2	11,8 \pm 2,8	0,03		
INR	1,1 \pm 0,2	1,2 \pm 0,1	0,03		
PTT (Sekunden)	28,4 \pm 5,4	30,7 \pm 5,7	0,07		
Harnstoff (g/dL)	37 \pm 18	31 \pm 12	0,25		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	7,0 \pm 3,0	7,1 \pm 2,9	0,86		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	190 \pm 105	154 \pm 70	0,13		
ASAT (U/L)	77 \pm 103	53 \pm 30	0,35		
ALAT (U/L)	82 \pm 159	38 \pm 23	0,20		
CRP (mg/dL)	12 \pm 21	13 \pm 13	0,90		
LDL (mg/dL)	90 \pm 42	92 \pm 31	0,91		
HDL (mg/dL)	47 \pm 24	42 \pm 15	0,52		
Triglyzeride (mg/dL)	131 \pm 65	139 \pm 84	0,69		
Cholesterin (mg/dL)	151 \pm 49	141 \pm 59	0,52		
HbA1c (mmol/mol)	49,0 \pm 16,9	43,9 \pm 16,1	0,42		
CK (U/L)	115 \pm 71	163 \pm 199	0,11		

4.3.2 ABCG2

Für die Variante in *ABCG2* konnten 234 Wildtypen, 70 heterozygote Patienten und 2 homozygote Patienten (siehe Abbildung 11) identifiziert werden. Die Allelfrequenz in dieser Kohorte für die Variante p.Gln141Lys (rs2231142) in *ABCG2* betrug somit 12,01 %, was vergleichbar mit der Allelfrequenz nach der Genomdatenbank gnomAD in der gesunden Population (12,47 %) ist [47]. Auch bei dieser Variante ist das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, bestimmt durch den Exact-Fisher-Test, mit $p = 1,0$ für die Kontrollgruppe und $p = 0,13$ für die Statingruppe erfüllt.

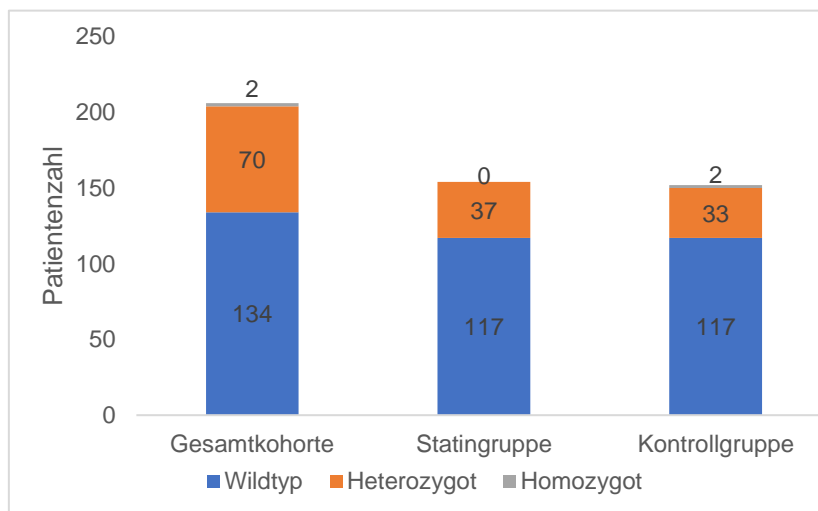


Abbildung 11: Verteilung der Genotypen für p.Gln141Lys in ABCG2

4.3.2.1 Statingruppe

Bei der Analyse der Variante p.Gln141Lys in *ABCG2* konnte kein Einfluss auf die Endpunkte festgestellt werden. Interessanterweise waren der LDL-Cholesterinspiegel mit $86,3 \pm 67,2$ zu $106,3 \pm 38,7$ ($p = 0,002$) und der Gesamtcholesterinspiegel mit $145,8 \pm 75,2$ zu $166,2 \pm 54,5$ ($p = 0,03$) bei Trägern der Variante höher. Diese Unterschiede sind in Abbildung 12 dargestellt.

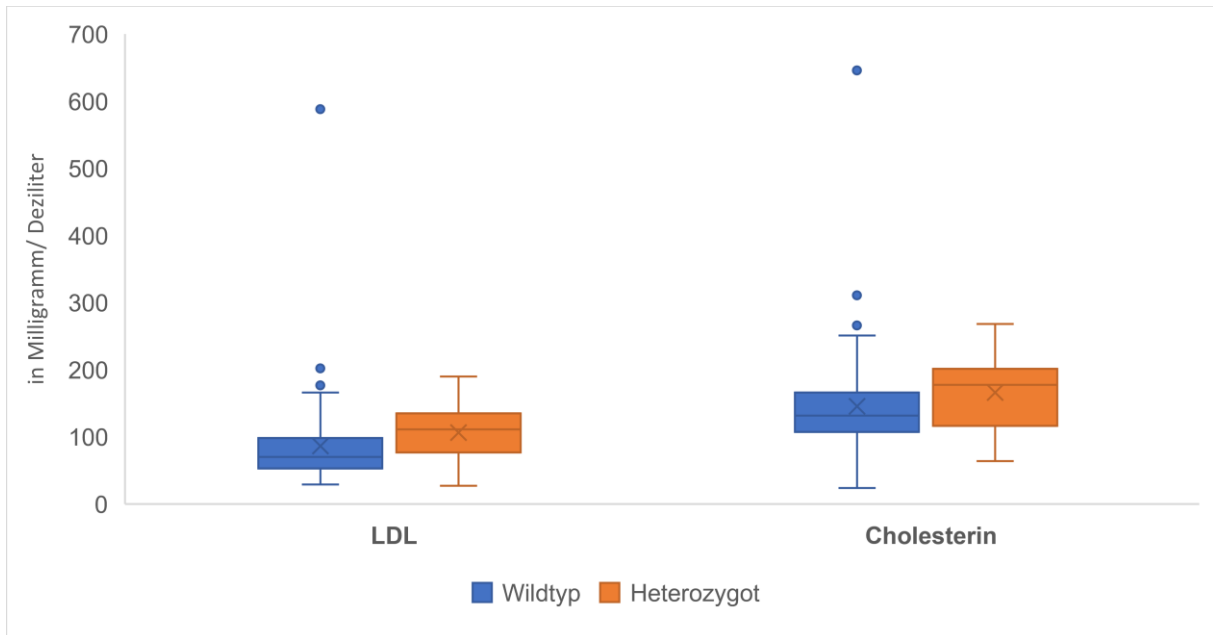


Abbildung 12: Low-Density-Lipoprotein und Cholesterin im Vergleich Wildtyp und heterozygote Patienten der Variante p.Gln141Lys in ABCG2

Außerdem war die Simvastatinäquivalentdosis bei Patienten mit Wildtypen höher ($37,0 \pm 22,0$ versus $29,5 \pm 21,9$, $p = 0,03$). Für alle anderen Variablen konnten keine Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 16). Da keiner der Patienten homozygot für das Risikoallel war, konnte nur das dominante Assoziationsmodell berechnet werden.

Tabelle 16: Dominantes Assoziationsmodell für ABCG2 in der Statingruppe

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC, hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP, spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp	Heterozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,0 \pm 9,9	66,3 \pm 7,8	0,59		
Geschlecht			0,02	2,64	1,19-5,85
weiblich	24 (20,5)	15 (40,5)			
männlich	93 (79,5)	22 (59,5)			
MELD-Score	12,1 \pm 5,1	10,9 \pm 4,3	0,20		
Child-Pugh-Score	7,0 \pm 2,0	7,0 \pm 2,0	0,94		
Body-Mass-Index	29,1 \pm 5,6	29,4 \pm 5,1	0,69		
Charlson Index	5,8 \pm 2,3	5,8 \pm 1,8	0,96		
Simvastatinäquivalentdosis	37,0 \pm 22,0	29,5 \pm 21,9	0,03		
Dekompensationen	66 (56,4)	21 (56,8)	0,97	1,01	0,48-2,14
Varizenblutung	6 (5,1)	3 (8,1)	0,50	1,63	0,38-6,88
HE	15 (12,8)	6 (16,2)	0,60	1,32	0,47-3,68
Ikterus	22 (18,8)	7 (18,9)	0,99	1,01	0,39-2,59
Aszites	60 (51,3)	14 (37,8)	0,15	0,58	0,27-1,23
HRS	3 (2,6)	1 (2,7)	0,97	1,06	0,11-10,47
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	45 (39,1)	18 (48,6)	0,31	1,47	0,70-3,11
TE (kPa)	34,9 \pm 21,4	37,0 \pm 22,7	0,90		
LSPS	5,4 \pm 13,2	3,1 \pm 3,1	0,51		
FIB-4	5,0 \pm 11,5	4,3 \pm 2,4	0,23		
Milzgröße (cm)	13,1 \pm 2,5	13,2 \pm 2,6	0,95		
HCC	31 (26,5)	12 (32,4)	0,48	1,33	0,60-2,97
Pat. mit bakteriellen Infektionen	34 (29,1)	12 (32,4)	0,70	1,17	0,53-2,60
Infektionen					
SBP	12 (10,3)	3 (8,1)	0,70	0,77	0,21-2,90
Harnwegsinfektion	9 (7,7)	4 (30,8)	0,55	1,46	0,42-5,03
pulmonal	10 (8,5)	4 (10,8)	0,68	1,30	0,38-4,41
Sepsis	10 (8,5)	1 (2,7)	0,23	0,30	0,04-2,40
Bakteriämie	7 (6,0)	0 (0)	0,13	0,75	0,68-0,82
andere	22 (18,9)	7 (18,9)	1,00	1,01	0,39-2,59
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	139 \pm 4	138 \pm 4	0,63		
Kreatinin (mg/dL)	1,2 \pm 0,8	1,1 \pm 0,5	0,96		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,5 \pm 1,6	1,5 \pm 2,5	0,52		
Albumin (g/dL)	36 \pm 9	36 \pm 8	0,89		
Hämoglobin (g/dL)	12,5 \pm 2,5	12,4 \pm 2,0	0,77		
INR	1,3 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	0,38		
PTT (Sekunden)	29,6 \pm 6,4	29,7 \pm 5,2	0,78		
Harnstoff (g/dL)	48 \pm 37	44 \pm 34	0,56		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	7,3 \pm 3,9	7,3 \pm 3,0	0,76		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	177 \pm 112	195 \pm 80	0,08		
ASAT (U/L)	65 \pm 101	109 \pm 154	0,09		
ALAT (U/L)	68 \pm 150	84 \pm 123	0,17		
CRP (mg/dL)	15 \pm 25	22 \pm 31	0,21		
LDL (mg/dL)	86 \pm 67	106 \pm 39	0,002		
HDL (mg/dL)	42 \pm 23	46 \pm 24	0,47		
Triglyzeride (mg/dL)	128 \pm 68	125 \pm 71	0,84		
Cholesterin (mg/dL)	146 \pm 75	166 \pm 55	0,03		
HbA1c (mmol/mol)	46,8 \pm 16,3	44,1 \pm 16,4	0,83		
CK (U/L)	108 \pm 73	124 \pm 135	0,80		

4.3.2.2 Kontrollgruppe

Um einen möglichen Einfluss der Variante in *ABCG2* auf den Verlauf der Leberzirrhose zu untersuchen, wurde die Gruppe der Patienten ohne Statintherapie analysiert (siehe Tabelle 17). Im dominanten Assoziationsmodell zeigte sich mit Ausnahme von einem vermehrten Auftreten eines HCC bei Wildtypen ($p = 0,04$) kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 17: Dominantes Assoziationsmodell für ABCG2 in der Kontrollgruppe

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp	Heterozygot + Homozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,3 \pm 10,5	65,1 \pm 9,7	0,90		
Geschlecht			0,86	0,92	0,36-2,35
weiblich	25 (21,4)	7 (20,0)			
männlich	92 (78,6)	28 (80,0)			
MELD-Score	11,7 \pm 4,4	13,0 \pm 5,3	0,13		
Child-Pugh-Score	7,2 \pm 2,0	7,6 \pm 2,5	0,43		
Body-Mass-Index	27,6 \pm 5,3	28,2 \pm 7,6	0,69		
Charlson Index	5,8 \pm 2,2	6,3 \pm 2,2	0,28		
Dekompensationen	84 (71,8)	21 (60)	0,19	0,59	0,27-1,30
Varizenblutung	20 (17,1)	2 (5,7)	0,09	0,29	0,07-1,33
HE	18 (15,4)	5 (14,3)	0,87	0,92	0,31-2,68
Ikterus	23 (19,7)	8 (22,9)	0,68	1,21	0,49-3,01
Aszites	72 (61,5)	19 (54,4)	0,44	0,74	0,35-1,59
HRS	8 (6,8)	1 (2,9)	0,38	0,40	0,05-3,32
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	72 (62,1)	21 (60)	0,83	0,92	0,42-1,99
TE (kPa)	35,6 \pm 21,7	37,6 \pm 20,0	0,71		
LSPS	5,4 \pm 7,0	6,1 \pm 4,6	0,68		
FIB-4	5,6 \pm 5,2	5,0 \pm 2,5	0,60		
Milzgröße (cm)	13,7 \pm 2,9	14,0 \pm 3,1	0,67		
HCC	45 (38,5)	7 (20,0)	0,04	0,40	0,16-0,99
Pat. mit bakteriellen Infektionen	34 (29,1)	8 (22,9)	0,47	0,72	0,30-1,75
Infektionen					
SBP	9 (7,7)	1 (2,9)	0,31	0,35	0,04-2,89
Harnwegsinfektion	16 (13,7)	3 (8,6)	0,42	0,59	0,16-2,16
pulmonal	11 (9,4)	1 (2,9)	0,21	0,28	0,04-2,28
Sepsis	4 (3,4)	3 (8,6)	0,20	2,65	0,56-12,45
Bakteriämie	5 (4,3)	0 (0)	0,21	0,76	0,70-0,83
andere	17 (14,5)	7 (20,0)	0,43	1,47	0,56-3,90
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	138 \pm 5	137 \pm 4	0,09		
Kreatinin (mg/dL)	1,1 \pm 0,5	1,4 \pm 1,2	0,07		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,4 \pm 1,1	1,7 \pm 1,6	0,26		
Albumin (g/dL)	36 \pm 7	35 \pm 7	0,62		
Hämoglobin (g/dL)	12,5 \pm 2,4	12,0 \pm 2,4	0,31		
INR	1,2 \pm 0,3	1,3 \pm 0,4	0,58		
PTT (Sekunden)	31,5 \pm 6,9	31,3 \pm 6,7	0,91		
Harnstoff (g/dL)	41 \pm 24	49 \pm 35	0,16		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	6,5 \pm 2,8	6,4 \pm 2,8	0,92		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	149 \pm 89	136 \pm 80	0,43		
ASAT (U/L)	72 \pm 106	51 \pm 27	0,33		
ALAT (U/L)	53 \pm 76	36 \pm 21	0,21		
CRP (mg/dL)	20 \pm 30	17 \pm 20	0,55		
LDL (mg/dL)	97 \pm 39	91 \pm 30	0,50		
HDL (mg/dL)	40 \pm 25	45 \pm 15	0,34		
Triglyzeride (mg/dL)	131 \pm 103	123 \pm 69	0,71		
Cholesterin (mg/dL)	154 \pm 51	163 \pm 41	0,44		
HbA1c (mmol/mol)	42,6 \pm 15,8	44,2 \pm 20,5	0,74		
CK (U/L)	92 \pm 65	112 \pm 107	0,28		

Das rezessive Modell der Kontrollgruppe ist wenig aussagekräftig, da nur zwei homozygote Patienten enthalten sind. Es zeigte sich, mit Ausnahme eines erhöhten MELD-Scores und Kreatinins bei homozygoten Patienten, keine Abweichung zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Rezessives Assoziationsmodell für ABCG2 in der Kontrollgruppe

Angabe in Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

ALAT, Alanin Aminotransferase; ASAT, Aspartat Aminotransferase; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives-Protein; FIB-4, Fibrosis-4-Index; HbA1C, glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C; HCC; hepatozelluläres Karzinom; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; HE, hepatische Enzephalopathie; HRS, hepato-renales Syndrom; INR, internationale normalisierte Ratio; LDL, Lipoprotein niederer Dichte; LSPS, Leberdichte-Milzgröße zu Thrombozyten Quotient; MELD, Model of End Stage Liver Disease; Pat, Patienten; PTT, partielle Thromboplastinzeit; SBP; spontan bakterielle Peritonitis; TE, transiente Elastografie

	Wildtyp + Heterozygot	Homozygot	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)	65,4 \pm 10,3	54,0 \pm 2,8	0,12		
Geschlecht			0,46	0,98	0,96-1,01
weiblich	32 (21,3)	0 (0)			
männlich	118 (78,7)	2 (100,0)			
MELD-Score	11,9 \pm 4,6	18,5 \pm 2,1	0,04		
Child-Pugh-Score	7,3 \pm 2,1	8,0 \pm 4,2	0,65		
Body-Mass-Index	27,8 \pm 6,0	26,7 \pm 2,9	0,79		
Charlson Index	5,9 \pm 2,2	6,0 \pm 2,8	0,96		
Dekompensationen	103 (68,7)	2 (100,0)	0,34	1,02	0,99-1,05
Varizenblutung	22 (14,7)	0 (0)	0,56	1,00	0,96-1,01
HE	23 (15,3)	0 (0)	1,0	0,98	0,96-1,01
Ikterus	30 (20,0)	1 (50,0)	0,30	4,00	0,24-65,81
Aszites	90 (60,0)	1 (50,0)	0,77	0,67	0,04-10,87
HRS	9 (6,0)	0 (0)	0,72	0,99	0,97-1,01
Portale Hypertension					
Ösophagusvarizen	91 (61,1)	2 (100,0)	0,26	1,02	0,99-1,05
TE (kPa)	36,0 \pm 21,3	45,7	0,65		
LSPS	5,5 \pm 6,5	10,3	0,46		
FIB-4	5,4 \pm 7,8	7,4	0,68		
Milzgröße (cm)	13,8 \pm 3,0	14,0	0,95		
HCC	52 (34,7)	0 (0)	0,31	0,98	0,95-1,01
Pat. mit bakteriellen Infektionen	41 (27,3)	1 (50,0)	0,48	2,66	0,16-43,50
Infektionen					
SBP	10 (6,7)	0 (0)	0,71	0,99	0,97-1,01
Harnwegsinfektion	19 (12,7)	0 (0)	0,59	0,99	0,96-1,01
pulmonal	12 (8,0)	0 (0)	0,68	0,99	0,97-1,01
Sepsis	7 (4,7)	0 (0)	0,75	0,99	0,97-1,01
Bakteriämie	5 (3,3)	0 (0)	0,79	0,99	0,97-1,01
andere	23 (15,3)	1 (50,0)	0,18	5,52	0,33-91,46
Laborparameter					
Natrium (mmol/L)	138 \pm 4	135 \pm 4	0,35		
Kreatinin (mg/dL)	1,2 \pm 0,6	4,3 \pm 4,4	< 0,001		
Gesamtbilirubin (mg/dL)	1,4 \pm 1,2	3,2 \pm 3,9	0,06		
Albumin (g/dL)	36 \pm 7	32 \pm 9	0,48		
Hämoglobin (g/dL)	21,4 \pm 2,4	11,5 \pm 0,6	0,61		
INR	1,3 \pm 0,3	1,1 \pm 0,1	0,58		
PTT (Sekunden)	31,5 \pm 6,8	25,5 \pm 3,5	0,21		
Harnstoff (g/dL)	43 \pm 27	55 \pm 1	0,53		
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	6,5 \pm 2,7	7,2 \pm 7,1	0,70		
Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	147 \pm 87	87 \pm 35	0,33		
ASAT (U/L)	67 \pm 96	81	0,89		
ALAT (U/L)	48 \pm 68	72 \pm 35	0,63		
CRP (mg/dL)	19 \pm 28	19 \pm 25	0,98		
LDL (mg/dL)	95 \pm 37	153	0,12		
HDL (mg/dL)	41 \pm 23	44	0,91		
Triglyzeride (mg/dL)	127 \pm 95	269	0,14		
Cholesterin (mg/dL)	155 \pm 48	238	0,09		
HbA1c (mmol/mol)	43,0 \pm 16,9				
CK (U/L)	96 \pm 77	118	0,78		

5 Diskussion

Positive Effekte einer Statintherapie bei Leberzirrhose waren in den vergangenen Jahren Gegenstand zahlreicher Studien [2, 3, 7, 9, 18, 67, 69, 75]. In experimentellen Untersuchungen und Tiermodellen konnten positive Auswirkungen auf die PH sowie die Entzündungsaktivität und Fibrosierung bei Lebererkrankungen nachgewiesen werden [76]. Retrospektive klinische Studien zeigten Vorteile einer Statinbehandlung hinsichtlich Mortalität und Dekompensationen bei Patienten mit Leberzirrhose [76]. Auch einige RCTs bei Patienten mit Leberzirrhose ergaben einen günstigen Einfluss der Statintherapie auf den Portaldruck [2, 9, 75] und das Überleben nach Varizenblutung [3].

Eine häufige Arzneimittelnebenwirkung der Statine ist die Myopathie [92]. Die Ursache dafür ist noch nicht abschließend geklärt. In verschiedenen Studien waren Polymorphismen, die für die Statinaufnahme- und -ausscheidungstransporter kodieren, mit dem Auftreten von Myotoxizitäten assoziiert [36, 61]. Diese Polymorphismen gehen mit erhöhter Statin-Plasmakonzentration einher, worin eine mögliche Ursache der Arzneimittelnebenwirkungen liegen könnte [36]. In der vorliegenden Studie wurden Erkenntnisse aus diesen beiden Forschungsgebieten, der pleiotropen Statineffekte und der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, kombiniert. Dabei konnte der vorbeschriebene positive Einfluss einer Statintherapie auf die PH und Dekompensationsereignisse repliziert werden. Gleichzeitig wurde die Variante p.Val174Ala in *SLCO1B1*, die im Zusammenhang mit Statin-induzierter Myopathie steht, als limitierender Faktor dieser Effekte identifiziert. Für die Variante p.Gln141Lys in *ABCG2* zeigten sich keine wesentlichen Effekte. Ein großer Teil der Patienten (62,7 %) dieser Studie befand sich in dekompensierten Stadien der Erkrankung. Strukturelle Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Statintherapie wurden durch ein PSM ausgeglichen.

5.1 Pharmakologische Eigenschaften

Die Statine sind eine inhomogene Substanzklasse mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften, deren Wirkung durch multiple Faktoren beeinflusst wird. Das zeigt sich beispielsweise in der stark unterschiedlichen oralen Bioverfügbarkeit von 5 % (Lova- und Simvastatin) bis > 60 % (Pitavastatin) [36]. Es gibt lipophile (Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin) und hydrophile Statine (Pravastatin, Rosuvastatin), die in Abhängigkeit ihrer Löslichkeit unterschiedlich metabolisiert und ausgeschieden werden [87]. Lipophile Statine werden aufgrund ihrer Membrangängigkeit und passiver Diffusion eher Transporter-unabhängig metabolisiert. Hydrophile Statine hingegen sind abhängig von einem aktiven Transport [36]. In dieser Studie war das Präparat Simvastatin am häufigsten vertreten. Dieses wird, wie auch Lovastatin, als lipophile Vorstufe (Simvastatin-Lacton) verabreicht und zur hydrophilen Simvastatinsäure (aktive Form) metabolisiert. Die Resorption des lipophilen Simvastatin-Lactons aus dem Darm scheint zu einem großen Teil Transporter-unabhängig stattzufinden [22]. Die hepatische

Aufnahme der aktiven Simvastatinsäure erfolgt allerdings maßgeblich durch OATP1B1 und wird somit durch eine Mutation in *SLCO1B1* beeinflusst [72]. Simvastatinsäure ist zusätzlich Substrat des hepatischen OATP1B3-Transporters, der allerdings im Vergleich zu OATP1B1 sehr gering exprimiert wird und deshalb kaum relevant für die hepatische Statinaufnahme ist [36]. Alle Statine, mit Ausnahme von dem in dieser Studie kaum verwendeten Fluvastatin, sind Substrate von OATP1B1. Im Gegensatz zur Statinaufnahme, sind am Efflux von Statinen aus der Leber multiple Transporter und Enzyme beteiligt [41]. Nur ein Teil wird direkt über membranständige Transporter (wie z. B. ABCG2) ausgeschieden. Speziell für Simvastatin scheinen zusätzlich zu ABCG2 auch CYP3A4/5, das P-Glykoprotein und ABCB1 Einfluss auf die Metabolisierung zu nehmen [87]. Für diese Enzyme und Transporter gibt es wiederum multiple funktionsbeeinflussende SNPs, die potenziell die hepatischen Statinkonzentrationen verändern könnten, aber im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurden [33].

5.2 Hepatische Dekompensationen und portale Hypertension

Der klinische Verlauf einer bestehenden Leberzirrhose kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Eine fortgesetzte leberschädigende Exposition wie Alkoholkonsum oder eine unbehandelte Hepatitis fördert das Fortschreiten der Erkrankung und führt zu einem gesteigerten HVPG und dem gehäuften Auftreten von Dekompensationsereignissen. Des Weiteren sind auch Adipositas und Diabetes mellitus Risikofaktoren für eine PH und Dekompensationen [99]. Auch Rauchen kann möglicherweise die Leberfibrose verstärken [86], wohingegen ein gemäßiger Kaffeeconsum die Fibrosierung reduzieren kann [29]. Zudem werden Dekompensationen und ein fulminanter Verlauf der Lebererkrankung durch bakterielle und virale Infektionen wie z. B. Zytomegalie-Virus begünstigt [31]. Auch verschiedene Medikamente können die Leberfunktion beeinflussen. So kann sich beispielsweise die Fibrose bei viraler Hepatitis durch eine antivirale Therapie der Hepatitis B oder C zurückbilden [5]. Auch PPIs beeinflussen das Auftreten von Dekompensationen und die Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose [83]. Die Leberzirrhose selbst beeinflusst wiederum die Wirkung von Medikamenten, indem der First-Pass Effekt reduziert wird [106]. Statine scheint dabei eine besondere Rolle zuzukommen. Zahlreiche klinische Studien [2, 3, 7, 9, 18, 46, 54, 67, 69, 75] konnten positive Effekte auf die Leberzirrhose – wie reduzierte Mortalität, gesenkte PH und weniger Dekompensationsereignisse – nachweisen. Auch dem Fortschreiten einer chronischen Lebererkrankung bis hin zur Leberzirrhose scheinen Statine protektiv entgegenzuwirken. Eine Studie an NAFLD-Patienten konnte in den Biopsien einen Rückgang der Leberschädigungen (Rückbildung der Fibrosierung, Steatose und Steatohepatitis) durch eine Statintherapie zeigen. Dabei war ein dosisabhängiger Effekt zu beobachten [28]. Auch wurde in einer RCT bei Patienten mit Leberzirrhose eine verbesserte Durchblutung und Stoffwechselaktivität der Leber durch eine Statintherapie mittels einer verbesserten hepatischen Indocyaningrün-Clearance nachgewiesen [2]. Eine aktuelle Studie zeigt außerdem, dass bei Indikation (z. B. erhöhte Blutfette)

das Vorenthalten einer leitliniengetreuen Statintherapie [91] die Mortalität bei kompensierter Leberzirrhose erhöht. Die Autoren erachten es dabei für sinnvoll, die Statintherapie bereits in frühen Stadien der Erkrankung zu beginnen [101]. Eine Metaanalyse mit zehn Studien und mehr als 300 000 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kam zu dem Ergebnis, dass Statine sowohl das Fortschreiten der Fibrose verzögern als auch hepatische Dekompensation und die Gesamtmortalität reduzieren können [44]. Eine andere Metaanalyse kam zu ähnlichen Ergebnissen und konnte zusätzlich eine Reduktion der PH nachweisen [50]. In einer weiteren Metaanalyse war die Statintherapie mit einer gesenkten Inzidenz für eine Zirrhose verbunden [105].

Auch diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine Statintherapie bei Patienten mit Leberzirrhose die PH senken und Dekompensationsereignisse reduzieren kann. Damit stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit den Daten weiterer früherer, retrospektiver und randomisierter Studien überein [1, 2, 7, 18, 46, 54, 67].

Im besonderen Fokus dieser Studie stand die PH, als Auslöser schwerer Komplikationen der Leberzirrhose. Bei Statinpatienten traten Komplikationen und Zeichen der PH wie Ösophagusvarizen, Milzvergrößerung und eine verringerte Thrombozytenzahl seltener auf. Die Reduktion der PH war auch mit nicht-invasiven Markern wie TE, LSPS und FIB-4 erfassbar. Dies ist klinisch relevant, da zuverlässige nicht-invasive Marker zur Bestimmung der PH interventionelle Methoden wie die Katheterisierung der Pfortader ersetzen könnten. Dadurch könnten Komplikationen reduziert und der Verlauf für Patienten verbessert werden.

Die beschriebenen positiven Effekte waren in dieser Studie nicht von der angewendeten Statindosis abhängig (siehe 4.2.1). Allerdings konnte die verschriebene und eingenommene Dosis, der genaue zeitliche Beginn und das verwendete Präparat (Simva-, Atorva-, Fluva- oder Pravastatin) nicht bei allen Studienteilnehmern ermittelt werden. Mangelnde Therapieadhärenz sowie ein Dosis- und/oder Präparatwechsel konnten nicht berücksichtigt werden. Grundsätzlich kann dennoch von einer effizienten Statintherapie ausgegangen werden, da sich die Serumlipide zwischen Statin- und Kontrollgruppe nicht unterscheiden. Außerdem scheinen Statine schon nach kurzer Exposition ihre Wirkung bei Zirrhose zu entfalten. In RCTs war bereits nach vierwöchiger Statintherapie ein Einfluss auf die PH bei Leberzirrhose sichtbar [2, 9]. Aus diesen Gründen wird bei allen Patienten unter Statintherapie, auch wenn der Behandlungsbeginn nicht explizit bekannt ist, von einer suffizienten Exposition ausgegangen.

Wie in 5.1 beschrieben, ist die Pharmakokinetik der Statine abhängig von ihrer Löslichkeit. Eine schwedische PSM-Studie konnte eine reduzierte Inzidenz und Mortalität für HCC bei Leberzirrhose nur für lipophile Statine, nicht jedoch für hydrophile Statine nachweisen [85]. In der hier vorliegenden Studie war der Anteil an lipophilen Statinen (Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin) mit 94,2 % sehr hoch, sodass eine Gegenüberstellung mit den

unterrepräsentierten hydrophilen Statinen nicht möglich war. Aufgrund des sehr hohen Anteils an lipophilen Statinen kann hier aber von einer positiven Wirkung dieser ausgegangen werden, wohingegen zu hydrophilen Statinen keine Aussage getroffen werden kann.

5.3 Einfluss von Genvarianten

Bei vielen Statinen können sowohl die Wirksamkeit als auch das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen durch Membrantransporter beeinflusst werden. Genetische Varianten von *SLCO1B1* (Statinaufnahme in die Leber) und *ABCG2* (Statinausscheidung aus der Leber) reduzieren die Transporteraktivität, wodurch es zu einem reduzierten LDL-senkenden Effekt der Statine und zu gehäuftem Auftreten von Myopathien bei Statintherapie kommt [36].

In dieser Studie wurde der Einfluss einer Statintherapie auf Patienten mit Leberzirrhose erstmals in Abhängigkeit von Genvarianten des Statinmetabolismus untersucht. Dabei konnte kein Einfluss der Variante p.Gln141Lys in *ABCG2* festgestellt werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Statinexkretion multifaktoriell stattfindet und *ABCG2* nicht exklusiv in der Leber, sondern in verschiedenen anderen Organen exprimiert wird [36]. Bei Trägern einer Variante des hepatischen Statinaufnahmetransporters (p.Val174Ala in *SLCO1B1*) hingegen, waren die positiven Statineffekte auf die Leberzirrhose reduziert. Träger dieses Risikoallels unter Statintherapie wiesen mehr Komplikationen sowie eine geringere Lebersyntheseleistung auf. Das zeigte sich konkret in häufigeren Dekompensationsereignissen wie dem HRS. Auch Ösophagusvarizen, als Zeichen der PH, traten vermehrt auf. Die Synthese- und Exkretionsparameter sowie der daraus zusammengesetzte MELD-Score deuten auf eine schlechtere Leberfunktion bei Trägern der Risikovariante hin. Zusätzlich signifikante Werte (FIB-4, Serum-Natrium, ALAT, Thrombozyten, TE, Milzgröße) spiegeln einen schlechteren Verlauf der Zirrhose bei Patienten mit der Variante p.Val174Ala wider.

Die klinische Relevanz des Funktionsverlustes des OATP1B1-Transporters ist neben der Statin-induzierten Myopathie auch vom Rotorsyndrom bekannt. Das Rotorsyndrom ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte, benigne Erkrankung. Zugrunde liegt vermutlich ein Defekt in den Genen *SLCO1B1* und *SLCO1B3* und damit eine Fehlfunktion der OATP1B1- und OATP1B3-Transporter. Klinisch zeigt sich dies durch eine konjugierte Hyperbilirubinämie und einen Ikterus ab dem frühen Kindesalter aufgrund einer eingeschränkten hepatischen Bilirubinaufnahme [102].

In der vorliegenden Studie war das Bilirubin im Serum bei Trägern der Risikovariante – und somit bei reduzierter Transporterfunktion – erhöht. Dies könnte Ausdruck einer eingeschränkten Leberfunktion sein. Allerdings ist Bilirubin selbst Substrat von *SLCO1B1*, weshalb zu hinterfragen ist, ob dies Zeichen einer schlechteren Leberfunktion oder Folge der verminderten Transporteraktivität ist [53]. In der Kontrollgruppe hatte das Vorhandensein der Variante in

p.Val174Ala jedoch keinen Einfluss auf den Bilirubinspiegel. Auch wird Bilirubin von mehreren Transportern, wie z. B. auch von OATP1B3, transportiert und ist nicht alleine abhängig von der Funktion von OATP1B1 [102]. Somit könnte der erhöhte Bilirubinspiegel in diesem Fall eher Ausdruck einer fortgeschritteneren Leberzirrhose als einer verminderten Transporterfunktion sein.

In der Kontrollgruppe ohne Statintherapie war kein Einfluss des Genotyps p.Val174Ala in *SLCO1B1* erkennbar. Der schlechtere Verlauf der Lebererkrankung kann somit nicht durch den eingeschränkten Transporter selbst, sondern durch die Statintherapie erklärt werden. Die Allelfrequenz der Gesamtkohorte ist vergleichbar mit der gesunden Bevölkerung. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Genvariante und der Entwicklung und dem Voranschreiten einer Leberzirrhose ist somit unwahrscheinlich.

Bei steigender Leberfibrosierung wird *SLCO1B1* vermindert exprimiert [93]. Um dies zu berücksichtigen, wurden Subgruppenanalysen bei Statinpatienten mit fortgeschrittener und weniger fortgeschrittener Leberzirrhose durchgeführt. Dafür wurde die Statinkohorte bei einem MELD-Score von 15 geteilt. In der Gruppe mit fortgeschrittenem Stadium (MELD-Score ≥ 15) war kein Einfluss des Genotyps erkennbar, wohingegen bei Patienten mit niedrigerem MELD-Score (MELD-Score < 15) ein Einfluss des Risikoallels in *SLCO1B1* nachweisbar war. Bei diesen Patienten (MELD-Score < 15) mit Risikovariante waren Dekompensationsereignisse und Marker der PH erhöht sowie die Syntheseleistung vermindert. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass eine Defizienz im Transporter OATP1B1 maßgeblich die Effekte der Statine reduziert.

Aus ethischen Gründen konnte in dieser Studie kein Lebergewebe entnommen werden, weshalb keine pharmakokinetischen Analysen durchgeführt wurden. Dennoch bieten vorangegangene Studien Ansätze für eine funktionelle Erklärung unserer Ergebnisse. In-vivo- und in-vitro-Studien wiesen bei Trägern der Variante p.Val174Ala in *SLCO1B1* eine eingeschränkte Funktion des OATP1B1-Transporters nach [72, 73]. Dabei ist sowohl die Membranexpression als auch die Transportaktivität (z. B. nachgewiesen für Rifampicin, Pravastatin und Atorvastatin) von OATP1B1 reduziert [71]. Bei Trägern der Variante in *SLCO1B1* ist die Plasmakonzentration der Statine erhöht. Das deutet auf die zentrale Rolle des Transporters bei der hepatischen Statinaufnahme hin [72]. Außerdem war in einigen Studien die Statinwirkung (LDL-Reduktion) bei Trägern der Variante reduziert [71], was möglicherweise mit einer reduzierten intrahepatischen Statinkonzentration zu erklären ist. Das vermehrte Auftreten von Dekompensationen und die schlechtere Leberfunktion könnte somit auf eine verminderte intrahepatische Wirkung der Statine zurückzuführen sein.

In einem physiologisch-basierten pharmakokinetischen Modell konnte eine Reduktion der hepatischen Simvastatinaufnahme um 90,2 % bei homozygoten Trägern in *SLCO1B1*

(rs4149056) festgestellt werden. Bei homozygoten Trägern dieser Mutation war eine erhöhte Simvastatinsäure-Konzentration im Muskel und im Plasma nachweisbar. Auf die Simvastatinsäure-Konzentration in der Leber konnte allerdings nur ein kleiner Effekt gemessen werden [98]. Es besteht daher der Bedarf an qualitativ hochwertigen experimentellen Studien, die den hepatischen Statinmetabolismus mit seinen genetischen Varianten an humanem Lebergewebe analysieren.

5.4 Bakterielle Infektionen

Neben der Senkung der PH wird auch ein Statin-induzierter anti-inflammatorischer Effekt diskutiert [100]. Im Rahmen des zirrhotischen Umbaus kommt es mit Fortschreiten der Erkrankung zu einer verstärkten systemischen Entzündung, die mit einer schlechten Prognose verbunden ist [24, 88]. Eine Studie bei Veteranen mit kompensierter Zirrhose zeigte, dass eine Statintherapie die Inzidenz für bakterielle Infektionen senkt [69]. Eine weitere mit PSM adjustierte Studie bei Patienten mit Bakteriämie und Pneumonie bei Leberzirrhose zeigt eine reduzierte 30-Tages-Mortalität unter Statintherapie. Dabei wurde zwar der sozioökonomische Status der Patienten aber keine Laborparameter erfasst, weshalb unter anderem der MELD-Score, sowie der CPS nicht berücksichtigt werden konnten [40]. Andere Studien bei nicht-zirrhotischen Patienten beschreiben einen protektiven Einfluss einer Statintherapie auf die Entstehung einer Sepsis, pulmonalen und anderen bakteriellen sowie auch viralen Infektionen [32]. Die genauen Mechanismen dafür sind noch unbekannt, jedoch könnten sie auf eine immunmodulatorische, entzündungshemmende Wirkung mit besonderem Einfluss auf die Endothelfunktion zurückzuführen sein. La Mura et al. induzierten bei gesunden Ratten mit Lipopolysacchariden eine endotheliale Dysfunktion. Die Simvastatin-Gabe verhinderte die Entwicklung einer mikrozirkulatorischen Leberfunktionsstörung und verringerte die Leberentzündung sowie den Zelltod [56]. In einem anderen Tiermodell bei Ratten reduzierten Statine die durch Angiotensin-II induzierte Entzündung in der Leber (oxidativer Stress, Fibrogenese) [68]. Eine entzündungshemmende Wirkung der Statine wird vor allem durch eine verminderte Zytokinproduktion und Leukozytenmigration erreicht [100]. Mehrere Studien haben zusätzlich gezeigt, dass Statine den CRP-Spiegel senken [38, 60]. Des Weiteren wird ein direkter anti-bakterieller Effekt der Statine auf verschiedene Erreger wie z. B. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* oder *Proteus mirabilis* beschrieben [65]. Außerdem scheinen Statine Einfluss auf das Darmmikrobiom zu nehmen. Die Prävalenz für den mit systemischer Entzündung assoziierten *Bacteroides-2-Enterotypen* war bei Patienten mit Statintherapie mehr als 10 % niedriger als bei Patienten ohne Statintherapie [103]. In mehreren Metaanalysen konnte allgemein ein positiver Effekt der Statintherapie auf bakterielle Infektionen auch ohne Leberzirrhose festgestellt, aber aufgrund inhomogener Studiendesigns noch kein abschließendes Urteil gefällt werden [32, 42].

In unserer Studie war im direkten Vergleich der Patienten unter Statintherapie und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Infektionen sichtbar. In der Subgruppenanalyse der Statinpatienten traten bei Trägern des Risikoallels p.Val174Ala in *SLCO1B1* statistisch signifikant mehr bakterielle Infektionen auf.

Eine aktuelle Studie bei Patienten ohne Leberzirrhose unter Statintherapie mit Hyperlipidämie und Diabetes mellitus bestimmte erstmals pro-inflammatorische und pro-angiogene Marker in Abhängigkeit des *SLCO1B1* Genotyps (p.Val174Ala in *SLCO1B1*) und der Rosuvastatin-Plasmakonzentration. Dabei waren bei Trägern der Variante pro-angiogene Marker (MCP-1, sVCAM-1) und der proinflammatorische Marker TNF- α im Serum reduziert. Allerdings konnte keine Korrelation zwischen der Rosuvastatin-Konzentration und den Serumspiegeln der proinflammatorischen Faktoren nachgewiesen werden. Andere wichtige pro-inflammatorische Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und IFN- γ standen nicht im Zusammenhang mit der erhöhten Rosuvastatin-Konzentration und dem Genotyp [113]. Zusammen mit unseren Ergebnissen deutet dies darauf hin, dass die anti-inflammatorische Aktivität der Statine nicht allein auf eine erhöhte periphere Statinkonzentration zurückzuführen ist, sondern dass auch die Statinwirkung in der Leber zur anti-entzündlichen Wirkung beitragen könnte. Somit würden intrahepatische Prozesse eine zentrale Rolle in der entzündungshemmenden Wirkung der Statine einnehmen.

Im direkten Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe war kein Einfluss der Statine auf das Auftreten von Infektionen sichtbar. Dies könnte auf die Heterogenität der in dieser Studie verwendeten Statinpräparate und -dosen zurückzuführen sein. Der anti-bakterielle und anti-inflammatorische Effekt der Statine ist unabhängig von der lipidsenkenden Wirkung und auch bei verschiedenen Präparaten unterschiedlich stark ausgeprägt. So gibt es Hinweise, dass Simvastatin eine bessere anti-inflammatorische Wirkung als beispielsweise Atorvastatin besitzt. Außerdem könnten lipophile Statine möglicherweise generell eine höhere anti-bakterielle Aktivität als hydrophile aufweisen [59].

Allerdings ist noch unklar, ob die in dieser Kohorte vermehrten Infektionen bei Trägern der Variante in *SLCO1B1* (besonders bei SBP) auf eine anti-inflammatorische Wirkung oder aber auf den schlechteren Verlauf der Leberzirrhose zurückzuführen ist. Diese Patienten profitieren nach den Ergebnissen dieser Studie weniger von den positiven Effekten der Statine und könnten deshalb auch aufgrund ihrer schlechteren Leberfunktion mehr Infektionen entwickeln. Diese Diskrepanzen bedürfen weiterer Studien, die den Einfluss der Statine auf die pro- und anti-inflammatorischen Signalwege genauer charakterisieren.

5.5 Lipide

Hinsichtlich der Serumlipide zeigte sich im Vergleich der Interventions- und der Kontrollgruppe weder vor noch nach der Genotypisierung für *SLCO1B1* ein statistisch relevanter Unterschied.

Allerdings wiesen Patienten mit der Variante p.Gln141Lys in *ABCG2* erhöhte LDL- und Cholesterinspiegel auf. In früheren Studien war diese Variante in *ABCG2* hingegen mit einer verbesserten LDL-Senkungsfähigkeit assoziiert [36]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten auf die unterschiedlichen Statindosen bei Wildtypen und Variantenträgern zurückzuführen sein. Die verabreichte Simvastatinäquivalentdosis war bei Wildtypen höher. Deshalb könnten die LDL- und Cholesterinwerte in dieser Gruppe niedriger als bei den Mutanten sein. Da in einigen Studien die Variante in *ABCG2* im Zusammenhang mit Statin-induzierter Toxizität steht [70], könnten Wildtypen somit möglicherweise auch weniger unerwünschte Nebenwirkungen zeigen und höhere Statindosen tolerieren.

5.6 Hepatotoxizität

Dyslipidämien sind bei Patienten mit Leberzirrhose sehr häufig [78]. Auch die Prävalenz für eine koronare Herzerkrankung ist bei Zirrhose-Patienten höher, als in der lebergesunden Vergleichsgruppe [43]. Eine häufige Ätiologie der Leberzirrhose ist neben Alkohol die NAFLD. Sie ist in der Regel Ausdruck eines metabolischen Syndroms, dessen essenzieller Therapiebestandteil die medikamentöse Lipidsenkung ist [49]. Deshalb könnten Patienten mit metabolischem Syndrom doppelt von einer Statintherapie profitieren: Einerseits zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und Behandlung der Dyslipidämie, andererseits aber auch zur Prävention und Therapie der Leberzirrhose.

Auch wenn eine Indikation zur Statintherapie (z. B. Hyperlipidämie) besteht, werden Statine aktuell bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund einer befürchteten Hepatotoxizität selten eingesetzt [101]. Tatsächlich ist die Pharmakokinetik bei Leberzirrhose auch verändert und der Statin-Plasmaspiegel erhöht [15]. Eine systematische Übersichtsarbeit mit fast 50 000 Patienten konnte die Leberschädigung durch Statine allerdings nicht bestätigen [57]. Die Hepatotoxizität wird dennoch kontrovers diskutiert. Aktuelle Daten mehrerer Studien deuten darauf hin, dass Statine bei Patienten mit leichter Lebererkrankung und kompensierter Zirrhose sicher verwendet werden können [34, 89, 101]. Zur dekompenzierten Zirrhose sind nur wenige Daten verfügbar, allerdings sind in einigen Studien, die dekompenzierte Patienten enthalten [7, 18, 46], keine erhöhten Nebenwirkungen beschrieben. Eine aktuelle Studie untersuchte erstmals die Nebenwirkungen einer Statintherapie im dekompenzierten Patientenkollektiv. Dabei wurden Hepatotoxizität sowie Myotoxizität als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst. Pose et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine Simvastatintherapie mit geringer Dosis (20 mg) sicher ist, eine Therapie mit höherer Dosis (40 mg) hingegen mit vermehrten Nebenwirkungen (Hepatotoxizität und Myopathien) einhergehen kann [77]. Es gibt weitere Hinweise, dass die Statindosis im Stadium Child C der Leberzirrhose verringert werden sollte und das Vermeiden von Atorvastatin empfehlenswert ist [106].

Hepatotoxische Wirkungen der Statine konnten in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die sowohl kompensierte als auch dekompenzierte Patienten enthält, nicht beobachtet werden. Die Transaminasen, als Ausdruck einer möglichen Leberschädigung, waren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht wesentlich unterschiedlich. Außerdem gab es keine klinischen Beschreibungen entsprechender Nebenwirkungen.

5.7 Myotoxizität

In dieser Kohorte wurden drei Fälle Statin-induzierter Myopathie dokumentiert. Das entspricht einer höheren Inzidenz als in der lebergesunden Population (0,1-0,5 %) [36]. Auch war die CK bei Statinpatienten höher als in der Kontrollgruppe. Myotoxizitäten können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und reichen von leichten Muskelschmerzen bis hin zu schwerer Rhabdomyolyse, wobei ein dosisabhängiger Effekt zu beobachten ist [76]. In diesem gepaarten Patientenkollektiv war die CK bei Trägern eines Risikoallels in *SLCO1B1* vergleichsweise höher. Somit konnten frühere Studien, die für die Variante p.Val174Ala in *SLCO1B1* erhöhte Statin-Plasmakonzentrationen und myotoxische Wirkungen nachwies, bestätigt werden [76]. Bei Simvastatin scheint der Einfluss der Variante besonders deutlich zu sein [39]. Das „Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium“ gibt die Empfehlung für eine genetische Testung vor Therapiebeginn und einer Dosisreduktion bei Risikoallel-Trägern in *SLCO1B1*, um das Auftreten von Myopathien zu reduzieren [108]. Dieses internationale Konsortium hat als Ziel, die Implementierung genetischer Tests im Klinikalltag zu erleichtern. Offizielle Leitlinien haben diese Empfehlungen bisher nicht aufgenommen. Zusätzlich gibt es ein Netzwerk aus physiologisch basierten, pharmakokinetischen Modellierungen zur Dosisanpassung der Statine bei Varianten in *SLCO1B1*, *ABCG2* und *CYP3A4*. Dabei können Genotypen, Statindosen und andere Medikamente eingegeben werden und so mögliche Medikamenteninteraktionen und Dosisreduktionen bestimmt werden [109].

5.8 Ausblick

Die derzeitige medikamentöse Behandlung der PH besteht im Wesentlichen aus den nicht-selektiven Betablockern (z. B. Propranolol). Sie reduzieren den splanchnischen Blutfluss und üben dabei zusätzlich eine systemische Wirkung auf das Gefäßsystem aus. Zudem reduzieren sie den hepatischen Blutfluss. Da unter einer Therapie mit Betablockern relevante Nebenwirkungen wie Hypotonie und Bradykardie auftreten können, müssen etwa 15-20 % der Patienten müssen aufgrund von Kontraindikationen von dieser Therapie ausgeschlossen werden [12].

Ideale Medikamente zur Behandlung der PH wären Medikamente, welche die Leberfibrosierung hemmen, ohne die Leberperfusion zu reduzieren, gleichzeitig anti-inflammatorisch wirken und die Leberfunktion verbessern [12]. Statine könnten diese Anforderungen erfüllen. Sie

senken den intrahepatischen Widerstand und verbessern die Durchblutung der Leber, ohne Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik zu haben [112].

Vor der Empfehlung zu einem breiten Einsatz von Statinen bei Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere im dekompensierten Stadium, sind noch weitere große Placebo-kontrollierte RCTs erforderlich. Zusätzlich ist noch unklar, welche Behandlungsdauer, welcher Statintyp und welche Dosis den optimalen Effekt zeigt. Gerade im dekompensierten Patientenkollektiv scheinen höhere Statindosen nicht tolerabel zu sein, weshalb geringere Dosen auf ihre pleiotropen Effekte getestet werden müssen. Auch der ideale Zeitpunkt für den Beginn einer Statintherapie bei Leberzirrhose muss ermittelt werden. Besonders der Einfluss von Statinen auf Infektionen sollte in klinischen sowie experimentellen Studien weiter untersucht werden.

Der Einfluss der Variante p.Val174Ala in *SLCO1B1* auf eine Statintherapie bei Leberzirrhose sollte in größeren Patientenkohorten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien repliziert werden. Dabei wäre es sinnvoll, Studien zur Dosisabhängigkeit dieses Effektes durchzuführen. Gegenstand weiterer Studien könnte sein, ob eine Steigerung der Statindosis bei Patienten mit Risikoallelen in *SLCO1B1* die reduzierte Transporterfunktion ausgleichen kann. Das dosisabhängig gesteigerte Risiko von Nebenwirkungen müsste hierbei berücksichtigt werden.

5.9 Limitationen

Patientengruppen mit und ohne Statintherapie weisen strukturelle Unterschiede auf. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in ihren Vorerkrankungen und möglicherweise in ihrem Gesundheitsbewusstsein. Eine Statintherapie wird häufig bei der Diagnose eines metabolischen Syndroms begonnen. Aus diesem Grund leiden Statinpatienten eher unter Adipositas, Hyperlipidämie und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie oder Atherosklerose in Kombination mit einer ungesunden Lebensweise. Trotzdem stehen Statinpatienten, im Vergleich zu anderen Patientengruppen mit Leberzirrhose, mutmaßlich unter engmaschiger ärztlicher Betreuung und haben möglicherweise eine höhere Therapieadhärenz. Diese Annahme wird z. B. durch eine höhere Impfquote für Influenza und Pneumokokken bei Statinpatienten gestützt [32]. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass der Cholesterinspiegel mit fortschreitender Lebererkrankung sinkt. Statinpatienten, die aufgrund einer Hypercholesterinämie eine Indikation zur Therapie haben, zeigen folglich eine erhaltene Leberfunktion und sind möglicherweise lebergesünder [101].

Um diese strukturellen Unterschiede beider Patientengruppen zu minimieren, wurde in dieser Studie ein PSM durchgeführt. Die ausgewählten Parameter sollten bestmöglich die genannten Störvariablen berücksichtigen. Dabei wurde allerdings durch Ausschluss von Patienten die Größe der Gesamtkohorte verkleinert. Mit der Auswahl der Parameter für das PSM könnten Verzerrungen entstanden sein, da bei diesem Verfahren die Wichtigkeit einzelner Parameter

nicht möglich ist. Alle Parameter werden in gleichem Maße berücksichtigt. Auch konnten nur die bekannten Einflussfaktoren, aber nicht mögliche weitere, unbekannte Faktoren berücksichtigt werden. Störfaktoren wie das Ernährungsmuster oder die Überwachung aller für den Stoffwechsel und die Transporterfunktion relevanten Medikamente konnten nicht erfasst werden. Darüber hinaus gibt es weitere wichtige Enzyme und Transporter, die von entscheidender Bedeutung für den Statinmetabolismus sind, wie z. B. verschiedene CYP-Enzyme. Für diese sind SNPs bekannt, die die Pharmakokinetik beeinflussen [22].

Außerdem waren in dieser Studie Informationen über Statindosen, Präparatwechsel, sowie die Indikation zur Therapie nicht bei allen Patienten vollständig vorhanden. Auch konnte nicht bei allen Patienten erfasst werden, wie lange die Statintherapie zum Einschlussdatum bereits bestand. Deshalb war es nicht möglich, Rückschlüsse auf eine Korrelation von Dosis und Präparat auf den beobachteten Effekt zu ziehen.

Beobachtungsstudien mit Statinen sind anfällig für Verzerrungen [15], da meist die Unsterblichkeitszeit (englisch „immortal time“) zwischen Diagnose der Leberzirrhose und Expositionserfassung nicht berücksichtigt wird und so der positive Effekt der Statine überschätzt werden könnte [50]. Allerdings war in unserer Studie der Einfluss der Statine auch nach genetischer Analyse sichtbar, wodurch die positiven Auswirkungen der Statine auf die Zirrhose-Ergebnisse bekräftigt werden konnten.

5.10 Schlussfolgerung

In dieser PSM-Kohorte wurden frühere Ergebnisse zu positiven Effekten der Statintherapie bei Leberzirrhose bestätigt. Eine Statintherapie reduzierte das Auftreten von Dekompensationsergebnissen, verbesserte die Leber-Syntheseleistung und senkte die PH. Diese Effekte konnten klinisch in einem Patientenkollektiv unterschiedlicher Zirrhosestadien und -ätiologien nachgewiesen werden. Die Kohorte enthält eine große Zahl dekompenzierter Patienten. Des Weiteren erhielten die Statinpatienten unterschiedliche Dosen und Präparate, sodass von einem Klaseffekt der Statine ausgegangen werden kann. Dabei erhielt ein Großteil der Patienten lipophile Statinpräparate. Der Fokus der Studie lag auf der Statin-vermittelten Senkung der PH. Erstmals wurde gezeigt, dass auch nicht-invasive Marker zuverlässig in der Lage sind, die Statin-induzierte Reduktion der PH zu detektieren.

Zusätzlich wurde überprüft, ob genetische Varianten des Statinmetabolismus, die zuvor im Rahmen der Myopathie unter Statintherapie beschrieben wurden, einen Einfluss auf die klinischen Effekte der Statintherapie bei Patienten mit Leberzirrhose haben.

Dabei konnte für eine Risikovariante in *ABCG2*, welche die Statinausscheidung beeinflusst, keine Auswirkungen auf den Verlauf und die Entwicklung von Komplikationen der

Leberzirrhose gezeigt werden. Dies lässt sich mutmaßlich auf die multiplen Faktoren, die an der Statinausscheidung beteiligt sind, zurückführen.

Bei dem Vorhandensein von p.Val174Ala in *SLCO1B1* hingegen konnte eine Reduktion der positiven Effekte nachgewiesen werden. Dies könnte auf die reduzierte Transporterfunktion und die somit niedrigere intrahepatische Statinkonzentration zurückzuführen sein. Zudem wurde ein bereits zuvor beschriebenes gesteigertes Auftreten von Myopathien bei Patienten mit der Mutation in *SLCO1B1* bestätigt. Somit liefert diese Studie langfristig einen Beitrag zur personalisierten Statintherapie und den möglicherweise sinnvollen Einsatz bei Leberzirrhose.

6 Literatur

1. **Abraldes JG, Rodríguez-Vilarrupla A, Graupera M et al.** (2007) Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl₄ cirrhotic rats. *Journal of hepatology* 46:1040–1046.
2. **Abraldes JG, Albillos A, Bañares R et al.** (2009) Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 136:1651–1658.
3. **Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C et al.** (2016) Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 150:1160-1170.e3.
4. Applied Biosystems (2010) Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System Allelic Discrimination Getting Started Guide (PN 4364015D). https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/cms_042114.pdf
5. **Arthur MJP** (2002) Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 122:1525–1528.
6. **Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR et al.** (2012) Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 56:2328–2335.
7. **Bang UC, Benfield T, Bendtsen F** (2017) Reduced risk of decompensation and death associated with use of statins in patients with alcoholic cirrhosis. A nationwide case-cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 46:673–680.
8. **Berzigotti A, Seijo S, Arena U et al.** (2013) Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 144:102-111.e1.
9. **Bishnu S, Ahammed SM, Sarkar A et al.** (2018) Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof-of-concept study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 30:54–59.
10. **Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F** (2013) The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of hepatology* 58:593–608.
11. **Bloom S, Kemp W, Lubel J** (2015) Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Internal medicine journal* 45:16–26.
12. **Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R** (2003) Current management of portal hypertension. *Journal of hepatology* 38 Suppl 1:S54-68.

13. **Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC** (2009) The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 6:573–582.
14. **Bosch J, Iwakiri Y** (2018) The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatology international* 12:1–10.
15. **Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG** (2020) Cirrhosis as new indication for statins. *Gut* 69:953–962.
16. **Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T** (2006) Variable selection for propensity score models. *American journal of epidemiology* 163:1149–1156.
17. **Bros M, Haas K, Moll L, Grabbe S** (2019) RhoA as a Key Regulator of Innate and Adaptive Immunity. *Cells* 8:733.
18. **Chang F-M, Wang Y-P, Lang H-C et al.** (2017) Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: A population-based study. *Hepatology* 66:896–907.
19. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR** (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40:373–383.
20. **Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM** (2012) Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circulation. Cardiovascular genetics* 5:257–264.
21. **Child CG, Turcotte JG** (1964) Surgery and portal hypertension. *Major problems in clinical surgery* 1:1–85.
22. **Choi HY, Bae K-S, Cho S-H et al.** (2015) Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2A6, SLCO1B1, ABCB1, and ABCG2 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid. *Pharmacogenetics and genomics* 25:595–608.
23. **Chong L-W, Hsu Y-C, Lee T-F et al.** (2015) Fluvastatin attenuates hepatic steatosis-induced fibrogenesis in rats through inhibiting paracrine effect of hepatocyte on hepatic stellate cells. *BMC gastroenterology* 15:22.
24. **Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ et al.** (2016) Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 64:1249–1264.
25. **D'amico G, Pasta L, Morabito A et al.** (2014) Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 39:1180–1193.

26. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L** (2006) Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology* 44:217–231.
27. **Deng H, Qi X, Guo X** (2015) Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 94:e1795.
28. **Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V et al.** (2015) Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *Journal of hepatology* 63:705–712.
29. **Dranoff JA** (2018) Coffee Consumption and Prevention of Cirrhosis: In Support of the Caffeine Hypothesis. *Gene expression* 18:1–3.
30. **EASL** (2018) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology* 69:406–460.
31. **Faivre M, Cottet V, Bour J-B et al.** (2019) Impact of Cytomegalovirus Infection on the Outcome of Patients With Cirrhosis: A Preliminary Study. *Journal of clinical gastroenterology* 53:236–241.
32. **Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PI** (2008) Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 61:774–785.
33. **Fiegenbaum M, da Silveira FR, van der Sand CR et al.** (2005) The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics* 78:551–558.
34. **Francis P, Forman L** (2020) Use of Statins in Patients With and Without Liver Disease. *Clinical liver disease* 15:40–45.
35. **Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J** (2017) Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 65:310–335.
36. **Generaux GT, Bonomo FM, Johnson M, Doan KMM** (2011) Impact of SLCO1B1 (OATP1B1) and ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms and inhibition on LDL-C lowering and myopathy of statins. *Xenobiotica*. 41:639–651.
37. **Goldstein JL, Brown MS** (1990) Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343:425–430.
38. **Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R et al.** (2004) Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clinical cardiology* 27:199–203.

39. **Hou Q, Li S, Li L, Li Y, Sun X, Tian H** (2015) Association Between SLCO1B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine* 94:e1268.
40. **Hung T-H, Tsai C-C, Lee H-F** (2019) Statin use in cirrhotic patients with infectious diseases: A population-based study. *PloS one* 14:e0215839.
41. **Ieiri I, Higuchi S, Sugiyama Y** (2009) Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 5:703–729.
42. **Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etminan M, Swiston J** (2010) The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* 25:656.e7-22.
43. **Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, Björnsson E** (2010) Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Digestive diseases and sciences* 55:467–475.
44. **Kamal S, Khan MA, Seth A et al.** (2017) Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology* 112:1495–1505.
45. **Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al.** (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464–470.
46. **Kaplan DE, Serper MA, Mehta R et al.** (2019) Effects of Hypercholesterolemia and Statin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 156:1693-1706.e12.
47. **Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G et al.** (2020) The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 581:434–443.
48. **Keskitalo JE, Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M** (2009) Different effects of the ABCG2 c.421CA SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Pharmacogenomics* 10:1617–1624.
49. **Kim CH, Younossi ZM** (2008) Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine* 75:721–728.
50. **Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S** (2017) Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 15:1521-1530.e8.
51. **Kohl NE, Mosser SD, deSolms SJ et al.** (1993) Selective inhibition of ras-dependent transformation by a farnesyltransferase inhibitor. *Science* 260:1934–1937.
52. **Kondo C, Suzuki H, Itoda M et al.** (2004) Functional analysis of SNPs variants of BCRP/ABCG2. *Pharmaceutical research* 21:1895–1903.

53. **König J, Seithel A, Gradhand U, Fromm MF** (2006) Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 372:432–443.
54. **Kumar S, Grace ND, Qamar AA** (2014) Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Digestive diseases and sciences* 59:1958–1965.
55. **Kuss O, Blettner M, Börgermann J** (2016) Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Arzteblatt international* 113:597–603.
56. **La Mura V, Pasarín M, Meireles CZ et al.** (2013) Effects of simvastatin administration on rodents with lipopolysaccharide-induced liver microvascular dysfunction. *Hepatology* 57:1172–1181.
57. **Law M, Rudnicka AR** (2006) Statin safety: a systematic review. *The American journal of cardiology* 97:52C-60C.
58. **Lédinghen V de, Vergniol J** (2008) Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 32:58–67.
59. **Lee C-C, Lee M-TG, Hsu T-C et al.** (2018) A Population-Based Cohort Study on the Drug-Specific Effect of Statins on Sepsis Outcome. *Chest* 153:805–815.
60. **Li J, Li J-J, He J-G, Nan J-I, Guo Y-I, Xiong C-m** (2010) Atorvastatin decreases C-reactive protein-induced inflammatory response in pulmonary artery smooth muscle cells by inhibiting nuclear factor-kappaB pathway. *Cardiovascular therapeutics* 28:8–14.
61. **Link E, Parish S, Armitage J et al.** (2008) SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *The New England journal of medicine* 359:789–799.
62. **Manatsathit W, Samant H, Kapur S et al.** (2018) Accuracy of liver stiffness, spleen stiffness, and LS-spleen diameter to platelet ratio score in detection of esophageal varices: Systemic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 33:1696–1706.
63. **Mao Q, Unadkat JD** (2015) Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport--an update. *The AAPS journal* 17:65–82.
64. **Marrone G, Russo L, Rosado E et al.** (2013) The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *Journal of hepatology* 58:98–103.
65. **Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-Azzam S, Alnasser Z** (2012) Antibacterial activity of statins: a comparative study of atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 11:13.
66. **Merkel M, Schneider C, Greinert R et al.** (2021) Protective Effects of Statin Therapy in Cirrhosis Are Limited by a Common SLCO1B1 Transporter Variant. *Hepatology* 16:83.

67. **Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G** (2016) Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 150:430-40.e1.
68. **Moreno M, Ramalho LN, Sancho-Bru P et al.** (2009) Atorvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 296:G147-56.
69. **Motzkus-Feagans C, Pakyz AL, Ratliff SM, Bajaj JS, Lapane KL** (2013) Statin use and infections in Veterans with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 38:611–618.
70. **Niemi M** (2010) Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clinical pharmacology and therapeutics* 87:130–133.
71. **Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ** (2011) Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacological reviews* 63:157–181.
72. **Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M** (2006) SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and genomics* 16:873–879.
73. **Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M** (2007) Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clinical pharmacology and therapeutics* 82:726–733.
74. **Perri RE, Langer DA, Chatterjee S et al.** (2006) Defects in cGMP-PKG pathway contribute to impaired NO-dependent responses in hepatic stellate cells upon activation. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 290:G535-42.
75. **Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC et al.** (2015) Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Digestive and liver disease* 47:957–963.
76. **Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, Angeli P, Ginès P** (2019) Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? *Journal of hepatology* 70:194–202.
77. **Pose E, Napoleone L, Amin A et al.** (2020) Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 5:31–41.
78. **Privitera G, Spadaro L, Marchisello S, Fede G, Purrello F** (2018) Abnormalities of Lipoprotein Levels in Liver Cirrhosis: Clinical Relevance. *Digestive diseases and sciences* 63:16–26.

79. Qiagen QIAamp® Blood Mini Kit, Quick-Start Protokoll. <https://www.qiagen.com/de/resources/resourcedetail?id=54278309-afa9-4cb4-af97-e5e46ab5a0bb&lang=en>. Zugegriffen: 17. Dezember 2020
80. **Quan H, Li B, Couris CM et al.** (2011) Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American journal of epidemiology* 173:676–682.
81. **Reichert MC, Ripoll C, Casper M et al.** (2019) Common NOD2 Risk Variants as Major Susceptibility Factors for Bacterial Infections in Compensated Cirrhosis. *Clinical and translational gastroenterology* 10:e00002.
82. **Rockey DC, Weisiger RA** (1996) Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 24:233–240.
83. **Roza MA de, Kai L, Kam JW et al.** (2019) Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology* 25:4933–4944.
84. **Schierwagen R, Maybüchen L, Hittatiya K et al.** (2016) Statins improve NASH via inhibition of RhoA and Ras. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 311:G724-G733.
85. **Simon TG, Duberg A-S, Aleman S et al.** (2019) Lipophilic Statins and Risk for Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Results From a Nationwide Swedish Population. *Annals of internal medicine* 171:318–327.
86. **Sinha-Hikim AP, Sinha-Hikim I, Friedman TC** (2017) Connection of Nicotine to Diet-Induced Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Cellular and Mechanistic Insights. *Frontiers in endocrinology* 8:23.
87. **Sirtori CR** (2014) The pharmacology of statins. *Pharmacological research* 88:3–11.
88. **Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M et al.** (2016) Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Scientific reports* 6:32341.
89. **Speliotes EK, Balakrishnan M, Friedman LS, Corey KE** (2018) Treatment of Dyslipidemia in Common Liver Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology* 16:1189–1196.
90. **Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al.** (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43:1317–1325.
91. **Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.** (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in

- adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129:S1-45.
92. **Taylor BA, Thompson PD** (2018) Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 15:1006–1017.
 93. **Theile D, Haefeli WE, Seitz HK, Millonig G, Weiss J, Mueller S** (2013) Association of liver stiffness with hepatic expression of pharmacokinetically important genes in alcoholic liver disease. *Alcoholism, clinical and experimental research* 37 Suppl 1:E17-22.
 94. Thermo Fisher Scientific So funktionieren TaqMan Assays. <https://www.thermofisher.com/de/de/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html>. Zugegriffen: 17. Dezember 2020
 95. Thermo Fisher Scientific (2010) Nucleic Acid. Thermo Scientific NanoDrop Spectrophotometers. <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CAD/manuals/ts-nanodrop-nucleicacid-olv-r2.pdf>. Zugegriffen: 17. Dezember 2020
 96. **Thoemmes F** (2012) Propensity score matching in SPSS. *Center for Educational Science and Psychology, University of Tübingen*. arXiv:1201.6385. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1201/1201.6385.pdf>. Zugegriffen: 17. Dezember 2020
 97. **Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W et al.** (2007) Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 46:242–253.
 98. **Tsamandouras N, Dickinson G, Guo Y et al.** (2015) Development and Application of a Mechanistic Pharmacokinetic Model for Simvastatin and its Active Metabolite Simvastatin Acid Using an Integrated Population PBPK Approach. *Pharmaceutical research* 32:1864–1883.
 99. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK** (2014) Liver cirrhosis. *Lancet* 383:1749–1761.
 100. **Tsochatzis EA, Bosch J** (2017) Statins in cirrhosis-Ready for prime time. *Hepatology* 66:697–699.
 101. **Unger LW, Forstner B, Schneglberger S et al.** (2019) Guideline-conform statin use reduces overall mortality in patients with compensated liver disease. *Scientific reports* 9:11674.
 102. **van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H et al.** (2012) Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *The Journal of clinical investigation* 122:519–528.
 103. **Vieira-Silva S, Falony G, Belda E et al.** (2020) Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature* 581:310–315.

104. **Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al.** (2014) Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 60:715–735.
105. **Wang Y, Xiong J, Niu M et al.** (2017) Statins and the risk of cirrhosis in hepatitis B or C patients: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 8:59666–59676.
106. **Weersink RA, Drenth JPH, Borgsteede SD** (2016) Altered Pharmacokinetics of Statins Explain Increased Risk of Rhabdomyolysis in Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology* 151:1036.
107. **Wiest R, Groszmann RJ** (2002) The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 35:478–491.
108. **Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al.** (2012) CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clinical pharmacology and therapeutics* 92:112–117.
109. **Wojtyniak J-G, Selzer D, Schwab M, Lehr T** (2020) Physiologically Based Precision Dosing Approach for Drug-Drug-Gene Interactions: A Simvastatin Network Analysis. *Clinical pharmacology and therapeutics*
110. **Wolozin B, Kellman W, Russeau P, Celesia GG, Siegel G** (2000) Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Archives of neurology* 57:1439–1443.
111. **Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G** (2017) Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 66:1486–1501.
112. **Zafra C, Abrales JG, Turnes J et al.** (2004) Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 126:749–755.
113. **Zhang D, Ding Y, Wang X et al.** (2020) Effects of ABCG2 and SLCO1B1 gene variants on inflammation markers in patients with hypercholesterolemia and diabetes mellitus treated with rosuvastatin. *European journal of clinical pharmacology*

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

µg Mikrogramm

µl Mikroliter

ABCG2 *englisch ATP-binding cassette super-family G member 2*, Adenosintriphosphat Bindungskassette G2

ALAT Alanin Aminotransferase

ASAT Aspartat Aminotransferase

BI bakterielle Infektion

BMI *englisch body-mass-index*, Körper-Masse-Index

C Celsius

CK Kreatinkinase

cm Zentimeter

CPS *englisch Child-Pugh-Score*, Child-Pugh-Klassifikation

CRP C-reaktives-Protein

CYP Cytochrom

dl Deziliter

DNA *englisch deoxyribonucleic acid*, Desoxyribonukleinsäure

EASL *englisch European Association for the Study of the Liver*, europäische Gesellschaft für Lebererkrankungen

EDTA Ethylendiamintetraacetat

eNOS *endothelial nitric oxide synthase*, endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase

et al. *latein et alii, et aliae, und andere*

FIB-4 Fibrosis-4 Index

FRET *englisch fluorescence resonance energy transfer*, Energie-Resonanz-Transfer

g Gramm

HbA1c Glycosyliertes Hämoglobin Typ 1C

HCC *englisch hepatocellular carcinoma*, hepatozellulären Karzinom

HDL *englisch high density lipoprotein*, Lipoprotein hoher Dichte

HE hepatische Enzephalopathie

HRS hepatorenales Syndrom

HVPG *englisch hepatic venous pressure gradient*, Lebervenen-Verschlussdruckmessung

I hepatischer Blutfluss

IFN-γ Interferon-γ

IL-1β Interleukin-1β

IL-6 Interleukin-6

INCA *englisch impact of NOD2 genotype-guided antibiotic prevention on survival in patients with liver cirrhosis and ascites*

INR *englisch international normalized ratio*, Internationale normalisierte Ratio

KI Konfidenzintervall

kPa Kilopascal

L Liter

LDL *englisch low-density lipoprotein*, Lipoprotein niederer Dichte

LSPS *englisch liver-stiffness-to-spleen-size-platelet-ratio-score*, Lebersteifigkeit-zu-Milzgröße-Thrombozyten-Verhältnis-Maßzahl

MELD *englisch Model of End Stage Liver Disease*

mg Milligramm

min Minuten

mm Millimeter

mmHg Millimeter-Quecksilbersäule

mmol Millimol

n Anzahl

NAFLD *englisch non-alcoholic fatty liver disease*, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

ng Nanogramm

nm Nanometer

NO *englisch nitric oxide*, Stickstoffmonoxid

NOD2 *englisch nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 gene*

OATP1B1 *englisch organic anion transporting polypeptide 1B1*, organischer Anionentransporter 1B1

OR Odds Ratio

PCR *englisch polymerase chain reaction*, Polymerasekettenreaktion

PH portale Hypertension

PPI Protonenpumpeninhibitor

PS *englisch propensity score*, Neigungswert

PSM *englisch propensity score matching*, Zuordnung auf Basis von Neigungswerten

PTT Partielle Thromboplastinzeit

R portalvenöser Widerstand

Ras *englisch rat sarkoma*

RCT *englisch randomized controlled trial*, randomisierte kontrollierte Studie

SBP spontan bakterielle Peritonitis

SLCO1B1 *englisch solute carrier organic anion transporter family member 1B1*, löslichen organischen Anionentransporter Familienmitglied 1B1

SNP *englisch single nucleotide polymorphism*, Einzelnukleotid-Polymorphismus

U *englisch Unit*, Enzymaktivität

z. B. zum Beispiel

7.2 Glossar

7.2.1 Charlson Index [19, 80] (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>)

Erkrankung	Bewertung
Alter	
< 50 Jahre	0 Punkte
50-59 Jahre	1 Punkt
60-69 Jahre	2 Punkte
70-79 Jahre	3 Punkte
≥ 80 Jahre	4 Punkte
Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, periphere Gefäßerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, peptische Ulkuskrankheit	1 Punkt
Hemiplegie, mittlere bis schwere Niereninsuffizienz, Leukämie, Lymphom	2 Punkte
Lebererkrankung	
leicht	1 Punkt
mittel bis schwer	3 Punkte
Diabetes Mellitus	
unkompliziert	1 Punkt
Endorganschäden	2 Punkte
Solide Tumorerkrankung	
lokalisiert	2 Punkte
metastasiert	6 Punkte
AIDS	6 Punkte

7.2.2 West-Haven-Kriterien [104]

Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> - leichte mentale Verlangsamung - Euphorie oder Angst - verminderte Aufmerksamkeit - verminderte Additions- oder Subtraktionsrechenleistung - Reizbarkeit - gestörte Feinmotorik - veränderter Schlafrhythmus
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> - Lethargie oder Apathie - leichte zeitliche und örtliche Desorientierung - Persönlichkeitsstörung - verminderte Subtraktionsrechenleistung - unangebrachtes Verhalten - Asterixis
Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> - hochgradige Bewusstseinsstörung (Somnolenz, Sopor) - Reaktion auf Schmerzreize erhalten - ausgeprägte zeitliche und örtliche Desorientiertheit - globale Verwirrtheit
Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> - Koma - keine Reaktion auf Schmerzreize

8 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg durchgeführt. Ohne das Engagement, die Unterstützung und die Bemühungen etlicher Personen wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein ganz besonderer Dank hierbei gilt hierbei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Frank Lammert, für die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit in seiner Klinik und das entgegengebrachte Vertrauen. Ich möchte mich für die Übergabe des Themas, die hervorragende Betreuung und Unterstützung in allen Fragen des wissenschaftlichen Arbeitens bedanken. Jederzeit konnte ich für diese Dissertation und das Manuskript des Papers wertvolle Anregungen und konstruktive Kritik erwarten. Zu guter Letzt möchte ich für die Möglichkeit der aktiven Teilnahme an verschiedenen Kongressen und die Veröffentlichung unserer Studienergebnisse danken.

Mein Dank geht weiterhin an meinen Betreuer Herrn Dr. med. Matthias Reichert. Ich möchte mich für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Datenanalyse sowie der Co-Korrektur dieser Arbeit danken. Während der Planung und Entstehung dieser Arbeit war er jederzeit ein offener Ansprechpartner, hat sich stets für meine Fragen und Probleme Zeit genommen und zahlreiche hilfreiche Ideen und Denkanstöße gegeben.

Bei Laborleiterin Dr. rer. nat. Susanne Weber und der gesamten Laborgruppe der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes möchte ich mich für die freundliche Aufnahme in die Laborgemeinschaft sowie ihre kompetente Hilfestellung bei allen labortechnischen Angelegenheiten bedanken. Besonders danken möchte ich dabei Frau Irina Nowak für ihre Geduld und Zeitinvestition bei der Einarbeitung in den methodischen Teil der vorliegenden Dissertation.

Herrn Jakob Schöpe möchte ich für die Beratung bei allen statistischen Fragen danken.

Mein Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie mitzuwirken sowie der Klinik für Innere Medizin I der Universität Halle-Wittenberg für die großzügige Bereitstellung ihrer Patientendatenbank.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Familie danken, die mir das Studium ermöglicht und mich immer unterstützt und ermutigt haben. Lieben Dank meinem Freund Tizian Jahreis für seine Unterstützung zu jeder Zeit.

Vielen Dank!

9 Lebenslauf

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

10 Eigene Veröffentlichungen und Posterpräsentationen

Veröffentlichung

Hepatology Communications, 2021 [66]

Melissa Merkel, Christina Schneider, Robin Greinert, Alexander Zipprich, Cristina Ripoll, Frank Lammert, Matthias C. Reichert „Protective Effects of Statin Therapy in Cirrhosis Are Limited by a Common *SLCO1B1* Transporter Variant“; <http://doi.org/10.1002/hep4.1753>

Posterpräsentationen

European Association for the Study of the Liver, 2020 (London)

ausgewählt zur Kategorie „Best of ILC“

M. Merkel, C. Schneider, R. Greinert, A. Zipprich, C. Ripoll, F. Lammert, M.C. Reichert „Protective effects of statin therapy in liver cirrhosis are limited by a common *SLCO1B1* variant.“

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 2019 (Wiesbaden)

M. Merkel, R. Liebe, C. Schneider, F. Grünhage, B. Appenrodt, R. Greinert, A. Zipprich, C. Ripoll, F. Lammert, M.C. Reichert „Statintherapie führt bei Patienten mit Leberzirrhose zu reduzierten Dekompensationsereignissen - Rolle von häufigen Genvarianten“

Saarländisch-Pfälzische Internisten Gesellschaft e. V, 2019 (Neustadt an der Weinstraße)

M. Merkel, R. Liebe, C. Schneider, F. Grünhage, B. Appenrodt, R. Greinert, A. Zipprich, C. Ripoll, F. Lammert, M.C. Reichert „Protektiver Effekt von Statinen bei Leberzirrhose hängt von häufigen Genvarianten ab“

German Association of the Study of the Liver, 2019 (Heidelberg)

M. Merkel, R. Liebe, C. Schneider, F. Grünhage, B. Appenrodt, R. Greinert, A. Zipprich, C. Ripoll, F. Lammert, M.C. Reichert „Protective effect of statins in cirrhosis is dependent on common genetic variants“

Vorträge

Gastroenterologische Arbeitsgemeinschaft Rheinland-Pfalz/Saar, 2019 (Bad Kreuznach)

M. Merkel, R. Liebe, C. Schneider, F. Grünhage, B. Appenrodt¹, R. Greinert, A. Zipprich, C. Ripoll, F. Lammert, M.C. Reichert „Protektiver Effekt der Statintherapie bei Leberzirrhose wird durch häufige *SLCO1B1*- Genvariante limitiert.“