

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Stellenwert einer Bestimmung von Ethylglucuronid im
Urin in der Nachsorge von Patienten nach
Lebertransplantation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Annette Konzelmann

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. P. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

Tag der Disputation: 13.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	10
1.1 Lebertransplantation.....	10
1.2 Alkoholkonsum in Deutschland	13
1.2.1 Alkoholgebrauch und Alkoholkonsumstörung nach Lebertransplantation.....	14
1.2.2 Etablierte Detektionsmöglichkeiten für Alkoholgebrauch und Alkoholkonsumstörungen	15
1.3 Bedeutung und Eigenschaften einer Bestimmung von Ethylglucuronid als Alkoholmetabolit	17
1.3.1 Allgemeine Bedeutung von Ethylglucuronid	17
1.3.2 Spezielle Eigenschaften von Ethylglucuronid.....	18
1.4 Fragestellung	19
2. Methoden	20
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs	20
2.2 Erhobene Parameter	21
2.2.1 Demografische Angaben.....	21
2.2.2 Lebertransplantation, Lebertransplantat und Grunderkrankung ..	21
2.2.3 Vor- und Begleiterkrankungen.....	22
2.2.4 Suchtmittelanamnese.....	22
2.2.5 Labordiagnostik.....	24
2.2.6 Follow-up.....	25
2.3 Statistische Auswertung.....	25

3. Ergebnisse	27
3.1	Ergebnisse des Urin-Ethylglucuronid-Screenings im Überblick... 27
3.2	Suchtmittelanamnese in Bezug auf Urin-Ethylglucuronid..... 28
3.3	Allgemeine Patientencharakteristika und Transplantationsdaten im Zusammenhang mit Urin-Ethylglucuronid 32
3.4	Zusammenhang zwischen Grunderkrankungen und Urin-Ethylglucuronid..... 35
3.5	Aktueller Gesundheits- und Organzustand im Zusammenhang mit Urin-Ethylglucuronid 42
3.6	Follow-up-Untersuchung 47
3.6.1	Patienten und Zeitraum 47
3.6.2	Urin-Ethylglucuronid im Follow-up..... 47
3.6.3	Entwicklung weiterer Parameter im Follow-up 50
3.7	Entwicklung eines Risikoscores für den Einsatz von Urin-Ethylglucuronid..... 51
4. Diskussion	54
4.1	Einordnung eines positiven Urin-Ethylglucuronid-Befundes 54
4.2	Zusammenhang zwischen der zur LTx führenden Grunderkrankung und dem Nachweis von Urin-Ethylglucuronid . 59
4.3	Risikofaktoren für (missbräuchlichen) Alkoholkonsum nach Lebertransplantation..... 63
4.4	Bedeutung von (Routine-)Laborparametern und apparativer Untersuchungen für die Diagnose eines Alkoholkonsums 64
4.5	Einordnung des Risikoscores mit Hinblick auf einen positiven uEtG-Nachweis und bestehende anderweitige Scoring-Systeme 66
4.6	uEtG Nachweise in der Follow-up Untersuchung 68
4.7	Limitationen 70
5. Zusammenfassung	73

6. Literaturverzeichnis	75
7. Erklärung zum Eigenanteil	86
8. Veröffentlichungen.....	87
Danksagung.....	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorisierung der alkoholischen Trinkmenge laut Selbstauskunft	23
Tabelle 2 : Kategorisierung des Nikotinkonsums laut Selbstauskunft	24
Tabelle 3: Urin-Ethylglucuronid (uEtG) und Alkoholkonsum-Anamnese	30
Tabelle 4: Patientencharakteristika im Vergleich, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG)	34
Tabelle 5: Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung (ALD) und hepatologischer Komorbidität	39
Tabelle 6: Vorliegen hepatozellulärer Karzinome (HCC) nach Grunderkrankung	39
Tabelle 7: Grunderkrankungen, gesamt	40
Tabelle 8: Diabetes Mellitus: Prävalenz im Kollektiv	45
Tabelle 9: Laborergebnisse im Vergleich, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG)	46
Tabelle 10: Ausgewählte Parameter im Vergleich: Studienbeginn versus Follow-up.....	50
Tabelle 11: Odds-Ratio bezogen auf positives Urin-Ethylglucuronid (uEtG)	52
Tabelle 12: Risikoscore für einen positiven Urin-Ethylglucuronid (uEtG)-Nachweis.....	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Positiver Urin-Ethylglucuronid-Nachweis, kategorisiert	27
Abbildung 2: Alkoholkonsum-Anamnese im gesamten Patientenkollektiv	30
Abbildung 3: Alkoholkonsum-Anamnese, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG)	31
Abbildung 4: Nikotinkonsum-Anamnese	32
Abbildung 5: Grunderkrankungen, kategorisiert	38
Abbildung 6: Urin-Ethylglucuronid (uEtG) -Nachweis, aufgeteilt nach Grunderkrankungen	41
Abbildung 7: Ausgewählte Laborwerte im Vergleich zwischen Patienten mit positivem und negativem Urin-Ethylglucuronid (uEtG)-Screening	45
Abbildung 8: Verteilung der Patienten nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG) bei Studieneinschluss und nach einem Jahr	49
Abbildung 9: Alkoholkonsum-Anamnese im Follow-up, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG)	49

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ALD	Alkoholische Lebererkrankung (<i>Alcoholic Liver Disease</i>)
ALV	Akutes Leberversagen
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
BMI	Body-Mass-Index
CDT	Kohlenhydratdefizientes Transferrin (<i>Carbohydrate-deficient transferrin</i>)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EtG	Ethylglucuronid
GGT	γ -Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
hEtG	Haar-Ethylglucuronid
HRAR	High-Risk for Alcoholism Relape-Scale
IDF	International Diabetes Federation
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile range</i>)
LTx	Lebertransplantation

MCV	Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen (<i>mean corpuscular volume</i>)
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NPV	Negativer prädiktiver Vorhersagewert
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PEth	Phosphatidylethanol
PPV	Positiver prädiktiver Vorhersagewert
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
ROC-Kurve	Grenzwertoptimierungskurve (<i>receiver operating characteristic</i>)
uEtG	Urin-Ethylglucuronid
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health organization</i>)

1. Einleitung

1.1 Lebertransplantation

Rund 50 Jahre nach der ersten erfolgreich durchgeführten Lebertransplantation (LTx) beim Menschen im Jahr 1967 (Starzl et al., 1968) ist die LTx inzwischen zu einem etablierten Vorgehen bei Lebererkrankungen im Endstadium geworden (Adam et al., 2012). Die European Association for the Study of the Liver empfiehlt die Vorbereitung auf eine LTx, wenn die Lebenserwartung ohne LTx ein Jahr oder weniger beträgt oder die Lebensqualität aufgrund der Lebererkrankung nicht mehr tragbar ist (EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation, 2016). In Deutschland wurden laut Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) im Jahr 2021 834 LTx durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Transplantate (n = 780, entspricht 93,5 %) stammt aus postmortalen Organspenden. Die verbleibenden LTx (n = 54, entspricht 6,5 %) erfolgten nach Lebendspenden. Den 834 im Jahr 2021 durchgeführten LTx stehen weitere 1381 Patienten gegenüber, die im selben Jahr zur LTx gemeldet waren (DSO, 2022). Dies entspricht einem relativen Mangel an Spenderorganen, der sich bereits in den Jahren zuvor zeigte (Tacke et al., 2016; Seehofer et al., 2013).

Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von Spenderorganen ist das Thema einer „gerechten“ bzw. möglichst zielgerichteten Allokation der vorhandenen Transplantate von zentraler Bedeutung. In Deutschland und sieben weiteren mitteleuropäischen Staaten wird die Organallokation durch die Stiftung Eurotransplant zentral und staatenübergreifend koordiniert (Eurotransplant International Foundation, 2016; Jochmans et al., 2017). Neben der Berücksichtigung immunologischer Eigenschaften erfolgt die Vergabe einer Spenderleber nach Dringlichkeit. Das wichtigste Werkzeug zur Objektivierung der Dringlichkeit ist der MELD-Score (Eurotransplant International Foundation, 2022), kurz für: ‚Model for End-Stage Liver Disease‘. Dieser wird aus den Laborparametern Bilirubin, International Normalized Ratio (INR) und Kreatinin errechnet (Kamath et al., 2001; Eurotransplant International Foundation, 2022).

Dabei korreliert ein höherer MELD-Score mit einer geringeren 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit (Kamath et al., 2001; Wiesner et al., 2003).

Nahezu jede chronische oder auch fulminant verlaufende Lebererkrankung kann zur Notwendigkeit einer LTx führen. Exemplarisch genannt seien nutritiv-toxische Lebererkrankungen, chronische Virushepatitiden, cholestatische und autoimmune Lebererkrankungen sowie hereditäre Stoffwechselerkrankungen (Adam et al., 2012). Die meisten dieser Erkrankungen können im Verlauf zu einer Leberzirrhose führen, der gemeinsamen Endstrecke chronischer Lebererkrankungen (Tsochatzis, 2014; Herold, 2018), sofern die jeweilige Lebererkrankung nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt wird bzw. sich einer suffizienten konservativen Therapie entzieht. Zudem ist das Hepatozelluläre Karzinom (HCC), welches häufig auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung bzw. Leberzirrhose auftritt (Villanueva, 2019), eine weitere häufige Indikation zur LTx. Akut bzw. fulminant verlaufende Lebererkrankungen (ALV = akutes Leberversagen) zählen ebenfalls zu den etablierten Indikationen für eine LTx. Auch beim ALV sind die Schädigungsursachen vielfältig, häufig sind akute Virushepatitiden sowie medikamentöse und nutritiv-toxische Einflüsse (European Association for the Study of the Liver, 2017).

Die Alkoholische Lebererkrankung (engl. Alcoholic Liver Disease, ALD) ist eine der häufigsten Indikationen zur LTx in Deutschland (Tacke et al., 2016) und Europa (European Association for the Study of the Liver, 2016). Von den bundesweit 1261 Neuanmeldungen bei der DSO für eine LTx im Jahr 2021 war die ALD mit 274 Nennungen die häufigste zugrundeliegende Diagnose (entspricht 21,7 %). In der Regel müssen Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Schädigung ein Spenderorgan benötigen, gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer vor Listung zur LTx über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten eine dokumentierte Alkoholabstinenz aufweisen (Bundesärztekammer, 2021).

Einerseits lässt sich so gut dokumentieren, ob sich die Leberfunktion durch die Alkoholkarenz soweit spontan verbessert, dass es ggf. keiner LTx mehr bedarf,

zum anderen dient dieser Zeitraum zur Evaluation der Adhärenz der Patienten an Therapieempfehlungen. Im Hinblick auf die nach LTx notwendige lebenslange Nachbetreuung mit Immunsuppression und weiterem Alkoholverzicht konnte in einzelnen Studien nachgewiesen werden, dass Patienten, die bereits vor LTx eine hinreichend lange Alkoholabstinenz einhalten konnten, bessere Langzeitergebnisse aufwiesen (Tandon et al., 2009; Lim & Keeffe, 2004). Dieses Vorgehen ist aber nicht unumstritten und Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Im Fokus dieser Diskussionen stehen Patienten mit sich rasch verschlechternder Leberfunktion bei ALD, die während der geforderten Karenzzeit von sechs Monaten ein hohes Letalitätsrisiko haben. Mathurin et al. (2011) untersuchten die frühe LTx bei akuter alkoholischer Steatohepatitis ohne Ansprechen auf Glucocorticoid-Therapie erstmals prospektiv. Ausgewählte Patienten mit günstigem psychosozialen Profil wurden ungeachtet der üblichen Abstinenzperiode lebertransplantiert. Das 6-Monats-Überleben in der Gruppe der früh transplantierten Patienten lag mehr als doppelt so hoch (77 %) verglichen mit der nicht transplantierten Kontrollgruppe (23 %). Die Alkohol-Rückfallquote blieb im weiteren Nachbeobachtungszeitraum gering. Jüngere Untersuchungen mit höheren Patientenzahlen bestätigten den erheblichen Vorteil bezüglich des Patientenüberlebens und zeigten zwischen früher LTx und dem regulären Vorgehen ähnliche Alkohol-Rückfallraten (Herrick-Reynolds et al., 2021; Louvet et al., 2022). Die Methode der frühen LTx wird in den vergangenen Jahren in einer zunehmenden Anzahl an Zentren angewandt; entscheidend für den Erfolg scheint eine strikte Auswahl der für eine frühe LTx geeignete Patienten zu sein (Mathurin, 2021).

1.2 Alkoholkonsum in Deutschland

Pro Kopf werden in Deutschland jährlich fast 13 Liter Reinalkohol konsumiert (Ritchie & Roser, 2018). Deutschland gilt damit im internationalen Vergleich als Hochkonsumland. Hinter diesem Durchschnittswert verbirgt sich jedoch ein breites Spektrum, das sich sowohl nach Menge als auch nach Muster unterscheidet: Es reicht von risikoarmem über riskanten bis hin zum schädlichen Gebrauch. Die Grenze zwischen risikoarmem und riskantem Gebrauch ist über die Trinkmenge definiert. Die tolerierbare obere tägliche Einnahmemenge für Alkohol liegt bei 20 - 24 g für Männer und 10 – 12 g für Frauen (Burger et al., 2004). Bei Überschreiten dieser Grenze steigt das Risiko für Folgeerkrankungen an (Lange et al., 2016). Beim sog. schädlichen Gebrauch sind bereits Folgeschäden eingetreten, jedoch ohne dass eine Abhängigkeit besteht.

Die Alkoholabhängigkeit ist durch die Kriterien der ICD-10 definiert und bezieht sich auf Faktoren wie Kontrollverlust sowie physische und psychische Abhängigkeit, unabhängig von der Trinkmenge. Von Alkoholmissbrauch i.S. DSM-IV wird gesprochen, wenn aufgrund des Konsums negative physische, psychische oder soziale Folgen bestehen, die Kriterien für eine Abhängigkeit jedoch nicht erfüllt sind. Hier besteht eine Schnittmenge zum Begriff des schädlichen Gebrauchs. In der aktuellen DSM-5 wird nicht mehr zwischen Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit unterschieden, sondern diese werden im neuen Begriff der Alkoholkonsumstörung zusammengefasst (American Psychiatric Association, 2015).

Laut Deutscher Hauptstelle für Suchtfragen wiesen drei Millionen Erwachsene in Deutschland im Jahr 2018 eine alkoholbezogene Störung auf (Atzendorf et al., 2019). Jeweils etwa zur Hälfte lag dabei Alkoholmissbrauch (1,4 Mio.) und Alkoholabhängigkeit (1,6 Mio.) vor. Die Prävalenz ist bei Männern mehr als doppelt so hoch wie bei Frauen (World Health Organisation [WHO], 2018).

Laut dem „Global status report on alcohol and health 2018“ der WHO sind europaweit zehn Prozent aller Todesfälle auf Alkoholkonsum zurückzuführen. Neben direkten Folgen des Alkoholkonsums wie Leberzirrhose oder Pankreatitiden fallen auch mittelbare Folgen des Alkoholgebrauchs darunter. Die

Mehrzahl aller alkoholbedingten Todesfälle in Europa geht auf diese mittelbaren Folgen des Alkoholkonsums zurück. In absoluten Zahlen führend sind dabei Todesfälle aufgrund durch Alkohol bedingter oder aggravierter kardiovaskulärer Erkrankungen (Hämorrhagischer Stroke, Koronare Herzerkrankung, Arterielle Hypertonie), die europaweit im Jahr 2016 zu 22,6 Todesfällen pro 100.000 Einwohnern führten, was 10,5 % aller Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen entspricht. Zu den führenden mittelbaren Folgen des Alkoholgebrauchs gehören auch alkoholbedingte Malignome (8,4 Todesfälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2016); auf Alkoholgebrauch sind 6,2 % aller krebsbedingten Todesfälle zurückzuführen. Etabliert ist dabei insbesondere der kausale Zusammenhang von Alkohol und Kopf-Hals-Tumoren sowie gastrointestinalen Tumoren. Ebenfalls zu den führenden alkoholassoziierten Todesursachen gehören Unfälle mit 8,2 Todesfällen pro 100.000 Einwohnern im Jahr 2016, gefolgt von (intentionaler) Gewaltanwendung mit 6,2 Todesfällen pro 100.000 Einwohnern (WHO, 2018).

1.2.1 Alkoholgebrauch und Alkoholkonsumstörung nach Lebertransplantation

Alkoholgebrauch und Alkoholkonsumstörungen können sich nachweislich ungünstig auf das Transplantat- und Patientenüberleben nach einer LTx auswirken (Iruzubieta et al., 2013; Kodali et al., 2018; Lim et al., 2017; Rice et al., 2013). Der negative Effekt steigt analog zur konsumierten Alkoholmenge an (Cuadrado et al., 2005; Pageaux et al., 2003). Dabei ist der negative Einfluss von Alkohol unabhängig von der initial zur LTx führenden Grunderkrankung (Faure et al., 2012). Als hauptsächliche Ursache für das geringere Überleben (Organ und Patient) konnte die direkte Schädigung des Transplantates und das vermehrte Auftreten nicht-hepatischer Malignome identifiziert werden (Faure et al., 2012). Auch eine reduzierte Compliance bezüglich der Einnahme der immunsuppressiven Medikation wird im Zusammenhang mit Alkoholkonsum nach LTx beschrieben, was mit einer erhöhten Rate von Abstoßungsreaktionen einhergeht (Pageaux et al., 2003). Folglich erscheint das frühzeitige Erkennen einer

Alkoholkonsumstörung nach LTx von großer Bedeutung. Entgegen der klaren Regelung zur Abstinenzkontrolle vor LTx existiert in der Nachsorge nach LTx kein etablierter Standard zur Früherkennung einer Alkoholkonsumstörung, dies gilt auch für Patienten ohne alkoholbezogene Störungen in der Anamnese vor LTx.

1.2.2 Etablierte Detektionsmöglichkeiten für Alkoholgebrauch und Alkoholkonsumstörungen

Um einen (ggf. schädlichen) Alkoholgebrauch zu erkennen, stehen verschiedene Mittel zur Verfügung: Als Grundlage sollte eine möglichst regelmäßige und strukturierte Alkoholkonsum-Anamnese dienen (Allen et al., 2013). Außerdem besteht die Möglichkeit des direkten Ethanolnachweises in Blut, Urin oder Atemluft (Bendtsen et al., 1999). Nachteilig ist hierbei allerdings die nur kurzzeitige Nachweisbarkeit über wenige Stunden (Jones & Andersson, 2003). Langjährig in der klinischen Praxis etabliert ist der Einsatz von indirekten Markern, die Organ- und Stoffwechselveränderungen infolge eines Alkoholkonsums abbilden. Dazu zählen die γ -Glutamyltransferase (GGT), das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen (MCV), die Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sowie das kohlenhydratdefiziente Transferrin (CDT) (DGPPN & DG-SUCHT, 2020). Sie sind kostengünstig und (ausgenommen CDT) meist in der Laborroutine enthalten, allerdings sind sowohl die Spezifität als auch Sensitivität hinsichtlich Alkoholkonsum limitiert (Connigrave et al., 2003). Letzteres gilt auch für das CDT, es bietet eine gute Spezifität, die Sensitivität ist aber eingeschränkt, da meist erst größere Alkoholmengen (> 60 g/d) zu einem CDT-Anstieg führen (Bortolotti et al., 2006).

Zu den direkten Alkoholmarkern gehören, neben dem Ethanol, weitere diagnostisch nutzbare Ethanolmetabolite. In der klinischen Praxis etabliert sind hierbei die Bestimmung von Ethylglucuronid (EtG) und Ethylsulfat, aus Serum und Urin, wobei EtG auch in Haarproben nachgewiesen werden kann. Außerdem in der Diagnostik eingesetzt werden Fettsäureethylester in Haarproben und Phosphatidylethanol (PEth) aus Vollblut (Wurst et al., 2014).

Die Nachweisbarkeit der genannten Ethanolmetabolite unterscheidet sich je nach Untersuchungsmaterial teils deutlich: Im Serum ist EtG und Ethylsulfat für Stunden (Halter et al., 2008; Andresen-Streichert et al., 2018) und im Urin für 5 – 7 Tage nachweisbar (Helander et al., 2009; Wurst et al., 2014). Für PEth beträgt die Nachweisbarkeit aus Vollblut bis zu vier Wochen, abhängig von der konsumierten Menge (Andresen-Streichert et al., 2018; Viel et al., 2018).

Auch die Sensitivität und Spezifität von EtG im Urin (uEtG) sind abhängig vom Zeitpunkt der Probenabgabe, der Menge des konsumierten Alkohols sowie dem Cutoff-Wert (Andresen-Streichert et al., 2018). Für Alkoholkonsum in den vergangenen drei Tagen ist eine Sensitivität von 76 % beschrieben (Stewart et al., 2013), andere Quellen nennen eine Sensitivität von 89 % (Staufer et al., 2011). Die Spezifität wird dabei mit 93 % (Stewart et al., 2013) und 89,3 % (Staufer et al., 2011) angegeben. Sensitivität und Spezifität von uEtG erscheinen dabei auch unabhängig von der Schwere der Lebererkrankung zu sein (Stewart et al., 2013). Um den Alkoholkonsum in einem Zeitraum von mehreren Monaten abzubilden, können Alkoholmetabolite im Haar bestimmt werden. Von Bedeutung sind dabei die Marker EtG und Fettsäureethylester (Pragst & Yegles, 2008; Wurst et al., 2014). Die Konzentration der Metabolite in den Haarproben ermöglicht eine grobe Abschätzung des Trinkverhaltens zwischen wahrscheinlicher Abstinenz, regelmäßigem und exzessivem Alkoholkonsum. EtG bietet mit die höchste Sensitivität und ist daher für die Abstinenzprüfung zu bevorzugen (Society of Hair Testing, 2019).

Da sich unsere Untersuchung im Speziellen mit dem direkten Alkoholmetaboliten EtG befasst, soll im Folgenden auf die speziellen Eigenschaften dieses Markers eingegangen werden.

1.3 Bedeutung und Eigenschaften einer Bestimmung von Ethylglucuronid als Alkoholmetabolit

1.3.1 Allgemeine Bedeutung von Ethylglucuronid

EtG ist ein in kleinen Mengen vorkommendes Produkt des nicht-oxidativen Weges des Alkoholstoffwechsels und damit ein direkter Ethanolmetabolit. Während Ethanol zu 95 % über die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd oxidiert und zu weiteren ca. 5 % unverändert in Urin, Schweiß oder Atemluft ausgeschieden wird, entsteht EtG in einem weiteren Stoffwechselweg: Etwa 0,02 % des Ethanols werden in einer Phase-II-Reaktion durch die UDP-Glucuronosyltransferase glucuronidiert (Dahl et al., 2002). Dieses Produkt ist wasserlöslich, wird renal eliminiert und damit zu Urin-Ethylglucuronid (uEtG). Diese Menge ist für den Alkoholabbau nicht relevant, jedoch als direkter Biomarker im Urin messbar.

Das ebenfalls als Biomarker genutzte Haar-Ethylglucuronid (hEtG) entsteht, indem EtG über Schweiß und Blut zu den Haaren gelangt und sich dort ablagert (Stewart et al., 2013). Es ermöglicht den Alkoholnachweis auch über Monate hinweg (Stewart et al., 2013), die Bestimmung ist jedoch teurer verglichen mit uEtG und anderen Markern (Sterneck et al., 2014).

In der vergangenen Dekade hat uEtG weite Verbreitung in verschiedenen Bereichen gefunden (Jatlow & O'Malley, 2010). Eingesetzt wird es in der Suchtmedizin zum Nachweis von Alkoholkonsum während einer Entzugsbehandlung und in der weiteren Nachsorge (Dahl et al., 2011; Junghanns et al., 2009). In der aktuellen Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ (DGPPN & DG-SUCHT, 2020) wird die Bestimmung von uEtG (neben weiteren Zustandsmarkern) zum Nachweis bei vermutetem akutem und/oder chronischem Alkoholkonsum empfohlen. Auch als Outcome-Parameter in Medikamentenstudien kommt uEtG zum Einsatz (Mitchell et al., 2012).

Etabliert ist auch die Anwendung von EtG im forensischen Setting: Im Rahmen der medizinisch-psychologischen Untersuchung zur Fahreignungsprüfung wird

bevorzugt EtG bestimmt, sowohl im Urin als auch im Haar (Mähler et al., 2020). Überdies spielt die Bestimmung von uEtG im Zusammenhang mit einer Listung zur Lebertransplantation eine wichtige Rolle: In den Richtlinien der Bundesärztekammer ist uEtG, ggf. in Kombination mit weiteren Biomarkern, als Mittel der Wahl zum Abstinenznachweis vor einer Aufnahme auf die Warteliste zur LTx genannt (Bundesärztekammer, 2021).

1.3.2 Spezielle Eigenschaften von Ethylglucuronid

Im Vergleich zu Ethanol ist EtG für einen längeren Zeitraum im Organismus vorhanden. Auch nach vollständiger Elimination von Ethanol aus dem Körper ist EtG, abhängig von der konsumierten Alkoholmenge, für bis zu 80 Stunden im Urin nachweisbar (Böttcher et al., 2008; Wurst et al., 2003). Der Zeitraum der Nachweisbarkeit ist abhängig von der konsumierten Alkoholmenge: Nach einer moderaten Trinkmenge von z. B. 0,5 g Ethanol/kg Körpergewicht ist uEtG im Mittel für 30 Stunden nachweisbar (Dahl et al., 2002; Høiseth et al., 2007). Zur Nachweisbarkeit von EtG über die bereits genannten 80 Stunden nach Alkoholkonsum hinaus sind wenige Informationen und Daten verfügbar, da ein ausgedehnter Konsum in sogenannten „Trinkexperimenten“ nur schwer abgebildet werden kann. Untersuchungen aus der klinischen Praxis stützen jedoch die Annahme von noch deutlich längeren Nachweiszeiten: So war EtG bei Patienten, die zum Alkoholentzug stationär aufgenommen wurden, im Mittel noch für 77 bis zu 130 Stunden nachweisbar (Helander et al., 2009); bei Personen, die aufgrund einer akuten Alkoholintoxikation behandelt wurden, betrug das Zeitfenster im Mittel 65 Stunden (Beck et al., 2007).

Zudem muss erwähnt werden, dass auch die ggf. unbeabsichtigte Aufnahme kleinster Ethanolmengen, z. B. durch Desinfektionsmittel oder Mundspüllösungen, zum EtG-Nachweis im Urin führen kann (Thierauf et al., 2010). Daher ist die Wahl eines geeigneten Cutoff-Wertes von zentraler Bedeutung. Zur Nutzung in der klinischen Routine ist der Cutoff-Wert von 500 ng/ml (\cong 0,5 mg/l) weitgehend etabliert (Böttcher et al., 2008). Dieser Cutoff-Wert erreicht eine Sensitivität von 89,3 bis 98,7 % und eine Spezifität von 98,0 bis

98,8 % (Böttcher et al., 2008; Staufer et al., 2011), bei einem positiven Vorhersagewert (PPV) von 89,3 % und einem negativen Vorhersagewert (NPV) von 98,9 % (Staufer et al., 2011). Auch im Zentrallabor am Universitätsklinikum Tübingen ist ein Cutoff-Wert von 500 ng/ml etabliert.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Analyse war die Evaluation des Stellenwerts einer routinemäßigen Bestimmung von Urin-EtG als Screening-Parameter auf einen Alkoholgebrauch oder auch eine Alkoholkonsumstörung in der Nachsorge nach einer Lebertransplantation. Ein entsprechendes flächendeckendes uEtG-Screening wurde in der LTx-Nachsorge für lebertransplantierte Patienten aller Grunderkrankungen am Universitätsklinikum Tübingen im Vorfeld eingeführt. Untersucht werden sollte, ob die Bestimmung von Urin-EtG als direkter Alkoholmetabolit neben der routinemäßigen Abfrage der „Alkohol-Anamnese“ sowie der Bestimmung von weiteren etablierten indirekten laborchemischen und klinischen Parametern für einen Alkoholkonsum eine sinnvolle Ergänzung zur Steigerung der Detektion insbesondere eines schädlichen Alkoholgebrauchs nach LTx darstellen könnte. Ein weiteres Ziel war die retrospektive Evaluation von Risikofaktoren bzw. Risikokonstellationen, die auf einen schädlichen Alkoholkonsum (Alkoholkonsumstörung) hindeuten könnten.

Die Querschnittsuntersuchung wurde ergänzt durch eine Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr. Mithilfe dieser sollten Ergebnisse des uEtG-Screenings auch im zeitlichen Verlauf beurteilt und verglichen werden. Ergänzt wurde das uEtG erneut um die Alkoholkonsum-Anamnese sowie ausgewählte klinische und Laborparameter, die bei der initialen Erfassung einen statistischen Zusammenhang mit uEtG zeigten. Zielsetzung des Follow-up war die Überprüfung der Auswirkungen der systematischen Thematisierung von Alkohol in der Sprechstunde. Des Weiteren sollte verglichen werden, inwiefern sich das uEtG-Ergebnis bei Erstmessung auf die Befunde bei Wiedervorstellung auswirken kann.

2. Methoden

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Ab April 2017 erfolgte ein regelmäßiges Screening auf uEtG im Rahmen der routinemäßigen ambulanten Nachsorge-Termine von Patienten, die in der interdisziplinären Lebertransplantations (LTx)-Ambulanz am Universitätsklinikum Tübingen betreut werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten, die ab diesem Zeitpunkt in der LTx-Nachsorge-Ambulanz vorstellig waren, eingeschlossen. Der initiale Erhebungszeitraum erstreckte sich konkret vom 1. April 2017 bis zum 31. Juli 2018. Die Follow-up Untersuchung umfasst den Zeitraum vom 19. Oktober 2017 bis zum 31. Dezember 2019.

In die retrospektive Datenerhebung eingeschlossen wurden volljährige Patienten (≥ 18 Jahre) nach einer Lebertransplantation, die sich in der interdisziplinären Transplantationsambulanz am Transplantationszentrum Tübingen in dem oben genannten Zeitraum zur Nachsorge vorstellten. Das einzige Ausschlusskriterium war eine fehlende uEtG-Bestimmung im Rahmen der Nachsorge.

Die Identifikation der Patienten erfolgte aus den regelmäßig geführten Arbeitslisten in der Transplantationsambulanz. Der Zugriff auf die Patientendaten erfolgte mittels Klinik-interner Dokumentationssysteme (SAP, Lauris). Fehlende Angaben wurden im Transplantationsbüro erfragt und, wenn möglich, ergänzt. Die Dokumentation erfasster Daten erfolgte pseudonymisiert.

In der Regel wurden die Daten der Patienten im Rahmen der ersten Vorstellung im oben genannten Erhebungszeitraum erfasst. In seltenen Fällen wurde als Datengrundlage auch eine spätere Visite gewählt, sofern erst zu einem späteren Zeitpunkt (innerhalb des Auswertungsfensters) eine Alkoholkonsum-Anamnese dokumentiert war ($n=14$), das uEtG bei einem späteren Termin positiv ausfiel ($n=3$) oder beide Umstände zutrafen ($n=1$).

Ethikvotum

Das Vorhaben zur vorliegenden Untersuchung wurde unter der Projektnummer 259/2018BO2 vorab der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen vorgestellt. Die Prüfung ergab keine Einwände gegen die retrospektive, pseudonymisierte Auswertung individueller Patientendaten. Eine gesonderte Einverständniserklärung der untersuchten Patienten war nicht erforderlich.

2.2 Erhobene Parameter

2.2.1 Demografische Angaben

Zur allgemeinen demografischen Einordnung der Kohorte erhoben wurden Geschlecht (m/w) und Alter bei Studieneinschluss.

2.2.2 Lebertransplantation, Lebertransplantat und Grunderkrankung

Erhoben wurde der Zeitpunkt der LTx und die Modalität der Spende (postmortale Spende oder Lebendspende). Im Fall mehrmaliger LTx wurden nur die Daten der jeweils aktuellen LTx erfasst, die Anzahl vorausgegangener LTx aber vermerkt. Notiert wurde auch die aktuelle immunsuppressive Medikation.

Der aktuelle Zustand des Spenderorgans wurde, soweit beurteilbar, ebenfalls erfasst. Informationen hierzu stammen, falls vorliegend, aus histologischen Befunden von Leberbiopsaten, sowie aus Sonographie-Befunden und ggf. Schnittbilddiagnostik. War aufgrund einer schwerwiegenden Funktionsstörung des Transplantats eine Listung zur erneuten LTx nötig, wurde auch dies vermerkt. Als Grunderkrankung dokumentiert wurde die Lebererkrankung, die laut Arztbriefen zur LTx geführt hat. Weitere Einflussfaktoren wurden ergänzt. Äthyltoxizität wurde immer vorrangig notiert und ggf. weitere hepatologische Komorbiditäten zusätzlich vermerkt. War ein HCC Anlass zur Listung, galt die vorbekannte Lebererkrankung als Grunderkrankung, das Vorliegen eines HCC wurde zusätzlich vermerkt.

2.2.3 Vor- und Begleiterkrankungen

Metabolische Situation

Die Körpergröße und das jeweils aktuelle Körpergewicht wurden erfasst und daraus der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. War eine arterielle Hypertonie bekannt, wurde dies vermerkt. Lag ein Diabetes mellitus vor, wurde auch dies, inkl. Typ, erfasst, auf Basis der Diagnosenliste, und/oder bei Vorliegen eines Glykohämoglobin (HbA1c) -Anteils am Gesamthämoglobin von $\geq 6,5\%$ (WHO, 2011; American Diabetes Association, 2021). Das Vorliegen eines metabolischen Syndroms wurde gemäß der Definition der International Diabetes Federation (IDF; Alberti et al., 2005) geprüft.

Psychiatrische Komorbidität

Bezüglich der psychiatrischen Komorbidität wurden alle psychiatrischen Diagnosen erfasst, die in Arztbriefen der LTx-Nachsorge aufgeführt waren. Auch die in der Medikationsliste aufgeführten Psychopharmaka wurden einbezogen. Da Arztbriefen oft nicht klar entnommen werden konnte, ob eine Erkrankung aktuell noch besteht, wurde eine noch bestehende psychiatrische Komorbidität in Form der aktuellen psychiatrischen Medikation dargestellt.

2.2.4 Suchtmittelanamnese

Alkoholkonsum-Anamnese

Im Rahmen der Transplantationssprechstunde wurden parallel zum uEtG-Screening regelhaft Alkoholkonsum-Anamnesen erhoben. Sie entstanden in einem unstrukturierten Interview mit der Frage nach dem aktuellen Alkoholkonsum und wurden in der Patientenakte dokumentiert. Diese Selbstauskünfte wurden im Wortlaut der behandelnden Ärzte übernommen und am Ende der Datenerhebung im Ganzen gesichtet. Die Einteilung der Alkoholtrinkmenge erfolgte analog zu Andresen-Streichert et al. (2015) in die in Tab. 1 dargestellten Gruppen. Im Falle eines positiven uEtG-Werts wurden Patienten über das Ergebnis aufgeklärt und der Alkoholkonsum eingehender

thematisiert. Hinweise auf gegenwärtigen Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit wurden geprüft, um eventuellen Interventionsbedarf zu erkennen. Am Transplantationszentrum Tübingen wird Patienten nach LTx unabhängig von der Grunderkrankung zur Alkoholabstinenz geraten.

Tabelle 1: **Kategorisierung der alkoholischen Trinkmenge laut Selbstauskunft.**
Die Einteilung erfolgte analog zu Andresen-Streichert et al. (2015)

Kategorie	Wöchentliche Alkohol Trinkmenge laut Selbstauskunft
Kein Alkoholkonsum	Vollständige Alkoholkarenz
Seltener Alkoholkonsum	Alkoholkonsum deutlich seltener als wöchentlich
Geringer Alkoholkonsum	~ 1 alkoholisches Getränk pro Woche
Moderater Alkoholkonsum	2 – 6 alkoholische Getränke pro Woche
Hoher Alkoholkonsum	≥ 7 alkoholische Getränke pro Woche

Nikotinkonsum

Ebenfalls erfasst wurden Selbstauskünfte zum Nikotinkonsum. Gaben Patienten einen Nikotinkonsum an, wurde dieser nach Menge in vorab definierte Gruppen eingeteilt (s. Tab. 2).

Tabelle 2 : **Kategorisierung des Nikotinkonsums laut Selbstauskunft.**
 Selbstauskunft zu Nikotinkonsum i.S. Zigarettenrauchen.

Täglicher Nikotinkonsum laut Selbstauskunft
Nichtraucher
Bis 5 Zigaretten pro Tag
> 5 – 10 Zigaretten pro Tag
> 10 – 20 Zigaretten pro Tag
> 20 Zigaretten pro Tag
Nicotinkonsum bejaht, Menge unbekannt

2.2.5 Labordiagnostik

Allgemeine Parameter

Im Rahmen der Nachsorgetermine findet jeweils eine routinemäßige Blutentnahme statt. Aus den so gewonnenen Laborparametern wurden in die vorliegende Untersuchung folgende Werte aufgenommen: GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *Normwertbereich: Frauen < 35 U/l, Männer < 50 U/l*), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase; *Normwertbereich: Frauen < 35 U/l, Männer < 50 U/l*), GGT (γ -Glutamyltransferase; *Normwertbereich: Frauen < 40 U/l, Männer < 60 U/l*), AP (Alkalische Phosphatase; *Normwertbereich: Frauen 35 - 105 U/l, Männer 40 - 130 U/l*), Gesamtbilirubin (*Normwertbereich: < 1 mg/dl*), Albumin (*Normwertbereich: 3,0 – 5,0 g/dl*), Cholinesterase (ChE; *Normwertbereich: 4,9 – 12 kU/l*), INR (International Normalized Ratio; *Normwertbereich: 0,8 – 1,2*), MCV (Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen; *Normwertbereich: 80 – 93 fl*), HbA1c (Glykohämoglobin; *Normwertbereich: 4,3 – 6,1 %*), Kreatinin (*Normwertbereich: Frauen 0,5 – 0,8 mg/dl, Männer 0,6 – 1,1 mg/dl*) und GFR (glomeruläre Filtrationsrate; *Normwertbereich: Frauen 72 – 110 ml/min, Männer 94 – 140 ml/min*) nach CKD-EPI-Formel (Levey et al., 2009). Zudem erfolgte die Bestimmung des Fettsäurestoffwechsels mit HDL (High Density Lipoprotein; *Normwertbereich:*

Frauen > 45 mg/dl, Männer > 35 mg/dl), LDL (Low Density Lipoprotein; *Normwertbereich: < 160 mg/dl*), Gesamtcholesterin (*Normwertbereich: 130 – 190 mg/dl*) und Triacylglyceride (*Normwertbereich: < 200 mg/dl*).

Urin-Ethylglucuronid

Die Bestimmung der uEtG-Konzentration erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen. Genutzt wurde dafür ein semiquantitativer homogener Enzym-Immunoassay (HEIA; Immunalysis Corporation, Pomona, USA). Als Cutoff-Wert galt dabei der Wert von 500 ng/ml. Werte geringerer Konzentration werden im Weiteren als negativ bezeichnet, darüber liegende Werte als positiv.

2.2.6 Follow-up

Zusätzlich zur Querschnittserhebung wurden im Rahmen dieser Studie Follow-up-Daten erhoben. Hierfür wurde für jeden Patienten geprüft, ob ein geeigneter Folgetermin am Zentrum vom Patienten wahrgenommen wurde. Es wurde jeweils die Vorstellung in der LTx-Nachsorge-Ambulanz gewählt, die dem Zeitraum von einem Jahr nach Studieneinschluss dieses Patienten am nächsten kam. Ausschlusskriterium war auch beim Follow-up eine fehlende uEtG-Bestimmung am entsprechenden Termin. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 31. Dezember 2019, spätere Vorstellungen wurden nicht berücksichtigt. Im Follow-up wurden folgende Parameter erhoben: Alkoholkonsum-Anamnese, uEtG, MCV, GPT, GOT, GGT, BMI.

2.3 Statistische Auswertung

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte in Microsoft Excel (Version 2016; Microsoft Corporation). Weiterführende statistische Tests wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 26; IBM Corporation) und GraphPad Prism durchgeführt. Die Testung dichotomer Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test, bei kontinuierlichen Variablen in unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test

angewandt. Korrelationen zweier bivariat normalverteilter kontinuierlicher Variablen wurden mittels Pearson-Koeffizient bestimmt, ordinal skalierte Daten mittels Spearman-Koeffizient. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden bei allen durchgeführten Tests als statistisch signifikant betrachtet.

Zur Ermittlung des Risikoscores wurde auch GraphPad Prism (Version 8.4.0; GraphPad Software) genutzt. Für ausgewählte Parameter wurden Grenzwertoptimierungskurven (engl. *Receiver operating characteristic*; ROC-Kurven) erstellt und die Fläche unter der Kurve einschließlich 95- %-Konfidenzintervall untersucht. Die Bestimmung optimaler Cutoff-Werte erfolgte mittels Youden-Index. Zur Gewichtung der einzelnen Parameter im Score untereinander wurden Odds-Ratios herangezogen. Die Ermittlung des Risikoscores erfolgte ausschließlich mit den Werten des ersten uEtG-Screenings. Die Daten des Follow-up wurden anschließend als Anwendungsbeispiel genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Urin-Ethylglucuronid-Screenings im Überblick

Zunächst wird ein Blick auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und die Ergebnisse des uEtG-Screenings im gesamten Kollektiv geworfen: Insgesamt wurden 362 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Bei 18 dieser Patienten wurde zur Datenerhebung ein späterer Termin innerhalb des Erstquartals gewählt. In 14 Fällen geschah dies aufgrund einer nur später vollständig erfassten Alkoholkonsum-Anamnese, bei drei Patienten aufgrund eines später positiven EtG. In einem weiteren Fall trafen beide Gründe zu. Positive uEtG-Werte lagen bei 48 Patienten (13 %) vor. Die verbleibenden 314 Patienten (87 %) hatten negative uEtG-Testergebnisse. Die Mehrzahl positiver Testergebnisse (n = 21; 44 %) ergaben uEtG-Konzentrationen von > 3.000 ng/ml. Die uEtG-Konzentrationen positiver Tests in Kategorien sind in Abb. 1 dargestellt.

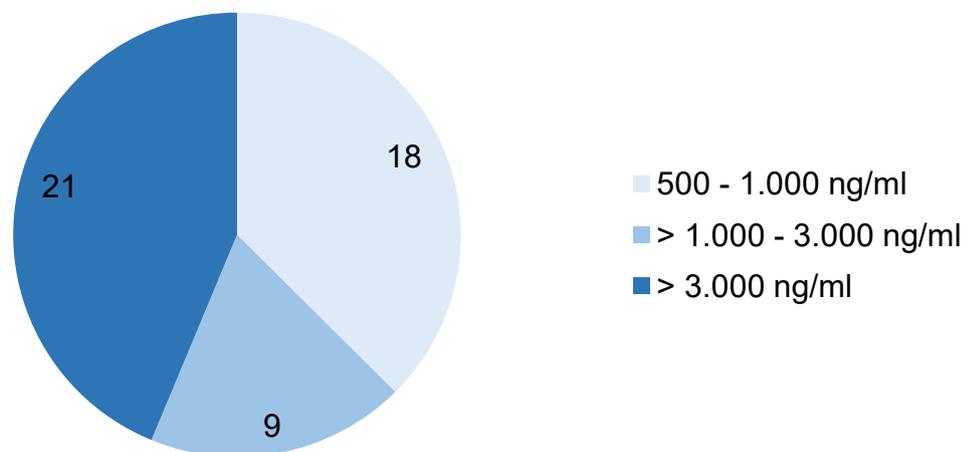


Abbildung 1: **Positiver Urin-Ethylglucuronid-Nachweis, kategorisiert.**
Cutoff-Wert: 500ng/ml; n= 48. Einteilung der positiven Werte in vorab definierte Kategorien.
ml: Milliliter, n: Anzahl, ng: Nanogramm.

3.2 Suchtmittelanamnese in Bezug auf Urin-Ethylglucuronid

Zusätzlich zum uEtG-Screening sollte eine strukturierte Suchtmittelanamnese (Alkohol- und Nikotin) erhoben werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Anamnese in vorab definierten Kategorien des angegebenen Alkohol- und Nikotinkonsums dargestellt und in Zusammenhang mit dem Ergebnis des uEtG-Screenings gesetzt. Ziel dabei ist, zu klären, welche Aussage- und Vorhersagekraft die Alkoholkonsum-Anamnese bezüglich des uEtG-Screenings hat. Eine Alkoholkonsum-Anamnese war bei 225 Patienten dokumentiert. Insgesamt 186 Patienten verneinten darin jeglichen Alkoholkonsum. Von den verbleibenden 71 Patienten gaben wiederum 54 Patienten (76 %) an, seltener als wöchentlich Alkohol zu trinken. Mindestens wöchentlichen Alkoholkonsum berichteten 17 Patienten. Für eine Übersicht der Alkoholkonsum-Anamnese im Gesamtkollektiv siehe Abb. 2. Bei Betrachtung der nach dem Ergebnis des uEtG-Screenings aufgeteilten Alkoholkonsum-Anamnese (grafische Darstellung s. Abb. 3), wird deutlich, dass die Patienten in der uEtG-positiven Gruppe wesentlich häufiger von Alkoholkonsum berichteten. Der Zusammenhang zwischen positiver Alkoholkonsum-Anamnese und positivem uEtG war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$).

Bei den Patienten mit anamnestisch mindestens wöchentlichem Alkoholkonsum ($n = 18$) wird der Zusammenhang noch deutlicher: Von 18 Patienten wiesen 14 (78 %) ein positives uEtG auf, acht davon mit Werten von > 3000 ng/ml. In der Gruppe von Patienten mit positiver Alkoholkonsum-Anamnese, aber weniger als wöchentlichem Konsum ist das Bild differenzierter: Von ihnen ($n = 56$) wurden 32 % positiv auf uEtG getestet, mehr als die Hälfte (52 %) von ihnen mit Werten von < 3000 ng/ml. Diese Beziehung bestätigt sich statistisch: Die Höhe des uEtG (in o.g. Kategorien) zeigt eine deutliche Korrelation mit der anamnestischen Trinkmenge ($p < 0,001$). Gleichzeitig fällt auf, dass sechs Patienten in der uEtG-positiven Gruppe jeglichen Alkoholkonsum verneinten.

Die Alkoholkonsum-Anamnese zeigte in Bezug auf ein positives uEtG eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 81 %. Der PPV der Alkoholkonsum-

Anamnese bezogen auf uEtG lag bei 43 %, der NPV bei 96 %, s. entsprechende Vierfeldertafel in Tab. 3.

Die fehlenden Alkoholkonsum-Anamnesen lagen überwiegend bei Patienten mit negativem uEtG. So waren 125 uEtG-negativ getestete Patienten ohne dokumentierte Alkoholkonsum-Anamnese, bei den Patienten mit positivem Screening waren es nur zwölf. Dies entspricht Anteilen von 40 % bzw. 25 % in der jeweiligen Gruppe. Bezogen auf die Grunderkrankung berichteten 17 % der Patienten mit ALD und 31 % der Patienten mit anderer Grunderkrankung im Rahmen der Anamnese von Alkoholkonsum.

Bei 228 Patienten war eine aktuelle Anamnese zum Nikotinkonsum i. S. von Tabakrauchen dokumentiert. Hier gaben 84 % an, Nichtraucher zu sein. Für die Verteilung der verbleibenden 16 % nach Konsummenge, siehe Abb. 4. Ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und positivem uEtG konnte nicht festgestellt werden. Der Anteil der Raucher in der uEtG-positiven Gruppe war geringer als in der Gruppe negativ getesteter Patienten (8,3 % vs. 13 %; s. Tab. 4).

Zusammenfassend zeigte sich die Alkoholkonsumanamnese statistisch hochsignifikant in Bezug auf ein positives uEtG-Screening. Dies gilt sowohl in nominaler Betrachtung (Alkoholkonsum grundsätzlich bejaht/verneint) als auch in ordinaler Betrachtung, d. h. je höher die angegebene Trinkmenge, desto wahrscheinlicher ein positives uEtG-Screening. Gleichzeitig ergab die Alkoholanamnese einen hohen NPV in Bezug auf das Ergebnis des uEtG-Screenings. Nikotin als zweites betrachtetes Suchtmittel zeigte keinen Zusammenhang mit uEtG.

Tabelle 3: **Urin-Ethylglucuronid (uEtG) und Alkoholkonsum-Anamnese.**
 Ethylglucuronid-Cutoff-Wert: 500 ng/ml.

	uEtG positiv	uEtG negativ
Positive Alkoholkonsum-Anamnese	32	42
Negative Alkoholkonsum-Anamnese	7	179

0

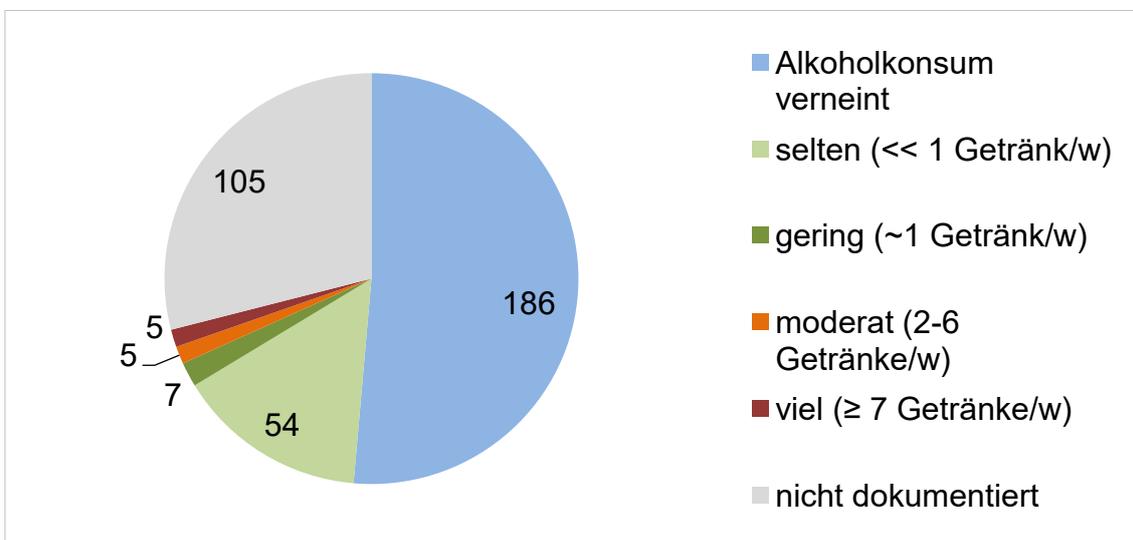


Abbildung 2: **Alkoholkonsum-Anamnese im gesamten Patientenkollektiv**
 Die Einteilung der Trinkmengen erfolgte analog zu Andresen-Streichert et al. (2015). w: Woche

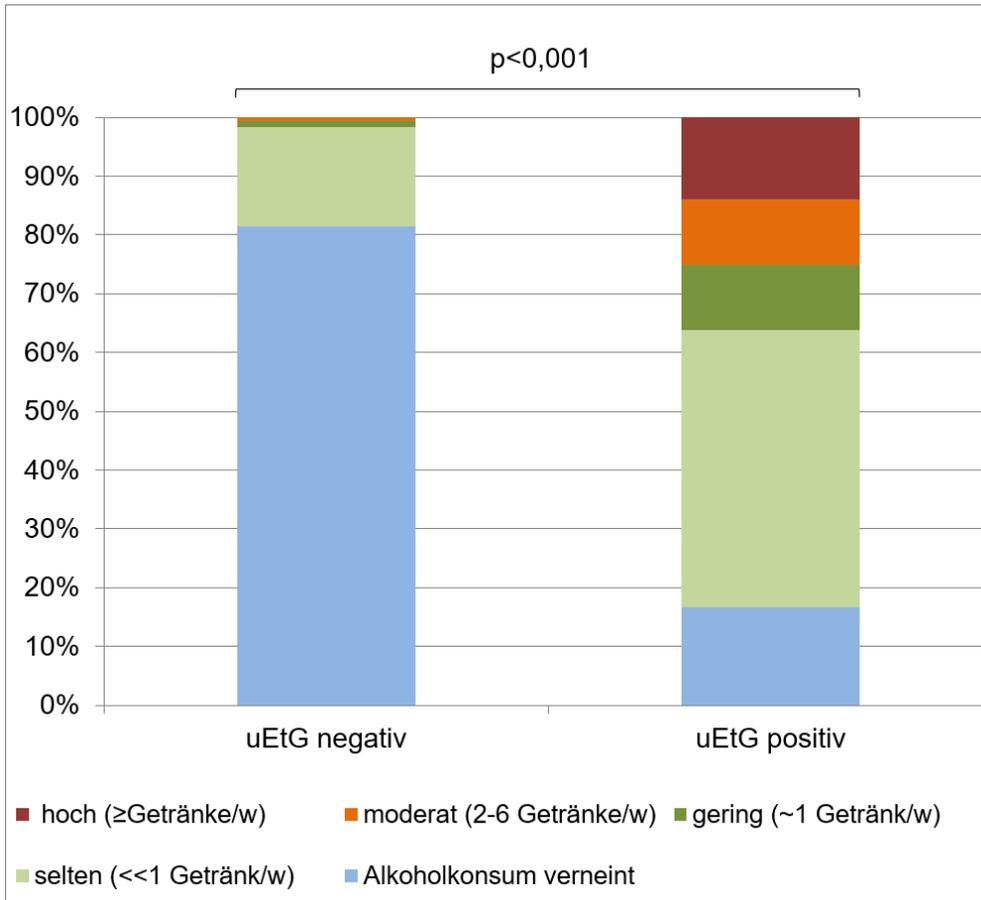


Abbildung 3: **Alkoholkonsum-Anamnese, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG)** Links Patienten mit negativem uEtG-Screening (n= 189), rechts Patienten mit positivem uEtG-Screening (n = 36). Fehlende Alkoholkonsum-Anamnesen sind nicht miteinbezogen. Einteilung der Konsumfrequenz analog zu Andresen-Streichert et al. (2015). w: Woche.

[modifiziert nach Grottenthaler et al., 2021]

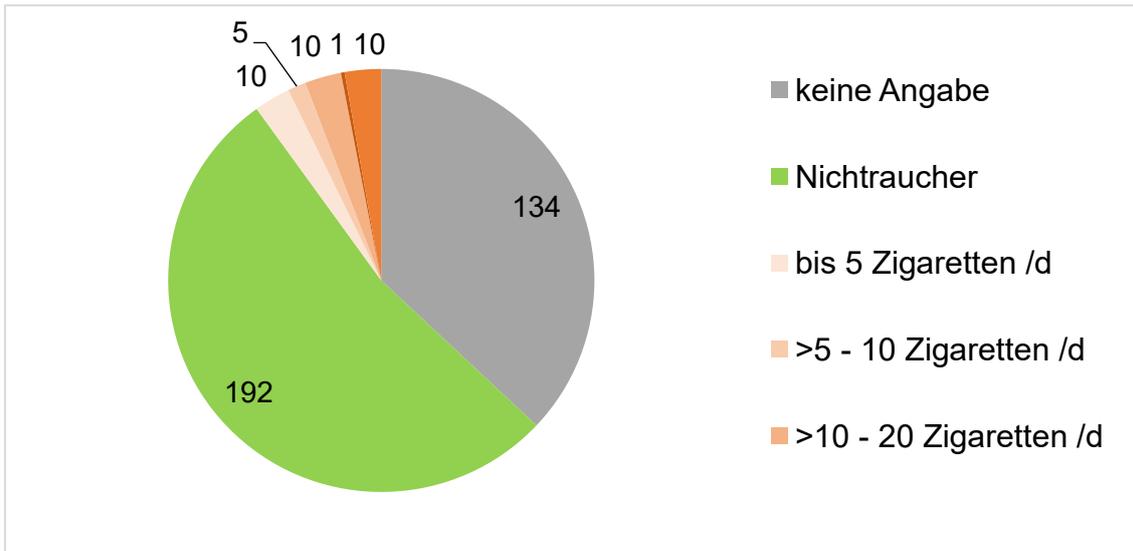


Abbildung 4: **Nikotinkonsum-Anamnese**
 Selbstausskunft zu Nikotinkonsum i.S. Zigarettenrauchen.
 d: Tag.

3.3 Allgemeine Patientencharakteristika und Transplantationsdaten im Zusammenhang mit Urin-Ethylglucuronid

Um weiter aufzuschlüsseln, welche Patienten im Screening ein positives oder negatives uEtG aufwiesen, werden im Folgenden weitere Aspekte beleuchtet mit der Frage, ob einzelne Charakteristika als Risikofaktoren ausgemacht werden können. Als erstes werden dabei allgemeine demografische Daten des Kollektivs sowie Eckdaten betreffend LTx beschrieben.

61 % der Patienten waren männlich. Das mediane Alter betrug 59 Jahre, mit einer Spannweite von 18 bis 82 Jahren (Interquartilsabstand [IQR]: 49,3; 66,0).

In der Gruppe der uEtG-positiv getesteten Patienten fiel ein wesentlich höherer Anteil männlicher Patienten (79 % Männer vs. 21 % Frauen) auf. Statistisch erwies sich der Faktor ‚Geschlecht‘ bezogen auf ein positives uEtG-Screening als statistisch signifikant ($p = 0,005$). Die Patientengruppe mit positivem uEtG war im Median 2,5 Jahre älter, diese Differenz war statistisch nicht signifikant.

Seit LTx sind im Mittel 66 Monate, also fünfzehn Jahre, vergangen (IQR: 2,1 – 10,1 Jahre). Die Spanne reicht von 14 Tagen bis zu 30 Jahren. Zum Zeitpunkt der (jeweils letzten) LTx waren die Patienten im Median 53 Jahre alt (IQR: 42,0 – 59,5). Die jüngste Person war zum Zeitpunkt der LTx zehn Monate alt und die

älteste 71 Jahre. Zwanzig Patienten (5,5 %) wurden vor Vollendung des 18. Lebensjahres transplantiert. Die meisten Patienten (n = 343; 95 %) erhielten ein Lebertransplantat aus einer postmortalen Spende. In 13 Fällen (4 %) gab es eine Leberlebendspende. Letztere gingen in drei Fällen an Patienten, die zum LTx-Zeitpunkt minderjährig waren. 329 Patienten (91 %) waren zum Vorstellungszeitpunkt einmalig lebertransplantiert. 30 Patienten (8 %) waren re-transplantiert, bei drei Patienten (1 %) waren bereits drei LTx erfolgt.

Nach uEtG-Screening aufgeschlüsselt ergibt sich bezüglich der Transplantation folgendes Bild: Die LTx bei den uEtG-positiven Patienten im Median drei Jahre länger zurück als bei den Personen mit negativem uEtG-Screening; der Faktor ‚längere vergangene Zeit nach LTx‘ zeigte sich statistisch signifikant in Bezug auf ein positives Ergebnis im uEtG-Screening ($p = 0,036$).

Alle dreizehn Empfänger von Leberlebendspenden wurden uEtG negativ getestet, ein statistischer Effekt konnte nicht nachgewiesen werden. In Bezug auf die Wahl der immunsuppressiven Medikation zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend lässt sich für die genannten Aspekte festhalten: Die Faktoren Geschlecht und längere seit LTx vergangene Zeit waren statistisch signifikant in Bezug auf ein positives uEtG und sind damit potenzielle Risikofaktoren.

Für eine Übersicht dieser und weiterer Variablen, vergleichen in Bezug auf das uEtG-Screening-Ergebnis siehe Tab. 4.

Tabelle 4: **Patientencharakteristika im Vergleich, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG).**

Angaben für das Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt nach Ergebnis des uEtG-Screenings. P-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant betrachtet, entsprechende Werte sind fett gedruckt.

†: Für zehn Patienten lagen hierfür keine vollständigen Daten vor.

a: Jahr, ALD: Alkoholische Lebererkrankung, BMI: Body-Mass-Index, IQR: Interquartilsabstand, LTx: Lebertransplantation, n: Anzahl.

		Alle Patienten	uEtG negativ	uEtG positiv	P
Anzahl	n	362	314	48	-
Alter [a]	Median	59	59	61	0,06
	IQR	49 - 66	48 - 65	53 - 69	
	Spannweite	18 - 82	18 - 82	22 - 77	
Geschlecht					0,005
männlich	n (%)	220 (61%)	182 (58%)	38 (79%)	
weiblich		142 (39%)	132 (42%)	10 (21%)	
Zeit seit LTx [a]	Median	5,5	5,2	8,2	0,004
	IQR	2,1 - 10,1	1,8 - 9,7	4,1 - 11,4	
	Spannweite	0,0 - 30,8	0,0 - 30,8	0,1 - 30,6	
ALD	n (%)	85 (23%)	68 (22%)	17 (35%)	0,04
Kryptogene Leberzirrhose	n (%)	29 (8%)	22 (7%)	7 (15%)	0,07
Immunsuppression					
enthält Tacrolimus		239 (66%)	211 (67%)	28 (58%)	0,23
enthält Ciclosporin	n (%)	77 (21%)	67 (21%)	10 (21%)	0,94
Transplantat-Steatose	n (%)	33 (9%)	21 (6.7%)	12 (25%)	0,001
Transplantat-Fibrose / Zirrhose	n (%)	18 (5%)	17 (5%)	1 (2%)	0,32
Biliäre Komplikationen	n (%)	42 (12%)	35 (11%)	7 (15%)	0,49
BMI [kg/m²]	Median	25,2	25,0	27,5	0,001
	IQR	22,1 - 29,1	21,6 - 28,4	25,3 - 30,0	
	Spannweite	15,1 - 44,9	15,1 - 44,9	17,6 - 40,1	
Metabolisches Syndrom[†]	n (%)	54 (15%)	44 (15%)	10 (21%)	0,26
Nikotinkonsum	n (%)	45 (12%)	41 (13%)	4 (8.3%)	0,69
Psychiatrische Komedikation	n (%)	33 (9%)	32 (10%)	1 (2.1%)	0,07

3.4 Zusammenhang zwischen Grunderkrankungen und Urin-Ethylglucuronid

Eine zentrale und gleichzeitig (vor dem Hintergrund der Abstinenzregel) naheliegende Frage in dieser Untersuchung ist die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Alkoholkonsum (hier abgebildet als positives uEtG-Screening) auch nach erfolgter LTx. Daher werden im Folgenden die verschiedenen zur LTx führenden Grunderkrankungen mit ihrer Inzidenz im Kollektiv in vorab definierten Oberkategorien dargestellt (s. Abb. 5) und anschließend verglichen in Bezug auf den Nachweis von uEtG im Screening. Dabei werden ausdrücklich alle Grunderkrankungen, nicht nur ALD betrachtet. Bei 85 der 362 Patienten (23 %) führte eine ALD zur LTx. Eine hepatologische Komorbidität bestand bei 16 dieser Fälle (19 %). Am häufigsten, in 69 % dieser Fälle, handelte es sich bei der weiteren Erkrankung um eine chronische Virushepatitis. Siehe Tab. 5 für eine Auflistung der Kofaktoren.

Chronische Virushepatitiden ohne bekannten Alkoholabusus waren in 82 weiteren Fällen (23 %) die führende Grunderkrankung. Hiervon entfielen 38 Fälle (46 %) auf eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), bei acht dieser Patienten lag zusätzlich eine Hepatitis-D-Virus (HDV) -Koinfektion vor. Eine alleinige Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) führte bei 31 Patienten (38 %) zur LTx. Dreizehn weitere Patienten (16 %) wiesen eine HBV/HCV-Koinfektion auf.

Bei 29 Patienten (8 %) war die Genese der Leberzirrhose trotz umfassender Diagnostik unbekannt; in Arztbriefen war eine kryptogene Leberzirrhose als Grunderkrankung angegeben.

Eine cholestatische Lebererkrankung betraf 41 Patienten (11 %). Am häufigsten war dabei die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) mit 27 Fällen (66 %). Eine primär biliäre Cholangitis (PBC) führte in acht Fällen (20 %) zur LTx. Die übrigen sechs Fälle (15 %) entfielen auf sekundär sklerosierende Cholangitiden unterschiedlicher Ursachen. Überlappungsphänomene von PBC oder PSC mit einer Autoimmunhepatitis (AIH) wurden in der Kategorie ‚Andere‘ erfasst.

Ein akutes Leberversagen (ALV) führte bei 30 Patienten (8 %) zur LTx. Die Ursachen waren vielfältig, daher sind im Folgenden die Erkrankungen genannt, die jeweils mindestens zwei Patienten betreffen. Am häufigsten war die medikamentös-toxische Schädigung, diese trat bei zehn Patienten (33 %) auf. Eine akut verlaufende AIH führte bei weiteren fünf Patienten (17 %) zur LTx, gefolgt von drei Patienten (10 %) mit einem ALV im Rahmen eines akut verlaufenden M. Wilson. Eine fulminant verlaufende Virushepatitis lag bei zwei weiteren Patienten (7 %) vor, dabei handelte es sich in beiden Fällen um eine HBV-Infektion, einmal zzgl. HDV-Koinfektion. Bei neun Patienten (30 %) war die Ursache des ALV nicht zu eruieren, es galt als kryptogen.

Eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) war bei fünf Patienten (1 %) in den Arztbriefen als zur LTx führende Grunderkrankung angegeben.

Unter ‚Andere Ursachen‘ sind alle Grunderkrankungen zusammengefasst, die den bisher genannten Kategorien nicht zuzuordnen waren. Die unterschiedlichen Krankheitsbilder dieser sehr heterogenen Gruppe werden im Folgenden aufgeführt: Der größte Anteil von Patienten in dieser Gruppe waren betroffen von einer Leberzirrhose infolge einer Stoffwechselstörung; konkret aufgrund einer Hämochromatose, eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels und eines M. Wilson in chronischer Verlaufsform (akuter Verlauf gelistet bei ALV). Ebenfalls vertreten sind Stoffwechselstörungen, die nicht die Leber, aber andere Organe schädigen und nur durch LTx kausal zu behandeln sind, wie das Crigler-Najjar-Syndrom und die primäre Hyperoxalurie. Autoimmune Prozesse führten bei 16 weiteren Patienten zur Leberzirrhose: Elf Patienten hatten eine Autoimmunhepatitis, fünf davon als Overlap-Syndrom mit PBC oder PSC. Weitere biliäre Erkrankungen umfassen z. B. die kongenitale Gallengangsatresie, aber auch das Caroli-Syndrom. Vaskuläre Erkrankungen traten ebenfalls auf, hauptsächlich als Budd-Chiari-Syndrom sowie als arteriovenöse Malformationen im Rahmen eines M. Osler. Auch zystische Lebererkrankungen mit massiver Raumforderung führten zur LTx. Die letzte Gruppe bilden Neoplasien (ausgenommen HCC, s.u.) wie neuroendokrine Tumoren der Leber, cholangiozellulären Karzinome, Hämangioendotheliome der Leber oder anderweitig nicht-resektablen

Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom. Für eine umfassende Übersicht aller erfassten Grunderkrankungen siehe Tab. 7.

Über die genannten Grunderkrankungen hinaus wurde das Vorliegen eines HCC erfasst. Ein HCC wurde bei 105 Patienten (29 %) im Explantat nachgewiesen. Eine zugrundeliegende Lebererkrankung war in allen Fällen beschrieben, dabei handelte es sich am häufigsten um eine ALD oder chronische Virushepatitis: 49 % der Patienten mit ALD und 59 % der Patienten mit chronischer Virushepatitis waren von einem HCC betroffen. Siehe Tab. 6 für eine Übersicht der HCC nach Grunderkrankung. Die Untersuchung der Verteilung der positiven uEtG-Screenings auf die einzelnen Grunderkrankungen ergibt folgendes Bild: Bei 17 der Patienten mit positivem uEtG war eine ALD als Grunderkrankung bekannt. Dies entspricht 35 % aller uEtG-positiven Patienten. Patienten mit ALD als Grunderkrankung stellen jedoch nur 23 % des Gesamtkollektivs. Dieser überproportionale Anteil positiver uEtG-Screenings bei Patienten mit ALD erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,036$).

Auf Patienten ohne äthyltoxische Grunderkrankung ($n = 277$) entfallen 31 positive uEtG-Testergebnisse, was in dieser Gruppe einem Anteil von 11 % entspricht. Die Verteilung der uEtG-Ergebnisse auf verschiedene Grunderkrankungen ist in Abb. 6 dargestellt. Dabei fällt auf, dass der mit 24 % höchste Anteil positiver uEtG-Screenings bei den kryptogenen Zirrhosen liegt. Auch Patienten mit ALV wurden überproportional häufig positiv getestet. Bei diesen beiden Grunderkrankungen fiel das uEtG-Screening bei jedem fünften Patienten positiv aus. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen positivem Screening und einer bestimmten Grunderkrankung lässt sich jedoch nur für ALD nachweisen.

Ein besonders geringer Anteil positiver uEtG-Ergebnisse (5 %) zeigte sich hingegen bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen, jedoch ohne statistisch signifikanten Zusammenhang. Außerdem gab es bei Patienten mit NASH als Grunderkrankung kein positives uEtG. Diese Diagnose betrifft allerdings nur fünf Patienten.

Zusammenfassend kann in Bezug auf die Grunderkrankung die ALD als potenzieller Risikofaktor für ein positives uEtG im Screening ausgemacht

werden. Nur für diese Grunderkrankung ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem uEtG-Nachweis zeigen.

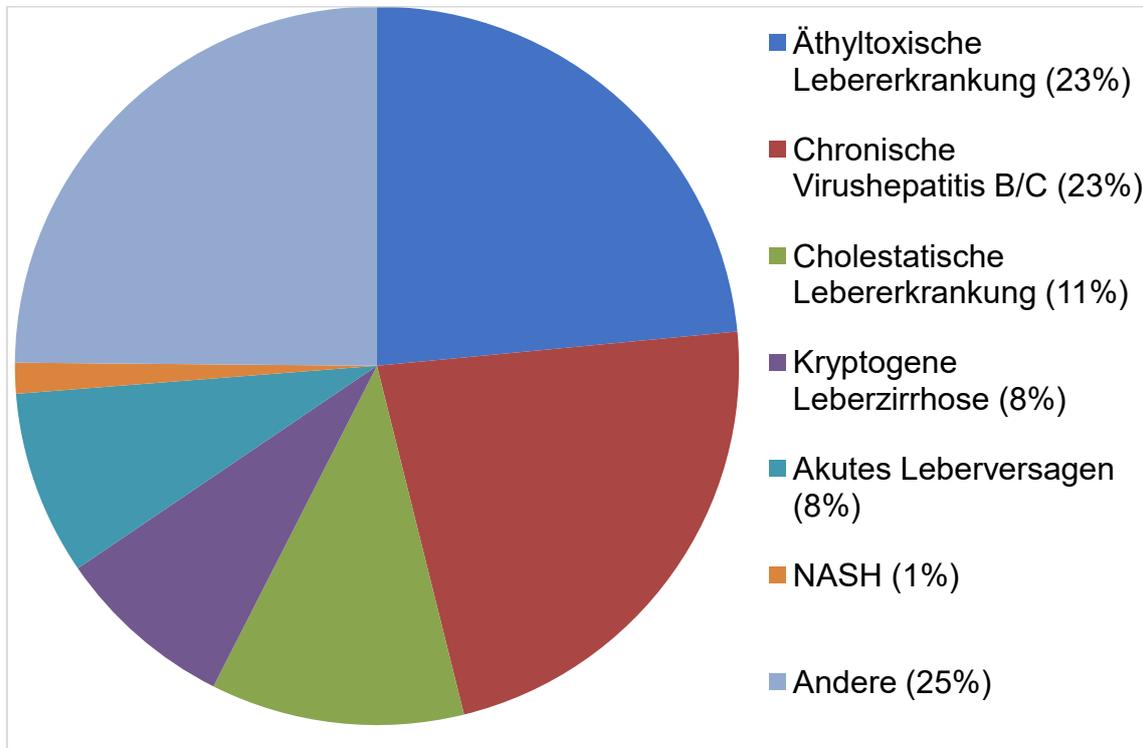


Abbildung 5: **Grunderkrankungen, kategorisiert.**

Übersicht aller 362 Patienten. Im Falle mehrerer Krankheitsfaktoren wurde die jeweils führende Erkrankung dargestellt.

NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis.

Tabelle 5: **Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung (ALD) und hepatologischer Komorbidität.**

n: Anzahl, NAFLD: Nichtalkoholische Fettlebererkrankung, NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis.

ALD mit bekanntem Kofaktor	n = 16
davon: ALD + Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	2 (13 %)
ALD + Hepatitis-B-Infektion	3 (19 %)
ALD + Hepatitis-C-Infektion	8 (50 %)
ALD + NASH / NAFLD	2 (13 %)
ALD + primär biliäre Cholangitis	1 (6 %)

Tabelle 6: **Vorliegen hepatozellulärer Karzinome (HCC) nach Grunderkrankung.**

Prozentangaben spaltenweise.

LTx: Lebertransplantation, NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis

		zum Vergleich: Alle Patienten	HCC (bekannt vor LTx)
Alle Grunderkrankungen	n (%)	362 (100 %)	105 (100 %)
Alkoholische Lebererkrankung	n (%)	85 (24 %)	42 (40 %)
Chronische Virushepatitis	n (%)	82 (23 %)	48 (46 %)
Cholestatische Lebererkrankung	n (%)	41 (11 %)	1 (1 %)
Kryptogene Leberzirrhose	n (%)	29 (8 %)	6 (6 %)
Akutes Leberversagen (ALV)	n (%)	30 (8 %)	0 (0 %)
NASH	n (%)	5 (1 %)	1 (1 %)
Andere	n (%)	90 (25 %)	7 (7 %)

Tabelle 7: **Grunderkrankungen, gesamt.**

Aufgeführt sind alle bekannten Grunderkrankungen. Oberkategorien sind dick gedruckt, jeweils darunter aufgelistet sind die darin zusammengefassten Krankheitsentitäten.

HBV: Hepatitis-B-Virus, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, HCV: Hepatitis-C-Virus, HDV: Hepatitis-D-Virus, n: Anzahl.

	n (%)
Alkoholische Lebererkrankung (ALD)	85 (23 %)
ohne Kofaktor	69
mit Kofaktor	16
Chronische Virushepatitis	82 (23 %)
HBV-Infektion	30
HCV-Infektion	31
HBV/HCV-Koinfektion	13
HBV/HDV-Koinfektion	8
Cholestatische Lebererkrankung	41 (11 %)
Primär biliäre Cholangitis	8
Primär sklerosierende Cholangitis	27
Sekundär sklerosierende Cholangitis	6
Kryptogene Leberzirrhose	29 (8 %)
Akutes Leberversagen (ALV)	30 (8 %)
Autoimmunhepatitis, fulminanter Verlauf	5
Akute HBV-Infektion	1
HBV/HDV-Koinfektion	1
Kryptogen	9
medikamentös-toxisch	10
Morbus Wilson	3
Andere	1
Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)	5 (1 %)
Andere Ursachen	90 (25 %)
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	6
Hämochromatose	6
Morbus Wilson	7
Autoimmunhepatitis	11
Autoimmunes Overlap-Syndrom	5
Gallengangsatresie	8
Leberzirrhose weiterer Ursachen	11
Budd-Chiari-Syndrom	9
Zystische Lebererkrankungen	6
Neuroendokrine Tumore (NET)	4
Andere Malignome (nicht NET, nicht HCC)	6
Andere Erkrankungen mit erhaltenem Parenchym	11

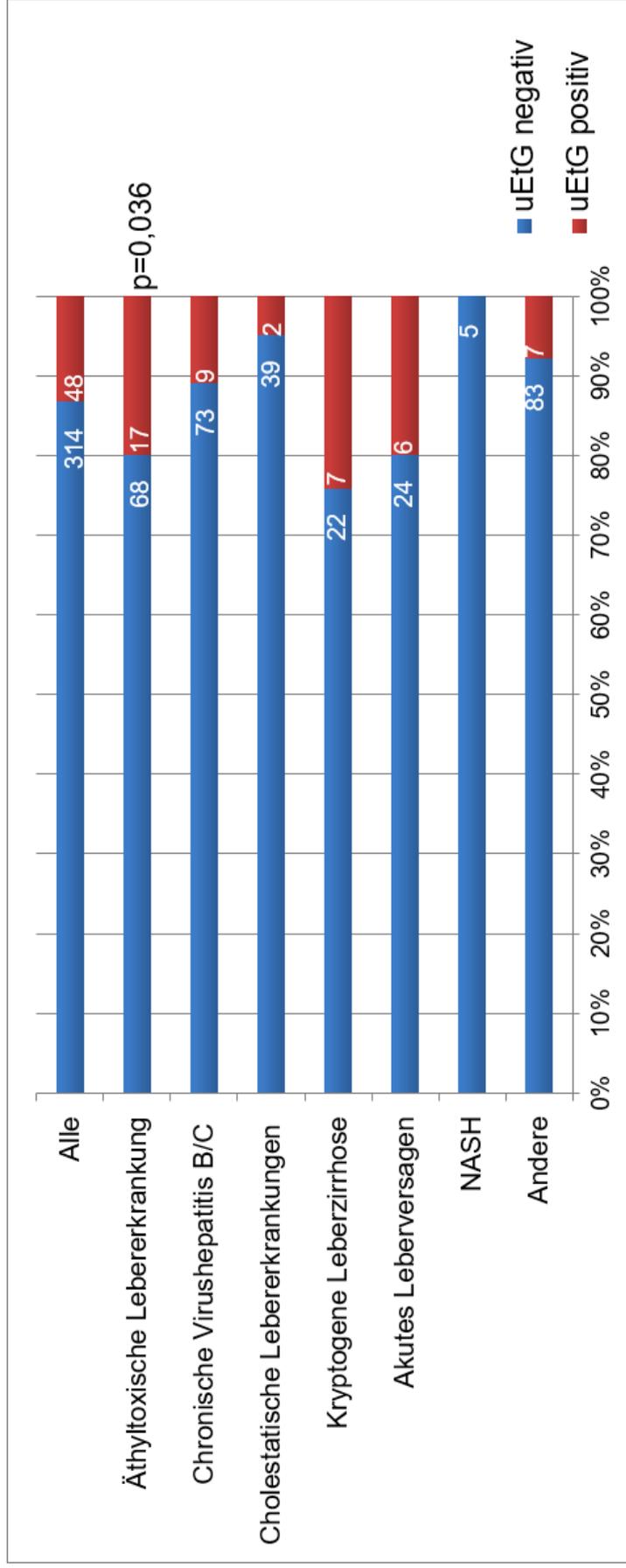


Abbildung 6: **Urin-Ethylglucuronid (uEtG) -Nachweis, aufgeteilt nach Grunderkrankungen.**
 Zahlen in den Balken bezeichnen absolute Zahlen uEtG-positiver und -negativer Patienten je Grunderkrankung. *p*-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant betrachtet.
 NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis.
 [modifiziert nach Grotenthaler et al., 2021]

3.5 Aktueller Gesundheits- und Organzustand im Zusammenhang mit Urin-Ethylglucuronid

Im Folgenden soll ein Überblick gegeben werden über den aktuellen Gesundheitszustand der Patienten, insb. im Hinblick auf metabolische Erkrankungen sowie den Zustand der Spenderleber zur Zeit des uEtG-Screenings (sofern näher bekannt). In diesen Punkten miteingeschlossen ist die Betrachtung der Laborwerte. Anschließend folgt auch hier der Bezug auf die Ergebnisse des uEtG-Screenings mit der Absicht, Risikofaktoren oder Risikokonstellationen für ein positives uEtG-Screening zu identifizieren.

Ein Diabetes mellitus lag bei 115 Patienten (32 %) vor. In 92 % der Fälle handelte es sich dabei um einen Diabetes mellitus Typ 2. Bei vierzig dieser Patienten (35 %) manifestierte sich ein Post-Transplantations-Diabetes mellitus. Für eine Auflistung zu Diabetes mellitus und Typ-Einteilung, siehe Tab. 8. Die IDF-Kriterien eines metabolischen Syndroms waren in 54 Fällen erfüllt. In 12 Fällen konnte aufgrund fehlender Daten die Diagnose eines metabolischen Syndroms weder bestätigt noch verworfen werden.

Die Gruppe der uEtG-positiven Patienten hatte einen im Mittel um zweieinhalb Punkte höheren BMI (Median: 27,5 kg/m² vs. 25,0 kg/m²), was sich als statistisch hochsignifikant erwies ($p = 0,0008$). Ein metabolisches Syndrom war in der uEtG-positiven Gruppe ebenfalls häufiger: Bei 21 % der uEtG-positiv getesteten Patienten waren die IDF-Kriterien erfüllt, im Gegensatz zu 15 % der uEtG-negativ getesteten Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht nachweisbar ($p = 0,26$).

Für eine psychische Belastung, in dieser Untersuchung näherungsweise abgebildet durch psychiatrische Medikation, war kein Zusammenhang mit einem positiven uEtG-Screening ersichtlich: Insgesamt 33 Patienten (9 %) erhielten eine psychiatrische Komedikation, davon wurde nur ein Patient uEtG-positiv getestet. Bezüglich der eingenommenen Substanzen waren Antidepressiva mit Abstand am häufigsten. Sie wurden von 23 Personen eingenommen, darunter auch von der einen Person mit positivem uEtG-Screening. Es konnte kein statistisch signifikanter Effekt zwischen psychiatrischer Komedikation und

positivem uEtG gezeigt werden ($p = 0,07$; siehe Tab. 4).

In 73 % der Fälle waren keine fibrotischen oder steatotischen Veränderungen des Lebertransplantats bekannt. Bei 33 Patienten (9 %) lag eine Steatose des Transplantates vor, entweder bildgebend oder histologisch. Weitere 42 Patienten hatten rezidivierende Gallenwegs-Komplikationen, bislang ohne manifesten Leberumbau. Eine Fibrose des Transplantates war bei 8 Patienten und eine Transplantat-Zirrhose bei 10 Patienten nachweisbar. Sechs Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung zur erneuten LTx gelistet. Bei zwei Patienten erfolgte im Verlauf eine Re-LTx bei Transplantatversagen infolge einer erneuten Zirrhose des Transplantates (einmal bei aufgrund Resistenz nicht erfolgreich behandelte Hepatitis C, im anderen Fall nach Transplantat-Abstoßung).

Bezogen auf das uEtG-Screening fiel eine Häufung von Transplantat-Steatosen in der Gruppe der Patienten mit positivem uEtG auf. Im Gesamtkollektiv war eine Transplantat-Steatose in 9 % der Fälle bekannt. Unter den uEtG-positiven Patienten lag der Anteil der Transplantat-Steatosen bei 25 % und somit deutlich höher als in der uEtG-negativ getesteten Gruppe, bei Letzteren betrug der Anteil nur 6,7 %. Der Zusammenhang zwischen uEtG und Transplantat-Steatose erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Bei einem von 18 Patienten mit Fibrose oder Zirrhose des Transplantates konnte ein positives uEtG nachgewiesen werden. Biliäre Komplikationen waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt mit 15 % (uEtG-positiv) vs. 11 % (uEtG-negativ). Siehe Tab. 4 für eine vollständige Zusammenfassung der Patientencharakteristika verglichen nach uEtG.

Beim Vergleich der Laborergebnisse zwischen Patienten mit positivem und negativem uEtG-Screening wies die uEtG-positive Gruppe ein im Mittel höheres MCV auf (86,4 fl vs. 84,4 fl), auch die GGT war in der uEtG-positiven Gruppe erhöht (41,0 U/l vs. 28,5 U/l). Bei beiden Werten war die Differenz zwischen den Gruppen statistisch signifikant (MCV: $p = 0,009$; GGT: $p = 0,004$).

Ebenfalls in der uEtG-positiven Gruppe erhöht zeigte sich die GOT (21,0 U/l vs. 19,0 U/l), wenn auch mit nur geringer Differenz zwischen den Gruppen und ohne statistische Signifikanz ($p = 0,08$). Für GPT lagen die Werte der beiden Gruppen

dicht beisammen, wobei die uEtG-negative Gruppe im Mittel etwas höher lag (20,0 U/l) als die uEtG-positiven Patienten (19,5 U/l). Bezüglich GPT zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,92$). Bei allen genannten Parametern (MCV, GGT, GOT, GPT) lag der Median beider Gruppen im Normbereich. Gesamt-Bilirubin, Kreatinin und Albumin waren nicht signifikant verschieden und in beiden Gruppen mit normwertigem Median.

Für eine tabellarische Darstellung der Laborwerte, vergleichend nach uEtG-Wert siehe Tab. 9, sowie Abb. 7 für eine grafische Darstellung ausgewählter Parameter.

Die Cholinesterase-Aktivität war im Median und IQR normwertig, wobei die Werte der uEtG-positiv getesteten Patienten im Mittel höher lagen. Eine höhere Cholinesterase-Aktivität korrelierte dabei signifikant ($p = 0,02$) mit einer Reihe metabolischer Parameter: Dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, eines metabolischen Syndroms, erhöhte LDL- und Gesamtcholesterin-Werte, erhöhte Triglycerid-Spiegel sowie ein erhöhter BMI.

Der Median der INR lag in beiden Gruppen bei 1,0. Eine INR $> 1,2$ lag bei 21 Patienten vor, 20 von ihnen wurden uEtG-negativ getestet. Vitamin K-Antagonisten wurden von 14 Patienten in der uEtG-negativen und von einer Person in der uEtG-positiven Gruppe eingenommen.

In Gesamtschau der bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes untersuchten Parametern fielen die Faktoren ‚BMI‘, ‚Transplantatsteatose‘, sowie ‚MCV‘ und ‚GGT‘ mit statistisch signifikantem Unterschied in Bezug auf ihre Verteilung beim uEtG-Screening auf und werden in der weiteren Untersuchung als potentielle Risikofaktoren betrachtet.

Tabelle 8: **Diabetes Mellitus: Prävalenz im Kollektiv.**
 ED: Erstdiagnose, n: Anzahl.

	n (%)
Alle Patienten	362 (100 %)
Diabetes mellitus	115 (32 %)
Diabetes mellitus Typ 1	2 (1 %)
Diabetes mellitus Typ 2	106 (29 %)
Andere Typen / Typ unbekannt	7 (2 %)
Post-Transplantations-Diabetes mellitus	40 (35 %)
Kein Diabetes mellitus	247 (68 %)

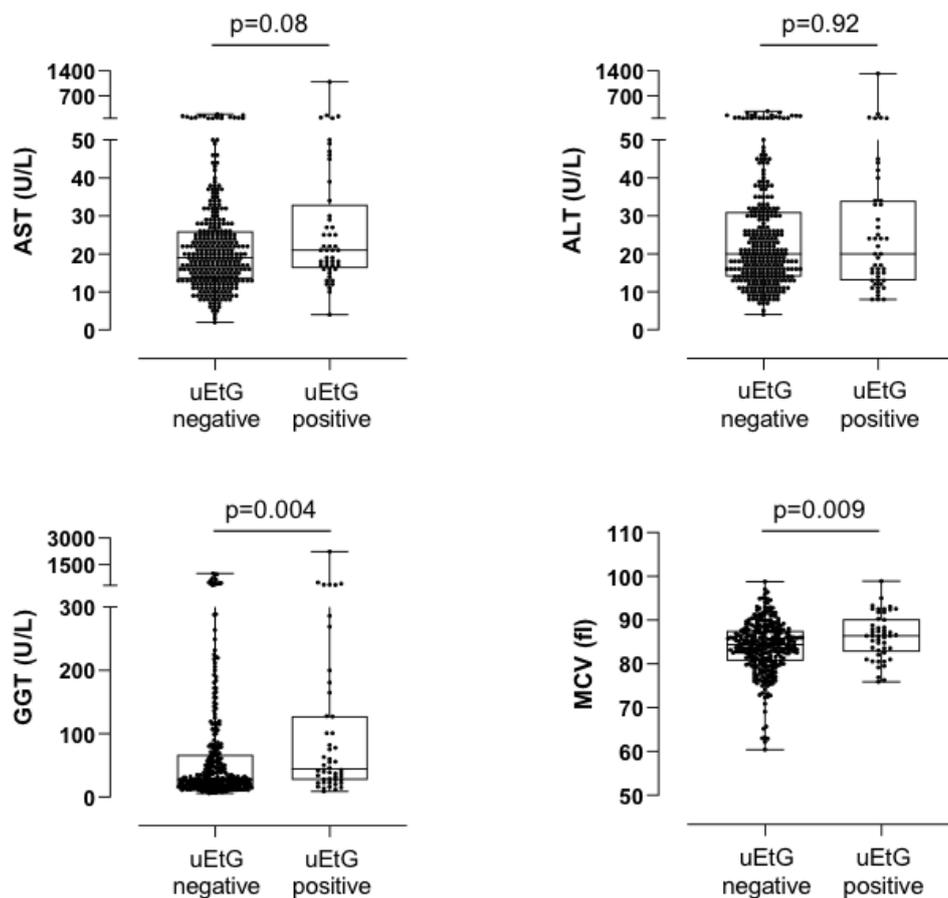


Abbildung 7: **Ausgewählte Laborwerte im Vergleich zwischen Patienten mit positivem und negativem Urin-Ethylglucuronid (uEtG)-Screening**

Boxplots: Median und Interquartilsabstände, Antennen: Spannweite. P-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant betrachtet.

GGT: γ -Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen.

[Grotenthaler et al., 2021]

Tabelle 9: **Laboreergebnisse im Vergleich, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG).** Angaben für das Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt nach Ergebnis des uEtG-Screenings. P-Werte < 0,05 gelten als statistisch signifikant, entsprechende Werte sind fett gedruckt. GGT: γ -Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen, TAG: Triacylglyceride.

		uEtG negativ	uEtG positiv	P
Albumin [g/dl]	Median	4,1	4,0	
	IQR	3,8 - 4,3	3,9 - 4,3	0,97
	Spannweite	2,4 5,1	2,8 - 4,7	
Bilirubin, gesamt [mg/dl]	Median	0,6	0,7	
	IQR	0,5 - 0,9	0,5 - 0,83	0,76
	Spannweite	0,1 - 4,0	0,2 - 4,1	
Kreatinin [mg/dl]	Median	1,1	1,1	
	IQR	0,9-1,4	0,9 - 1,4	0,96
	Spannweite	0,6-7,3	0,6 - 4,0	
MCV [fl]	Median	84,4	86,4	
	IQR	80,73 - 87,58	82,98 - 90,15	0,009
	Spannweite	60,4 - 98,8	75,9 - 98,9	
GGT [U/l]	Median	28,5	41,0	
	IQR	18,0 - 65,5	23,0 - 125,0	0,004
	Spannweite	6 - 993	9 - 2234	
GOT [U/l]	Median	19,0	21,0	
	IQR	13,0 - 26,0	16,0 - 29,8	0,08
	Spannweite	2 - 178	4 - 1089	
GPT [U/l]	Median	20,0	19,5	
	IQR	14,0 - 31,0	13,3 - 33,0	0,92
	Spannweite	4 - 261	8 - 1321	
Cholinesterase [kU/l]	Median	7,8	8,3	
	IQR	5,9 – 9,3	7,0 – 9,3	0,02
	Spannweite	1,3 – 14,0	2,4 – 12,7	
HDL [mg/dl]	Median	50,0	53,5	
	IQR	39 - 64,3	42,5 – 66,0	0,38
	Spannweite	14 - 109	32,0 – 107,0	
LDL [mg/dl]	Median	107	110	
	IQR	84 – 132	83 – 139	0,48
	Spannweite	38 - 258	42 – 190	
TAG [mg/dl]	Median	127,0	134,5	
	IQR	87,0 – 175,0	91,0 – 197,5	0,21
	Spannweite	32,0 – 1077,0	59,0 – 215,0	

3.6 Follow-up-Untersuchung

3.6.1 Patienten und Zeitraum

Ziel der Follow-up-Untersuchung war ein erneutes Urin-Ethylglucuronid-Screening möglichst aller Patienten mit erneuter Durchführung einer strukturierten Alkoholanamnese sowie der Erfassung aller weiteren veränderlichen Parameter, die bei der ersten Untersuchung als potenzielle Risikofaktoren identifiziert wurden. Insgesamt konnten Follow-up-Daten von 345 Patienten erfasst werden. Von den 17 Patienten, von denen keine Follow-up-Daten erfasst werden konnten, waren vier Patienten verstorben. Todesursächlich waren ein kardiogener Schock, ein subdurales Hämatom mit konsekutiver Einklemmung, Operationsabbruch aufgrund Inoperabilität bei Re-LTx sowie eine biliäre Pankreatitis. Alle vier verstorbenen Patienten waren zuvor in der uEtG-negativen Gruppe. Bei zwei weiteren Patienten war der Wechsel an ein anderes Transplantationszentrum bekannt. Ein weiterer Patient hatte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung aufgrund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz keine Rest-Harnausscheidung mehr, womit das uEtG-Screening nicht durchführbar war. Bei den verbleibenden zehn Patienten fand bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit kein regulärer Nachsorgetermin in der Transplantationsambulanz statt. Drei dieser Patienten sind im ersten uEtG-Screening positiv, sieben negativ getestet worden.

Ziel war die Abbildung der Situation ein Jahr nach Studieneinschluss. Berechnet man den Abstand zwischen Einschlusstermin und Follow-up ergibt sich eine mediane Zeitspanne von 364 Tagen (IQR: 322 – 392) mit einer Spannweite von 175 bis 816 Tagen.

3.6.2 Urin-Ethylglucuronid im Follow-up

Von den 345 im Follow-up erfassten Patienten wurden 317 (92 %) Patienten negativ, 28 (8 %) positiv auf uEtG getestet. Dabei wurden in zehn Fällen Werte zwischen 500 und 1000 ng/ml festgestellt, in sieben Fällen Werte zwischen 1000-

3000 ng/ml, und in den verbleibenden elf Fällen Werte von > 3000 ng/ml. Von den 28 im Follow-up uEtG-positiven Patienten wurden 16 Patienten bereits beim ersten Termin positiv getestet (s. Abb. 8).

Bei 29 vormals positiv getesteten Patienten war das uEtG im Follow-up negativ. Bemerkenswert ist, dass fast alle Patienten (16 von 18; 89 %) mit vormals niedrig-positiven uEtG-Werten (500 – 1000 ng/ml) im Follow-up negativ getestet wurden. Von den 30 Patienten mit höheren uEtG-Werten (\geq 1000 ng/ml) in der ersten Untersuchung waren hingegen nur 13 Patienten (43 %) im Follow-up negativ. Von den elf Patienten mit einer uEtG-Konzentration im Follow-up von > 3000 ng/ml hatten sechs bereits beim ersten Termin Werte > 3000 ng/ml.

Insgesamt war bei 256 Patienten im Follow-up eine Alkoholkonsum-Anamnese dokumentiert, zu den Ergebnissen im Überblick (s. Abb. 9).

Von den zwölf im Follow-up erstmals uEtG positiv getesteten Patienten hatten bei Studieneinschluss nur drei eine positive Alkoholkonsum-Anamnese (Frequenz: ‚gelegentlich‘). Zum Zeitpunkt des Follow-up mit positivem uEtG berichteten sechs von ihnen, Alkohol zu konsumieren und das auch in höheren Mengen (vier: ‚gelegentlich‘, einer ‚gering‘, einmal: ‚moderat‘). Das Thematisieren von Alkoholkonsum ist generell Teil der strukturierten Nachsorge in der Lebertransplantations-Ambulanz. Im Falle eines positiven uEtG-Werts wurde dieser mit dem Patienten thematisiert inkl. einer genaueren Erhebung Alkoholkonsum-Verhaltens sowie bei Bedarf dem Angebot einer suchtmedizinischen Vorstellung.

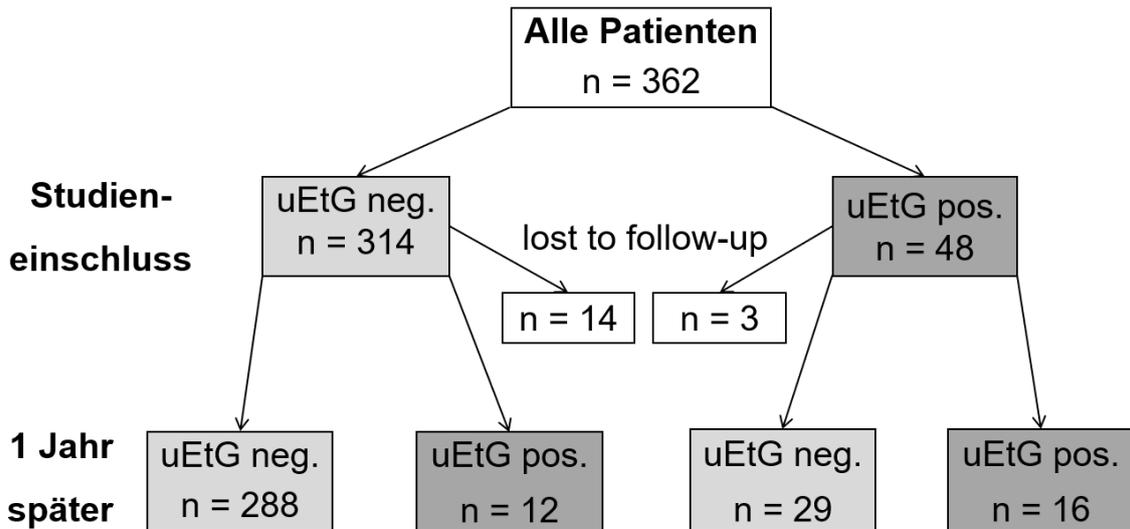


Abbildung 8: Verteilung der Patienten nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG) bei Studieneinschluss und nach einem Jahr.

n: Anzahl, *neg.*: negativ, *pos.*: positiv.

[modifiziert nach Grotenthaler et al., 2021]

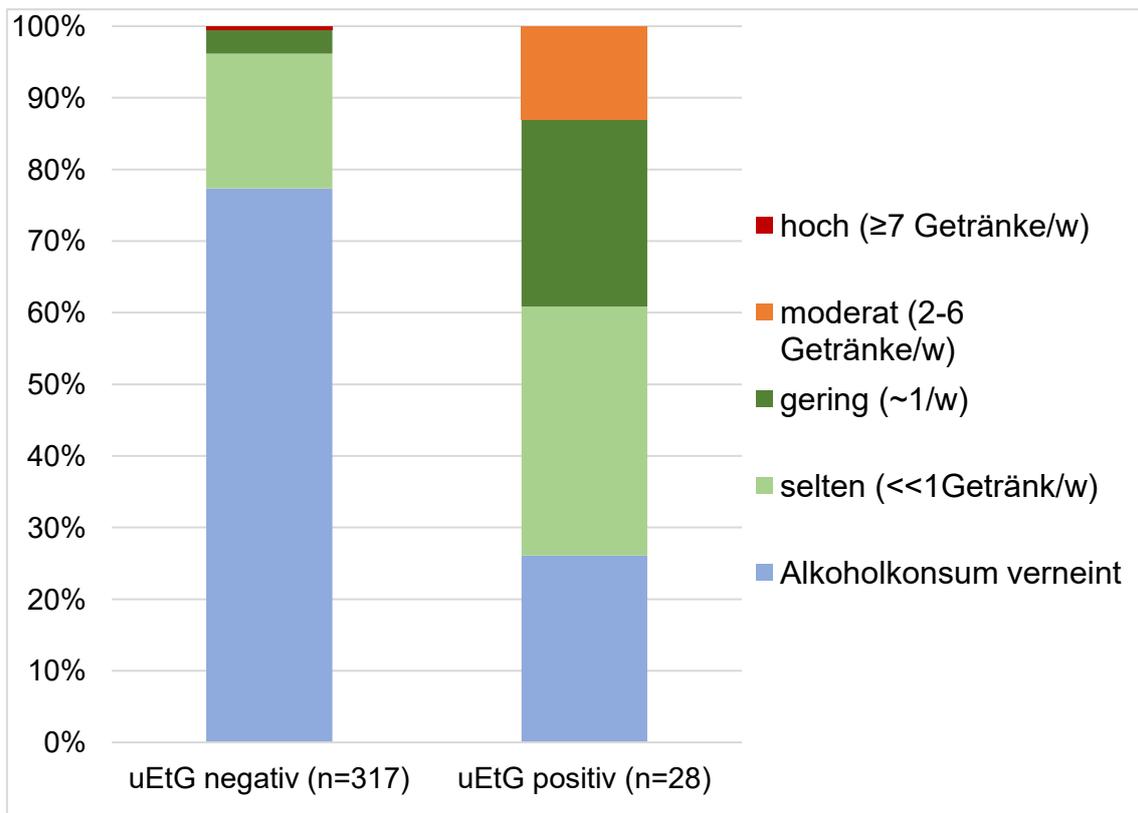


Abbildung 9: Alkoholkonsum-Anamnese im Follow-up, aufgeteilt nach Urin-Ethylglucuronid (uEtG).

Einteilung der Alkoholkonsum-Anamnese analog zu Andresen-Streichert et al. (2015).

n: Anzahl, *w*: Woche.

3.6.3 Entwicklung weiterer Parameter im Follow-up

Die Werte der weiteren, im Follow-up erneut erfassten Parameter (BMI, MCV, GGT, GOT, GPT) sind in Tab. 10 aufgeführt und den Werten bei Studieneinschluss gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die Werte, im Gesamtkollektiv betrachtet, im Wesentlichen konstant geblieben sind.

Tabelle 10: **Ausgewählte Parameter im Vergleich: Studienbeginn versus Follow-up.**
BMI: Body-Mass-Index, GGT: γ -Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, IQR: Interquartilsabstand; MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen, n: Anzahl.

		Studienbeginn	Follow-up
		<i>n = 362</i>	<i>n = 345</i>
BMI [kg/m ²]	Median	25,2	25,3
	IQR	22,1 - 29,1	22,4 - 29,1
	Spannweite	15,1 – 44,9	13,9 – 44,7
MCV [fl]	Median	84,7	84,8
	IQR	81,0 - 87,9	81,2 - 87,7
	Spannweite	60,4 – 98,9	64,4 – 98,8
GGT [U/l]	Median	30,5	29,5
	IQR	19,0 - 71,8	17,0 - 56,8
	Spannweite	6,0 – 2234,0	6,0 – 1106,0
GOT [U/l]	Median	19,0	17,0
	IQR	14,0 - 27,0	12,0 - 25,0
	Spannweite	2,0 – 1089,0	4,0 – 205,0
GPT [U/l]	Median	20,0	20,0
	IQR	14,0 - 31,0	14,0 - 19,0
	Spannweite	4,0 – 1321,0	5,0 – 229,0

3.7 Entwicklung eines Risikoscores für den Einsatz von Urin-Ethylglucuronid

Um uEtG-Bestimmungen künftig gezielter und effizienter einsetzen zu können, wurden ausgewählte Parameter, die einen relevanten Zusammenhang mit einem positiven uEtG zeigten, weiter untersucht. Ziel war dabei die Definition eines Risikoscores als Entscheidungshilfe für den Einsatz von uEtG in der Nachsorge nach LTx. Dazu wurden entsprechende Parameter zusammengefasst und für kontinuierliche Variablen Cutoff-Werte definiert, die helfen sollen, Patienten mit wahrscheinlichem Alkoholkonsum zu identifizieren. Als „Positivkontrollen“ für die Entwicklung des Scores wurden die Patienten mit einem positiven uEtG herangezogen.

Im ersten Schritt wurden ROC-Kurven für die einzelnen Parameter erstellt. Als Qualitätsmaß wurde dazu jeweils die Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve; AUC) bestimmt. Signifikante Zusammenhänge für die Vorhersage eines positiven uEtG zeigte die AUC-Analyse für die Alkoholkonsum-Anamnese ($p < 0,001$), männliches Geschlecht ($p = 0,015$), Transplantat-Steatose ($p = 0,024$), BMI ($p = 0,001$), Zeit seit LTx ($p = 0,002$), Alter ($p = 0,034$), GGT ($p = 0,005$) und MCV ($p = 0,012$). Für ALD als Grunderkrankung zeigte sich kein signifikanter Effekt in der Voraussage eines positiven uEtG.

Die in der AUC-Analyse signifikanten Werte wurden zur weiteren Ermittlung des Risikoscores herangezogen. Davon ausgenommen wurden jedoch GGT und MCV, da für beide Werte der Median im Normbereich lag, sodass hier kaum ein aussagekräftiger Cutoff-Wert anzulegen ist. Für die verbleibenden kontinuierlichen Variablen (Alter, BMI, Zeit seit LTx) wurden mithilfe des Youden-Index die folgenden Cutoff-Werte ermittelt: Alter: $\geq 65,5$ Jahre; BMI: $\geq 25,6$ kg/m²; Zeit seit LTx $\geq 7,1$ Jahre. Diese Werte wurden gemeinsam mit den verbleibenden dichotomen Parametern in den Risikoscore aufgenommen.

Um die Gewichtung der einzelnen Parameter untereinander vergleichbar zu machen, wurde jeweils die Odds-Ratio, bezogen auf ein positives uEtG, bestimmt (s. Tab. 11). Gemäß Odds-Ratio zeigte die positive Alkoholkonsum-Anamnese den stärksten Zusammenhang mit einem positiven uEtG. Dem Parameter

Positive Alkoholkonsum-Anamnese wurde folglich 1 Punkt im Risikoscore zugewiesen. Die übrigen Parameter wurden in Relation dazu gewichtet, jeweils auf eine Dezimalstelle gerundet. Der so ermittelte Score ist in Tab. 12 dargestellt.

Die Anwendung auf alle 225 Patienten mit dokumentierter Alkoholkonsum-Anamnese ergab (wiederum mittels Youden-Index) einen optimalen Cutoff-Wert von 1,35 Punkten. Auch dieser wurde für den weiteren Gebrauch gerundet, ein Score $\geq 1,4$ Punkten ist als positiv definiert. Für den Risikoscore im Gesamten ergab sich ein AUC-Wert von 0,823 (95%-Konfidenzintervall: 0,742-0,905), was höher ist als die AUC aller einzelnen getesteten Parameter. Der Risikoscore besitzt eine Spezifität von 95 % und eine Sensitivität von 67 % sowie einen NPV von 0,95.

Im Sinne einer ersten Validierung des Risikoscores wurde dieser auf die Daten des Follow-up angewandt. Dies führte zu vergleichbaren Ergebnissen mit einer Spezifität von 88 %, einer Sensitivität von 65 % und einem NPV von 96 %.

Tabelle 11: **Odds-Ratio bezogen auf positives Urin-Ethylglucuronid (uEtG).**

Odds-Ratios wurden jeweils berechnet für die zuvor bestimmten Parameter des Risikoscores.
BMI: Body-Mass-Index; LTx: Lebertransplantation.

	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Positive Alkoholkonsum-Anamnese	13,3	6,7 – 26,3
Transplantat-Steatose	4,7	2,1 – 10,2
BMI $\geq 25,6$ kg/m ²	3,5	1,7 – 6,5
Zeit seit LTx $\geq 7,1$ Jahre	3,4	2,7 – 9,3
Männliches Geschlecht	2,8	1,3 – 5,7
Alter $\geq 65,5$ Jahre	2,1	1,1 - 3,9

Tabelle 12: **Risikoscore für einen positiven Urin-Ethylglucuronid (uEtG)-Nachweis.**

Ein Score von $\geq 1,4$ ist als positiv definiert.

BMI: Body-Mass-Index, LTx: Lebertransplantation.

Parameter	Punkte
Positive Alkoholkonsum-Anamnese	1,0
Transplantat-Steatose	0,4
BMI ≥ 25.6 kg/m ²	0,3
Zeit seit LTx $\geq 7,1$ Jahre	0,3
Männliches Geschlecht	0,2
Alter $\geq 65,5$ Jahre	0,2
Score:	0 – 2,4; positiv ab $\geq 1,4$

4. Diskussion

Chronischer Alkoholabusus nach einer Lebertransplantation (LTx) richtet erheblichen Schaden an und führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Nach einer Lebertransplantation gibt es bislang kein standardisiertes Vorgehen, um Alkoholkonsum bei Patienten post-LTx zu detektieren. Daher wurde in der LTx-Ambulanz am Universitätsklinikum Tübingen ab April 2017 die routinemäßige Bestimmung von uEtG für alle Patienten in der Nachsorge nach LTx eingeführt. In dieser Studie erfolgte die retrospektive Auswertung dieser Daten. Ziel war es, den Einsatz von uEtG als diagnostischem Marker zur Verbesserung der Erkennung von Alkoholkonsum (ergänzend zu klinischen und indirekten laborchemischen Parametern) im post-LTx-Setting zu evaluieren. Ergänzend zur Querschnittuntersuchung wurde eine Follow-up-Untersuchung ein Jahr nach Studieneinschluss durchgeführt.

Angesichts der kontroversen Diskussion um den Abstinenznachweis (Mathurin et al., 2011; Herrick-Reynolds et al., 2021) beziehen sich bisher die meisten wissenschaftlichen Arbeiten zum Einsatz von uEtG im Transplantationssetting auf die Zeit vor LTx (Erim et al., 2007; Sterneck et al., 2014; Vollmar et al., 2020). Ein weiterer Teil der Untersuchungen stellt zusätzlich die Frage nach der Häufigkeit von Alkohol-Rückfällen in diesem Kollektiv und betrachtet damit für den Zeitraum nach LTx vorwiegend Patienten, die wegen einer ALD transplantiert wurden (Kodali et al., 2018; Lim et al., 2017; Skladany et al., 2019). Die vorliegende Studie hingegen fokussiert sich explizit auf die Frage nach Alkoholkonsum in der Langzeitbeobachtung nach LTx im Gesamtkollektiv eines Lebertransplantationszentrums, unabhängig davon, welche Grunderkrankung zur LTx führte.

4.1 Einordnung eines positiven Urin-Ethylglucuronid-Befundes

Mehr als jeder achte Patient (13 %) fiel im uEtG-Screening mit einem positiven Wert (Cut-off ≥ 500) auf. Einen signifikanten Zusammenhang mit einem positiven uEtG zeigte die positive Alkoholkonsum-Anamnese, männliches Geschlecht,

erhöhter BMI, Transplantatsteatose sowie eine längere Zeitspanne seit LTx. Diese Faktoren wurden zu einem Risikoscore zusammengefasst, um künftig einen zielgerichteteren Einsatz der uEtG-Testung zu ermöglichen.

In den Alkoholkonsum-Anamnesen berichteten sogar 28 % der Patienten von mindestens gelegentlichem Konsum. Zum Vergleich: Das Epidemiological Survey of Substance Abuse 2018 beziffert die 30-Tage-Prävalenz des Rauschtrinkens in Deutschland mit 34,6 % und die des Alkoholkonsums generell mit 71 % (Atzendorf et al., 2019). Die Prävalenz im vorliegenden Patientenkollektiv scheint also eher gering zu sein, was allerdings bei diesem speziellen Kollektiv auch nicht verwundert, da die Thematik des Alkoholkonsums, anders als in der „Normalbevölkerung“, hier häufig von den betreuenden Ärzten als grundsätzlich schädlich gegenüber den Patienten problematisiert wird. Am Transplantationszentrum Tübingen wird beispielsweise allen Patienten nach einer Lebertransplantation zur vollständigen Alkoholkarenz geraten.

Vergleicht man Angaben zur Abstinenz, wird der Unterschied zwischen Studienkohorte und Gesamtbevölkerung noch deutlicher: Laut Global status report on alcohol and health 2018 der WHO gaben 20,8 % der Deutschen an, im vergangenen Jahr keinerlei Alkohol zu sich genommen zu haben (WHO, 2018). Die Rate derer, die Alkoholkonsum grundsätzlich verneinen, liegt in der vorliegenden Untersuchung mit 72 % um ein Vielfaches höher. Die hohe Zahl anamnestisch abstinenten Patienten in der hier dargestellten Kohorte mag ein Ergebnis der regelmäßigen Empfehlung zur Abstinenz sein.

Der Einsatz von uEtG bietet dank der zeitlich erweiterten Nachweisbarkeit einen deutlichen Vorteil gegenüber dem Nachweis von Ethanol. Urin-EtG ist ein Marker mit guter Sensitivität und Spezifität in Bezug auf Alkoholkonsum (s. Kap. 1.3.2), ist in der klinischen Routine inzwischen etabliert, einfach zu bestimmen und im Einsatz nicht teuer. Dennoch bleiben Unschärfen: Ein einmalig positives uEtG ist insofern mit Vorsicht zu betrachten, als der Nachweis von EtG im Urin im Vergleich zum direkten Nachweis von Ethanol zwar über einen längeren Zeitraum positiv bleibt, dennoch erlaubt dieser positive Nachweis am Ende auch nur eine Aussage bezüglich der letzten 3 – 5 Tage vor der Testung (Böttcher et al., 2008; Dahl et al., 2002; Helander et al., 2009) und stellt damit nur eine um

wenige Tage verlängerte Momentaufnahme dar. Eine Unterscheidung zwischen einmaligem und wiederholtem Konsum oder gar Missbrauch ist anhand eines einzelnen uEtG-Wertes somit nicht möglich.

Hinweise geben kann allerdings die Höhe des uEtG: Eine (zwar nicht-lineare) Dosisabhängigkeit ist bekannt (Fosen et al., 2020; Høiseth et al., 2010; McDonell et al., 2015). So ist bei Werten von > 3.000 ng/ml an wiederholten bzw. höhergradigen Konsum zu denken. Ein uEtG von > 3.000 ng/ml wurde in der vorliegenden Studie bei 21 Patienten (6 %) festgestellt.

Die konsumierte Alkoholmenge kann also allein durch das uEtG nicht sicher eingeschätzt werden, die Höhe des uEtG bietet allenfalls Hinweise. Jedes positive uEtG muss Anlass sein zur sorgfältigen Einzelfallprüfung. Andersherum ist bei auffälliger Konstellation trotz (wiederholt) negativem uEtG dem Verdacht auf problematischen Alkoholkonsum dennoch weiter nachzugehen. Um ein umfassenderes Bild bezüglich des Alkoholkonsums zu erhalten, sollte die uEtG-Bestimmung wiederholt und durch eine gezielte Alkoholkonsum-Anamnese ergänzt werden. Die Sensitivität und Spezifität in Richtung eines potenziell schädlichen Alkoholkonsums könnte durch die Ergänzung weiterer, länger nachweisbarer Alkohol-Metabolite wie PEth aus Vollblut oder EtG aus Haarproben erreicht werden (Society of Hair Testing, 2019; Stewart et al., 2013; Sterneck et al., 2014).

Neben der konsumierten Alkoholmenge hängt das Outcome nach LTx auch vom Muster des Alkoholkonsums ab. Anhaltender missbräuchlicher oder schädlicher Gebrauch ist mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert als punktueller Alkoholkonsum (Rice et al., 2013). Auch hier können eine dezidierte Anamnese sowie länger nachweisbare Tests Hilfe zur Differenzierung bieten.

Im Allgemeinen wird die Alkoholkonsum-Anamnese in der Literatur als ein hilfreiches Werkzeug zur ersten Einschätzung des Konsums beschrieben (Del Boca & Darkes 2003; Simons et al. 2015). Zu beachten ist jedoch, dass die Selbstauskunft keineswegs starr ist, sondern von der sozialen Situation beeinflusst wird, in der sie gerade erhoben wird (Del Boca & Noll, 2000). Das Transplantations-Setting scheint eine solche besondere soziale Situation zu sein. Untersuchungen legen hier eine systematische Untererfassung des

Alkoholkonsums im Rahmen der Anamnese nahe. Insbesondere gilt dies auch für die Zeit vor LTx (Erim et al., 2007; Schieber et al., 2015), da bei Nichteinhaltung der Abstinenz entweder keine Aufnahme auf die Warteliste oder auch die Rücknahme nach erfolgter Listung zur LTx droht. Im Setting nach LTx zeigt die Untersuchung von Andresen-Streichert et al. (2015), dass die Sensitivität der Alkoholkonsum-Anamnese bezogen auf ein positives EtG aus Haarproben bei nur 27 % lag.

In unserer Untersuchung erwies sich die Alkoholkonsum-Anamnese allerdings als wesentlich zuverlässiger bzw. sensitiver: Der Zusammenhang von uEtG und positiver Alkoholkonsum-Anamnese war hochsignifikant. Mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 81 % bezogen auf ein positives uEtG konnte in unserer Untersuchung die Anamnese als zufriedenstellende Basis für die weitere Evaluation in Richtung eines (schädlichen) Alkoholkonsums herangezogen werden. Auch der NPV (negativer prädiktiver Vorhersagewert) für ein nicht nachweisbares uEtG bei anamnestisch verneintem Alkoholkonsum lag mit 96 % sehr hoch.

Eine Aussetzung des EtG-Screenings rechtfertigt der hohe NPV jedoch nicht. Gerade die wenigen Patienten ($n = 6$) mit uEtG-Nachweis trotz verneintem Alkoholkonsum sind besonders in den Blick zu nehmen. Aufgrund des bereits recht hoch gewählten Cut-off-Werts sind falsch-positive Ergebnisse für uEtG wenig wahrscheinlich (s. Kap. 4.7). Es ist also davon auszugehen, dass in diesem Setting relevant Alkohol konsumiert wurde, obwohl in der Anamnese verneint. Angesichts dieser Diskrepanz wird der Nutzen des uEtG-Screenings deutlich: Es kann die Detektionsrate von Alkoholkonsum erhöhen. So räumten in der von Staufer et al. (2011) durchgeführten Untersuchung mehr als die Hälfte der Patienten erst nach Konfrontation mit positiven Alkoholmarkern den Alkoholkonsum ein. Es ist dabei erwähnenswert, dass in der Studie neben Patienten nach LTx auch Patienten auf der Warteliste zur LTx eingeschlossen waren. Das positive uEtG-Screening erlaubt also unter anderem das Thema Alkohol im Gespräch nachdrücklicher zu adressieren, auch mit dem Ziel, zu einer offeneren Kommunikation mit dem Patienten zu gelangen, um einen ggf. bestehenden Interventionsbedarf frühzeitig zu erkennen und danach

entsprechende Schritte einzuleiten. Dazu ist die Erweiterung des Teams um eine fachkundige Person (Facharzt) aus der Suchtmedizin sicher hilfreich: Studien können nachweisen, dass Patienten mit Suchtmedizinern offener über ihren Alkoholkonsum sprechen als vergleichsweise mit ihren Hepatologen (Donnadiu-Rigole et al., 2017). Zudem hat eine Alkoholkonsum-Anamnese auch das Potential Patienten ganz grundsätzlich für das Thema zu sensibilisieren (McGee et al., 2005).

Die Bestimmung von PEth aus Vollblut kann perspektivisch eine Ergänzung oder gar Alternative zum uEtG-Screening sein. Noch ist es weniger fest etabliert als uEtG, inzwischen wird der Einsatz aber auch durch die Leitlinie zu alkoholbezogenen Störungen zur Detektion von Alkoholkonsum empfohlen. PEth bietet eine noch höhere Sensitivität mit > 94 % (Aradottir et al., 2006) sowie eine Spezifität von bis zu 100 % (Aradottir et al., 2006; Helander et al., 2019). Es hat, verglichen mit uEtG, den Vorteil eines längeren Detektionszeitraums von mehr als zwei Wochen (Helander et al., 2019). Außerdem kann näherungsweise von der PEth-Konzentration auf die konsumierte Alkoholmenge geschlossen werden (Helander et al., 2019; Walther et al., 2015).

Ergänzt werden kann das uEtG-Screening auch durch die Bestimmung von hEtG, insbesondere bei wiederholt negativem uEtG und weiterhin vermutetem Alkoholkonsum. Darin kann der Alkoholkonsum in den vorausgegangenen Monaten (je nach Haarlänge, meist bis zu sechs Monate) abgebildet werden. Außerdem sind hier Rückschlüsse in Bezug auf das Trinkmuster (chronisch-exzessiv, moderat, sehr geringer Konsum) möglich (Society of Hair Testing, 2019). Für den Ambulanz-Alltag eignet sich diese Methode jedoch allenfalls in Einzelfällen.

4.2 Zusammenhang zwischen der zur LTx führenden Grunderkrankung und dem Nachweis von Urin-Ethylglucuronid

In unserem Kollektiv führte bei 23 % der Patienten eine alkoholische Lebererkrankung (ALD) zur LTx. Eine chronische Virushepatitis war bei weiteren 23 % der Fälle die führende Grunderkrankung. Diese Zahlen decken sich mit den Angaben der DSO: Bundesweit betrachtet stellt im Jahresbericht 2021 die ‚Alkoholische Lebererkrankung‘ mit 22 % der Fälle aller Lebertransplantationen die Hauptindikation zur LTx dar (DSO, 2022). Auch das Europäische Lebertransplantationsregister (ELTR) verzeichnete im Zeitraum von 2002 – 2016 vergleichbare Ergebnisse: 19 % der Patienten erhielten aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose und 22 % aufgrund einer chronischen Virushepatitis eine neue Leber. Weitere 2,4 % der Lebertransplantationen entfielen auf Leberzirrhosen mit kombiniert äthyltoxischer und chronisch-viraler Schädigung (Adam et al., 2018). Auch cholestatische Lebererkrankungen sowie das akute Leberversagen (ALV) sind im Jahresbericht der DSO 2021, im Vergleich mit unserem Patientenkollektiv, in ähnlichen hohen Frequenzen als Grund für eine LTx angegeben, sodass unser Kollektiv im bundesweiten Vergleich als weitgehend repräsentativ erscheint.

Die Häufigkeit eines Rückfalls nach LTx bei ALD ist nicht zuletzt angesichts des Mangels an Spenderorganen von wesentlichem wissenschaftlichem und klinischem sowie gesellschaftlichem Interesse. Nicht für jede Person, die von einer Spenderleber profitieren würde, ist ein Transplantat verfügbar. Den 834 erfolgreich durchgeführten LTx im Jahr 2021 stehen weitere 1381 Personen gegenüber, die zur LTx gelistet waren und weitere 268 Personen, die im selben Jahr auf der Warteliste verstarben (DSO, 2022). Die Verteilung der knappen Ressource Spenderorgan muss folglich anhand definierter ethischer Prinzipien erfolgen. Das deutsche Transplantationsgesetz legt der Allokation die Prinzipien Dringlichkeit und Erfolgsaussicht zugrunde (§ 12 Absatz 3 Satz 1 TPG). Diese Grundsätze werden international geteilt (Mellinger & Volk, 2018; Cillo et al., 2015). Während der MELD-Score die Frage nach der Dringlichkeit einer LTx zufriedenstellend abbildet (Wiesner et al., 2003), ist die Einschätzung der

Erfolgsaussicht komplexer. Das Outcome einer LTx bei ALD gilt als im Wesentlichen günstig. Die Überlebensraten sind besser als bei LTx aufgrund von Virushepatitiden oder kryptogener Zirrhose (Burra et al., 2010). In der öffentlichen Meinung hingegen wird die LTx aufgrund von ALD mit Skepsis betrachtet. Diese Haltung fußt auf der Einschätzung, dass die ALD eine selbstverschuldete Erkrankung sei, verbunden mit der Annahme, dass es nach LTx mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Alkohol-Relapse käme, der wiederum zu einem wahrscheinlichen Organverlust führe (Neuberger, 2007).

Bisherige Untersuchungen mit größeren Fallzahlen stützen diese Einschätzungen nur bedingt. Ein negativer Einfluss von Alkohol und Alkoholkonsumstörungen nach LTx auf das Transplantat- und Patientenüberleben ist bekannt (Rice et al., 2013; Kodali et al., 2018). Jedoch betrifft ein schlechteres Outcome aufgrund schädlichen Alkoholgebrauchs nicht nur Patienten mit ALD als Grunderkrankung. Vielmehr stellt Alkoholgebrauch einen Risikofaktor für alle Patienten dar, ungeachtet der Grunderkrankung (Faure et al., 2012). Eine weitere Arbeitsgruppe hingegen stellt die Relevanz eines Alkohol-Relapses nach LTx grundsätzlich infrage, nachdem sie keinen statistischen Überlebensnachteil bei Patienten mit fortgesetztem Alkoholgebrauch feststellen konnte (Pageaux et al., 2003). Es zeigte sich aber eine erhöhte Rate von Abstoßungsreaktionen aufgrund schlechterer Medikations-Compliance unter Patienten mit Alkohol-Relapse. Ebenso geben einzelne Untersuchungen Hinweise darauf, dass Abstinenz vor LTx ein guter Prädiktor für Abstinenz nach LTx ist (Tandon et al., 2009). Diesbezüglich ist die mindestens sechsmonatige Abstinenz als Voraussetzung zur Listung bereits fest etabliert. Zusammenfassend sind die negativen Auswirkungen im Fall von fortgesetztem Alkoholgebrauch nach LTx gut beschrieben, jedoch je nach Untersuchung unterschiedlich ausgeprägt. Eine Einschränkung der Indikation ALD bei der Listung zur LTx rechtfertigen die Daten nicht, das Prinzip ‚Erfolgsaussicht‘ kann bejaht werden, die Wachsamkeit in Bezug auf (fortgesetzten) Alkoholkonsum darf jedoch nicht mit dem Zeitpunkt der LTx enden.

Als Alkohol-Rückfall wird in der Literatur im Falle von Patienten mit ALD meist jegliche Form eines Alkoholkonsums nach LTx definiert. Erfasst wird dies in der Regel anamnestisch. Für einen so definierten Rückfall geben Metaanalysen Prävalenzen zwischen 22 % (Chuncharunee et al., 2019) und 26 % (Kodali et al. 2018) an. Sofern davon ausgegangen wird, dass der Nachweis eines positiven Urin-EtGs gleichzusetzen ist mit tatsächlich stattgefundenem Alkoholkonsum, liegt die in der vorliegenden Untersuchung ermittelte Prävalenz bei 20 % für Patienten mit ALD als Grunderkrankung und ist somit durchaus vergleichbar.

Patienten mit ALD in der Vorgeschichte wurden in unserer gesamten untersuchten Kohorte signifikant häufiger uEtG-positiv getestet im Vergleich zu Patienten mit jeder anderen Grunderkrankung. Absolut betrachtet, stellten jedoch die Mehrheit der positiven uEtG-Nachweise Patienten mit anderen Grunderkrankungen dar, die lebertransplantiert wurden. Damit lässt sich anschaulich demonstrieren, dass nach einer LTx eine Überwachung bzw. Kontrolle auf das Vorliegen von möglicherweise schädlichem Alkoholkonsum nicht nur auf die Gruppe von Patienten mit bekannter ALD vor LTx begrenzt werden sollte. In diesem Zusammenhang untersuchten Faure et al. (2012) und Russ et al. (2016) Patienten nach LTx mit und ohne ALD in der Vorgeschichte, wobei der Alkoholkonsum nach anamnestischen Angaben erfasst wurde. In beiden Untersuchungen liegt der Anteil der Patienten mit positiver Alkoholkonsum-Anamnese und einer anderen Grunderkrankung als ALD bei rund einem Viertel (24,3 % bzw. 27,2 %). Demgegenüber liegt in unserer Kohorte der Anteil positiver Alkoholkonsum-Anamnesen von Patienten mit Nicht-ALD-Grunderkrankungen mit 31 % etwas höher. Allerdings kann im uEtG-Screening der anamnestisch berichtete Konsum dieser Gruppe bei lediglich 11 % positiven Proben nur teilweise nachvollzogen werden. Als Erklärung hierfür gilt es erneut zu berücksichtigen, dass uEtG nur für wenige Tage nachweisbar ist, während die Anamnese einen weit größeren Zeitraum abbildet. Sowohl in der hier vorliegenden Untersuchung als auch in der Untersuchung von Faure et al. bezieht sich die Alkoholkonsum-Anamnese auf den Zeitraum seit dem letzten Ambulanzbesuch, der teils Monate bis Jahre umfassen kann.

Die Interpretation bzw. Bewertung eines positiven uEtG-Werts ist bei Nicht-ALD-Patienten weniger klar: Während bei einem aufgrund einer ehemaligen ALD transplantierten Patienten ein einmaliger Alkoholkonsum als wahrscheinlich suchtmmedizinisch relevanter Relapse einer Alkoholkrankung betrachtet wird, kann bei Patienten ohne ALD in der Vorgeschichte von einem einmalig positiven uEtG nicht per se auf eine suchtmmedizinische Problematik geschlossen werden. Die europäische Leitlinie zur LTx empfiehlt eine vollständige Alkoholabstinenz nur für Patienten mit ALD in der Vorgeschichte vor LTx (European Association for the Study of the Liver, 2015). Demgegenüber äußert sich die aktuelle LTx-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zum Thema Alkoholkonsum nach LTx wie folgt: Neben der Empfehlung zur absoluten Alkoholabstinenz für Patienten mit ehemaliger ALD, wird darin die Minimierung des Alkoholkonsums nach LTx generell empfohlen (DGVS, 2023). Eventuell kann die neu geschaffene Empfehlung der LTx-Leitlinie dazu beitragen, den an den einzelnen Transplantationszentren sicherlich recht unterschiedlichen Umgang mit dem Thema Alkohol nach LTx etwas zu homogenisieren.

Interessant ist die Beobachtung, dass in unserem Kollektiv der höchste Anteil uEtG-positiv getesteter Patienten in der Gruppe der Patienten mit ehemals einer sogenannten „kryptogenen“ Leberzirrhose auffiel. Der Anteil von 24 % positiven uEtG-Screenings übertrifft den bei ALD (20 %). Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, in welchem Umfang auch vor LTx Alkohol konsumiert wurde und ob bei diesen Patienten trotz eingehender Diagnostik Alkoholkonsum dennoch eine Rolle in der Krankheitsentwicklung gespielt hat, möglicherweise auch als Kofaktor. Angesichts des stigmatisierenden Themas Alkohol mag das Behandlungsteam geneigt sein, im Zweifel von einer kryptogenen Zirrhose auszugehen – auch da die Patienten davon zunächst profitieren (z. B. in Bezug auf die Option einer LTx). Rückblickende Antworten auf diese Frage sind aus der vorliegenden Untersuchung leider nicht zu gewinnen. Auch gibt es bislang keine Literatur zum Thema kryptogene Leberzirrhose, die Alkoholkonsum in diesem Kontext näher beleuchtet. Eine entsprechende Folgestudie wäre interessant.

Die vorliegende Untersuchung ist ein starker Hinweis darauf, dass sowohl das uEtG-Screening als auch die Alkoholkonsum-Anamnese unabhängig von der Grunderkrankung durchgeführt werden sollten. Das Bewusstsein für das Risiko durch Alkohol muss für alle Patienten gelten, auch wenn der Ermessensspielraum bei Patienten mit nicht-ALD-Grunderkrankungen größer ist. Ein positives uEtG ist immer Anlass zur Einzelfallprüfung. Dabei ist zu klären, ob es sich um einen punktuell positiven Wert im Rahmen geringen oder gelegentlichen Alkoholkonsums handelt, oder ob bereits riskanter Alkoholkonsum vorliegt. Das bedeutet, die Patienten über das Ergebnis zu informieren und die Anamnese in diesem Zusammenhang zu erweitern. In der folgenden Beurteilung mitzuberücksichtigen sind die Grunderkrankung, vorige uEtG-Werte, die Alkoholkonsum-Anamnese, der Transplantatzustand, der allgemeine klinische Eindruck sowie indirekte Marker wie MCV und GGT. Bei fortbestehenden Unklarheiten oder Zweifeln können weitere direkte Alkoholmarker bestimmt werden, beispielsweise PEth und hEtG. Auch die niedrigschwellige Miteinbeziehung von Suchtmediziner*innen in der Nachsorge ist ratsam. Genanntes Vorgehen gilt ebenso für wiederholt negatives uEtG trotz klinisch fortbestehendem Verdacht auf riskanten Alkoholkonsum.

4.3 Risikofaktoren für (missbräuchlichen) Alkoholkonsum nach Lebertransplantation

In vorangegangenen Studien wurden mehrere Risikofaktoren beschrieben, die einen Rückfall in den Alkoholmissbrauch nach einer LTx begünstigen. Als Risikofaktoren benannt sind Nikotinkonsum sowie soziale Faktoren, z. B. ein Verlust des sozialen Status oder Ehelosigkeit (Skladany et al., 2019; Chuncharunee et al., 2019). Zudem wurden ein längerer zeitlicher Abstand zur LTx (Skladany et al., 2019), psychiatrische Komorbiditäten sowie eine Abstinenzzeit von weniger als sechs Monaten vor LTx als etablierte Risikofaktoren beschrieben (Chuncharunee et al., 2019). Auch eine unzureichende Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme scheint mit Alkoholkonsum nach LTx assoziiert zu sein (Rice et al., 2013).

In unserer Kohorte konnten wir nur wenige der oben genannten Risikofaktoren im Zusammenhang mit einem positiven uEtG-Befund korrelieren. Ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und positivem uEtG wurde ebenso wenig festgestellt wie ein Zusammenhang zwischen uEtG und psychiatrischer Komorbidität (hier näherungsweise abgebildet als psychiatrische Komedikation). Der Risikofaktor ‚längere Zeit seit LTx‘ hingegen konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden: In der Gruppe der Patienten mit positivem uEtG lag die LTx im Median signifikant länger zurück (8,2 vs. 5,2 Jahre; $p = 0,004$). Überdies fanden sich signifikante Zusammenhänge mit männlichem Geschlecht und höherem BMI. Der Zusammenhang zwischen BMI und Alkoholkonsum im Allgemeinen (nicht beschränkt auf das Transplantations-Setting) ist bereits beschrieben (Poikolainen & Vartiainen, 1997). Soziale Faktoren, Therapie-Adhärenz und die Zeit der Abstinenz vor LTx wurden in unserer Untersuchung nicht erfasst. Aufgrund der hierzulande gültigen Richtlinien (Bundesärztekammer, 2021) lag die Zeit der Abstinenz vor LTx jedoch nicht unter sechs Monaten.

Dass sich die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren nicht oder nur teilweise in den hier vorgestellten Daten wiederfinden, kann an der unterschiedlichen Vorauswahl der Patienten liegen: Die genannten Analysen betrachten ausschließlich Patienten mit ALD, während die vorliegende Untersuchung bewusst ein Gesamtkollektiv nach LTx in den Blick nimmt.

4.4 Bedeutung von (Routine-)Laborparametern und apparativer Untersuchungen für die Diagnose eines Alkoholkonsums

Die uEtG-positiven Patienten zeigten sowohl bei Studieneinschluss als auch im Follow-up höhere Werte für GGT, MCV und GOT. Die Erhöhung von GGT und MCV als indirekte Indikatoren für chronischen Alkoholabusus sind in der klinischen Praxis fest verankert. So empfiehlt auch die deutsche Leitlinie zu „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ die (wiederholte) Bestimmung von GGT und MCV, wenn chronischer Alkoholkonsum vermutet wird (DGPPN & DG-SUCHT, 2020).

Die in unserem Kollektiv bei uEtG-positiven Patienten höheren Serum-Enzymaktivitäten von GGT und GOT deuten, gemeinsam mit dem deutlich höheren Anteil von Transplantat-Steatosen (25 % vs. 6,7 % bei Patienten mit negativem uEtG) in der Bildgebung (Sonografie, CT und MRT), gemeinsam mit dem positiven uEtG auf einen tatsächlich vorliegenden (und ggf. höhergradigen bzw. missbräuchlichen) Alkoholkonsum hin. Damit können sie eine wertvolle Ergänzung zum uEtG darstellen.

In beiden Gruppen, den uEtG-positiven und den uEtG-negativen Patienten, liegen jedoch die Mediane von GGT und GOT, ebenso wie die des MCV im Normbereich. In der Literatur wird zur Testung von Sensitivität und Spezifität von MCV oder GGT bezogen auf chronischen Alkoholkonsum der Cut-off-Wert am oberen Normwert angelegt. So definiert, ergibt sich eine nur geringe Sensitivität von MCV (40 %) und GGT (74 %) bezogen auf eine bereits manifeste alkoholbezogene Störung (Aradottir et al., 2006), was dem Ziel der Früherkennung im Post-Transplantationssetting nicht gerecht wird. Gleichzeitig ist eine Absenkung des Cut-offs zur Erhöhung der Sensitivität bis in normwertige Bereiche nicht sinnvoll.

CDT als ebenfalls etablierter, jedoch nicht routinemäßig bestimmter Parameter kann miteinbezogen werden. Fortgesetzter, exzessiver Alkoholkonsum kann damit mit einer Sensitivität von bis zu 90 % (Aradottir et al., 2006) detektiert werden. Für die Detektion von Alkoholkonsum generell, einschließlich geringer bis moderater Mengen, ist CDT jedoch kaum geeignet, hierfür liegt die Sensitivität bei nur 25 % (Staufer et al., 2011) bis 40 % (Aradottir et al., 2006).

In der von Staufer et al. (2011) durchgeführten Untersuchung (ebenfalls im Transplantationssetting), erwies sich aber uEtG beim Nachweis von Alkoholkonsum der Kombination von GGT, MCV und CDT als deutlich überlegen.

Die Cholinesterase lag in der uEtG-negativen Gruppe niedriger, die Mediane beider Gruppen lagen jedoch im Normbereich. Hier bleibt letztlich fraglich, ob sich hieraus eine nennenswerte Aussage ergibt. Ein Cholinesterase-Anstieg findet sich im Rahmen metabolischer Veränderungen. So finden sich erhöhte Cholinesterase-Aktivitäten bei Diabetes Mellitus (Mushtaq et al., 2017), metabolischem Syndrom (Han et al., 2019) sowie bei Adipositas und Dyslipidämie (Iwasaki et al.,

2007). Diese Zusammenhänge waren auch im hier untersuchten Patientenkollektiv zu finden, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Albumin-Konzentration als weiterer Syntheseparameter war in beiden Gruppen ähnlich und normwertig. In Gesamtschau ergab sich in unserer Kohorte kein Anhalt für einen signifikanten Unterschied der Transplantatfunktion zwischen der uEtG-positiven und uEtG-negativen Gruppe. Höchstwahrscheinlich ist dies in dem nur geringen Prozentsatz (5 %) an Patienten begründet, die einen fortgeschrittenen fibrozirrhösen Umbau des Transplantats aufwiesen.

4.5 Einordnung des Risikoscores mit Hinblick auf einen positiven uEtG-Nachweis und bestehende anderweitige Scoring-Systeme

Zusammengefasst findet sich weder in unserer Untersuchung noch in der Literatur bislang ein einzelner Risikofaktor oder Messwert, der einen (missbräuchlichen) Alkoholkonsum nach LTx zuverlässig nachweisen könnte. Demzufolge fassten wir einzelne Faktoren zu einem Risikoscore zusammen, um durch die Kombination der einzelnen Risikofaktoren eine bessere Vorhersage bezüglich Alkoholkonsum (abgebildet durch positives uEtG) treffen zu können. Der hier vorgestellte Risikoscore kombiniert sechs der in dieser Untersuchung ermittelten klinischen Risikofaktoren: Alkoholanamnese, Zeit seit LTx, Geschlecht, Alter, Transplantat-Steatose und BMI. Damit ist der Score einfach in der Anwendung. In der ROC-Analyse wies der Risikoscore eine wesentlich höhere AUC auf als die einzelnen Risikofaktoren. Die Spezifität ist mit 95 % hoch, der NPV mit 0,95 ebenfalls. Die Sensitivität liegt bei 67 %. Bei der Anwendung des Scores auf die Daten des Follow-up bestätigten sich die Ergebnisse (Spezifität: 88 %, Sensitivität: 65 %, NPV: 0,96).

Ausgangslage der vorliegenden Untersuchung war das uEtG-Screening für alle Patienten. Der hohe negative Vorhersagewert des Risikoscores ermöglicht künftig eine bessere Selektion: Für Patienten, deren Risikoscore unter dem Cutoff-Wert liegt, besteht eine nur geringe Wahrscheinlichkeit für ein positives uEtG. Insofern könnte zugunsten eines zielgerichteteren und effizienteren

Einsatzes der uEtG-Testung diese nur bei Patienten mit positivem Risikoscore durchgeführt werden.

Zur Detektion von riskantem Alkoholkonsum oder einer Alkoholkonsumstörung in der Allgemeinbevölkerung gibt es verschiedene Scores, Tests und Indizes, die genutzt werden können. Die Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ (DGPPN & DG-SUCHT, 2020) empfiehlt zum Screening auf eine Alkoholkonsumstörung den Einsatz des Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Dieser standardisierte Fragebogen erfasst mittels Selbstauskunft Trinkmenge und -frequenz, Zeichen der Abhängigkeit sowie Beeinträchtigung der Alltagsfunktion aufgrund Alkoholkonsums (Babor et al., 2001). Ebenfalls in der Leitlinie empfohlen ist der Einsatz des Anttila- und des Alc-Index. Beide Indizes kombinieren verschiedene Laborparameter miteinander, um die Sensitivität bezüglich der Detektion von chronischem Alkoholkonsum zu steigern. Der Anttila-Index basiert auf der Kombination von GGT und CDT (Anttila et al., 2003), der Alc-Index bezieht darüber hinaus Methanol und 2-Propanol/Aceton mit ein (Brinkmann et al., 2000).

Ebenso gibt es Scores, die zur Einschätzung des Relapse-Risikos vorwiegend auf psychosoziale Faktoren und die Ausprägung des bisherigen Alkoholkonsums heranziehen. Genannt seien die High-Risk Alcoholism Relapse (HRAR)-Scale (Yates et al., 1993), die die Dauer des bisherigen Alkoholabusus, die Alkohol-Trinkmenge und die Zahl der stationären Entgiftungs- und Therapieaufenthalte zählt. Dieser Score wurde in zwei Studien auch im Lebertransplantations-Setting angewandt: Eine prospektive Studie, durchgeführt von De Gottardi et al. (2007), ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen HRAR-Score und schädlichem Alkoholkonsum nach LTx. Eine retrospektive Untersuchung von DiMartini et al. (2000) teilt diese Einschätzung jedoch nicht: Sie sahen in ihrer Studienpopulation keinen prognostischen Nutzen in der Vorhersage eines Alkohol-Relapse durch den Einsatz der HRAR-Scale.

Das Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation (SIPAT) ist zur Optimierung der psychosozialen Evaluation vor Organtransplantationen (nicht nur LTx, auch Herz- und Lungentransplantation) entwickelt worden (Maldonado et al., 2012). Dieses Tool ist bislang nicht auf die Vorhersage eines

Alkohol-Relapses hin untersucht worden. Erste Anwendungen in der Praxis konnten jedoch zeigen, dass eine erhöhte Punktzahl beim SIPAT mit einer erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen, stationären Aufenthalten, Infektionen und psychischen Dekompensationen einhergeht (Maldonado et al., 2015).

Darüber hinaus wurde von Rodrigue et al. (2013) ein weiterer Score entwickelt, der die spezielle Frage des Alkohol-Relapse im post-LTx-Setting stellt: Das Alcohol Relapse Risk Assessment (ARRA). Mittels neun Faktoren, überwiegend psychosozial, werden Patienten in Risikogruppen stratifiziert. ARRA wurde bislang nur retrospektiv in der Studienpopulation angewandt, anhand derer es entwickelt wurde.

Der in der vorliegenden Untersuchung vorgestellte Risikoscore indes fokussiert auf klinische Parameter und schließt damit die Lücke zwischen den eingangs genannten Scores auf Grundlage von Laborparametern und der psychosozialen Evaluation. Ein Score, der sich in vergleichbarer Weise auf aktuelle klinische Parameter stützt, fand sich in der Literaturrecherche nicht. Gegebenenfalls kann somit die uEtG-Bestimmung auf Patienten mit einem positiven Risikoscore beschränkt werden. Dies ist unter Berücksichtigung der Arbeits- und Organisationsweise in der Nachsorgeambulanz zu diskutieren. Essenziell ist nach wie vor die Alkoholkonsum-Anamnese, die bei jedem weiteren Patientenkontakt erhoben werden sollte.

4.6 uEtG Nachweise in der Follow-up Untersuchung

Im Follow-up (Ziel: Erfassung ein Jahr nach Studieneinschluss; Median: 364 Tage; IQR: 322 – 392 Tage; Range: 175 – 816 Tage) lag der Anteil positiver uEtG-Testnachweise in unserer Kohorte bei 8 % und damit deutlich geringer als bei Ersterfassung (13 %). Dabei wiesen mehr als die Hälfte der initial uEtG-positiven Patienten im Follow-up einen negativen Befund auf. Möglicherweise kann hier eine Sensibilisierung der Patienten für das Thema Alkoholkonsum angenommen werden, nachdem beim ersten Termin positive uEtG-Ergebnisse Anlass zu einem aufklärenden Gespräch mit dem behandelnden Arzt waren. Auch die deutliche Reduktion positiver Tests bei den Patienten, die vormals einen

nur gering positiven uEtG-Wert (bis 1000 ng/ml) aufwiesen, unterstützt diese Annahme. Nicht völlig auszuschließen ist, dass Patienten bewusst in den Tagen vor dem Termin alkoholabstinent geblieben sind, um einen positiven Test gezielt zu vermeiden. Allerdings läge in diesem Verhalten auch eine interessante Information insofern vor, dass es diesen Patienten offensichtlich zumindest möglich ist, eine frei gewählte mehrtägige Alkoholabstinenz einzuhalten, was im Falle einer manifesten Alkoholabhängigkeit nicht zu erwarten wäre. In diesen Fällen könnte höchstens von Alkoholmissbrauch gesprochen werden.

Unter den 16 Patienten, die im Follow-up erneut uEtG-positiv getestet wurden, fanden sich 6 Patienten (2 % des gesamten Kollektivs), die sowohl bei Ersterfassung als auch im Follow-up uEtG-Konzentrationen von > 3000 ng/ml aufwiesen. Interessant ist hier zu erwähnen, dass davon lediglich ein Patient in die Gruppe der ehemals wegen einer ALD transplantierten Patienten fiel. Trotz eingehender Ansprache des Alkoholkonsums beim vorherigen Termin und entsprechender Aufklärung über die Risiken eines perspektivisch zu befürchtenden Organverlustes sowie möglicherweise fehlender Option einer neuerlichen Lebertransplantation, scheint diese kleine Gruppe von Patienten ihren Alkoholkonsum selbstständig nicht einschränken zu können, so dass spätestens hier eine Einbeziehung und Behandlung durch entsprechend ausgebildete Suchtmediziner dringend angeraten scheint (Dom et al., 2015). Auch die aktuelle Leitlinie zur Lebertransplantation spricht sich im Falle erneuten Alkoholkonsums bei Patienten mit ALD post-LTx für eine psychiatrische/suchtmedizinische Nachbetreuung aus (DGVS, 2023).

Fast alle Patienten konnten im Follow-up erneut untersucht werden; das Kollektiv ist im Wesentlichen vergleichbar. Drei Patienten aus der initial uEtG-positiven Gruppe und weitere sieben Patienten aus der uEtG-negativen Gruppe kamen ohne bekannten Grund nach Ersterfassung nicht mehr in die Transplantationsambulanz. Drei Patienten mit positivem uEtG-Befund bei Erstvorstellung entsprechen einem überproportional hohen Anteil (30 %; vgl. pos. uEtG gesamt: 13 %) in der Gruppe der zehn ohne bekannten Grund nicht mehr gesehenen Patienten, wobei die Aussagekraft in dieser kleinen Kohorte limitiert

ist. Dennoch mag die Frage nach problematischem Alkoholkonsum diese Patienten in besonderem Maße betreffen, ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alkoholrelapse und der Nichteinhaltung von Terminen ist in der Literatur bereits beschrieben (Skladany et al., 2019). Leider sind die Handlungsmöglichkeiten in diesen Fällen beschränkt, gerade aufgrund der Abwesenheit. Die Frage nach Alkohol sollte im Falle einer schließlich doch erfolgenden Vorstellung besondere Beachtung finden.

4.7 Limitationen

Grundsätzlich sind EtG-Nachweise im Urin nach Aufnahme auch sehr geringer Alkoholmengen in Produkten, wie beispielsweise Mundspüllösungen (Costatino et al., 2006; Reisfield et al. 2011b) oder Händedesinfektionsmittel, möglich und inzwischen gut untersucht (Reisfield et al., 2011a; Rohrig et al., 2006). Auch nach dem Konsum von „alkoholfreiem“ Bier, reifen Bananen, Fruchtsäften und Sauerkraut (Musshoff et al., 2010; Thierauf et al., 2010a) kann uEtG nachgewiesen werden. Eine weitere Fehlerquelle in der uEtG-Bestimmung ist die Bildung von uEtG in vivo durch Gärungsprozesse nach dem Verzehr von Hefeprodukten (Thierauf et al., 2010b). Liegt bei Probenkollektion eine Harnwegsinfektion mit *E. coli* vor, kann es in Gegenwart von Ethanol (z. B. gebildet durch *C. albicans*) auch zur Bildung von EtG ex vivo kommen (Helander et al., 2007).

Die allein durch unbeabsichtigte Aufnahme erzielten uEtG-Konzentrationen sind meist gering: Die durch intensive Anwendung von Mundspüllösung im experimentellen Setting erreichten Werte lagen mehrheitlich unter 100 ng/ml, die jeweils höchsten gemessenen Konzentrationen lagen bei 345 ng/ml (Costatino et al. 2006) und 173 ng/ml (Reisfield et al. 2011b). Ähnliches gilt für Händedesinfektionsmittel: Nach Anwendung von Händedesinfektionsmittel alle 15 min über einen Zeitraum von 8,5 Stunden war bei einer Person eine uEtG-Konzentration von 62 ng/l nachweisbar (Rohrig et al., 2006). In einer weiteren Untersuchung war uEtG nach 20-maliger Anwendung von Händedesinfektionsmittel bei allen neun Probanden am folgenden Morgen

nachweisbar, der höchste erzielte Wert lag bei 114 ng/ml (Rosano & Lin, 2008). Höhere Werte sind nur mittels weiterer Verdichtung des Applikationsintervalls zu erreichen. In einer Studie von Reisfield et al. (2011a) wurden im Anschluss an 120-malige Anwendung von Händedesinfektionsmittel über 10h bei der Mehrzahl der Probanden uEtG-Werte > 500 ng/ml nachgewiesen (der höchste gemessene Wert lag bei 1108 ng/ml). Von derart hohen Anwendungszahlen ist im Alltag nicht auszugehen. Eine Akkumulation von uEtG scheint bei der gebräuchlichen Anwendung von Händedesinfektionsmittel nicht stattzufinden (Reisfield et al., 2011a, Rosano & Lin, 2008). Interessanterweise scheint die Aufnahme des Ethanol aus Desinfektionsmittel nicht transdermal, sondern inhalativ zu erfolgen (Arndt et al., 2014).

Der Konsum von als alkoholfrei deklariertem Bier mit einem Ethanolgehalt von < 0,5 Vol% führte in größeren Mengen ebenfalls zu uEtG-Konzentrationen über dem Cutoff-Wert von 500 ng/ml: Ein Trinkexperiment mit 2 bis 3 Litern sogenanntem alkoholfreiem Bier (entsprechend einer Ethanolaufnahme von 7,2 bis 10,8 g) ergab Peak-uEtG-Werte zwischen 211 ng/ml und 512 ng/ml (Musshoff et al., 2010). In einer vergleichbaren Untersuchung mit 2,5 Litern als alkoholfrei bezeichnetem Bier lag die höchste gemessene uEtG-Konzentration sogar bei 1410 ng/ml (Thierauf et al., 2010a). Die höchste im experimentellen Setting durch Hefe erzielte uEtG-Konzentration betrug 670 ng/ml nach Einnahme von Bäckerhefe und Zucker (Thierauf et al., 2010b).

Falsch-negative Ergebnisse sind ebenfalls möglich, allerdings weniger ausführlich beschrieben. Bekannt sind Verdünnungseffekte durch vermehrtes (Wasser-)Trinken nach Alkoholkonsum (Dahl et al., 2002; Goll et al., 2002). Der Quotient von uEtG und Kreatinin ist davon jedoch unbeeinflusst und sollte bei der Interpretation mitberücksichtigt werden.

Harnwegsinfektionen sind bereits als mögliche Ursache falsch-hoher Werte genannt, ebenso können sie falsch-niedrige uEtG-Konzentrationen verursachen: Initial vorhandenes EtG kann durch bakterielle β -Glucuronidase (meist vorhanden in *E. coli*) hydrolysiert werden (Helander & Dahl, 2005; Helander et al., 2007). Entstehen Lagerungszeiten bis zur Testung, liegt die EtG-Konzentration bei bakterieller Kontamination ggf. niedriger.

Die zuvor genannten experimentell erzielten uEtG-Nachweise liegen im Alltag überwiegend deutlich unter dem offiziell und auch in unseren Untersuchungen verwendeten Cutoff-Wert von ≥ 500 ng/ml. Dieser Cutoff reduziert somit das Risiko eines als positiv gewerteten uEtG-Ergebnisses durch unbeabsichtigt aufgenommene Kleinstmengen von Alkohol deutlich, wobei gleichzeitig eine sehr gute Sensitivität und auch Spezifität für einen relevanten Alkoholkonsum gewährleistet ist. Untersuchungen von Böttcher et al. (2008) sowie Staufer et al. (2011) zeigten für den Cutoff-Wert von ≥ 500 ng/ml eine Sensitivität von 98,7 % bzw. 89,3 % sowie eine Spezifität von 98,0 % bzw. 98,7 %.

5. Zusammenfassung

Alkoholkonsum nach einer Lebertransplantation (LTx) kann sich nachteilig auf die Gesundheit und das Überleben von Patienten sowie auf Spenderorgane auswirken. Für Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung (ALD) wird als Voraussetzung für eine Aufnahme auf die Warteliste zur LTx ein mindestens sechsmonatiger Abstinenznachweis gefordert. Für die Situation nach einer erfolgten LTx gibt es allerdings bislang kein etabliertes oder strukturiertes Vorgehen hinsichtlich der Überwachung und gegebenenfalls des Managements eines erneuten Alkoholkonsums. Um den Risikofaktor Alkohol auch in der Nachsorge zu berücksichtigen und gegebenenfalls eine frühe Intervention zu ermöglichen, wurde im April 2017 am Universitätsklinikum Tübingen ein Screening auf Ethylglucuronid im Urin (uEtG) für ambulante Nachsorge-Termine nach LTx eingeführt. Dieser Ethanol-Metabolit ermöglicht den Nachweis von Alkoholkonsum für einen verlängerten Zeitraum von bis zu 80 Stunden nach erfolgtem Konsum. Das Screening wurde bei allen Patienten nach LTx durchgeführt, die sich im Transplantationszentrum zur ambulanten Nachsorge vorstellten. Somit wurden nicht nur Patienten mit ALD, sondern jeder Patient, unabhängig von der Grunderkrankung, die zur LTx führte, eingeschlossen.

Ziel dieser Untersuchung war es, die klinische Relevanz des uEtG-Screenings bei Patienten nach LTx zu evaluieren. Dazu wurden klinische und laborchemische Daten von 362 Patienten, die sich zwischen April 2017 und Juli 2018 zur ambulanten LTx-Nachsorge an unserem Zentrum vorstellten, retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Insgesamt wiesen 48 Patienten (13 %) ein positives uEtG auf. Dabei wurden in der Kohorte von Patienten mit ALD in der Vorgeschichte signifikant häufiger uEtG-positive Nachweise nach LTx gefunden, verglichen mit jeder anderen singulären Ätiologie einer Lebererkrankung vor LTx. Allerdings entfielen die Mehrzahl der positiven uEtG-Tests, nämlich zwei Drittel, auf Patienten ohne Hinweis auf eine ALD vor LTx. Für folgende Parameter ließ sich eine positive Korrelation mit dem Nachweis von uEtG finden: männliches Geschlecht, Steatosis hepatis, Body-Mass-Index (BMI), längere Zeit seit LTx, erhöhte γ -

Glutamytransferase (GGT) und erhöhtes mittleres korpuskuläres Volumen (MCV). Ebenso bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer auffälligen Alkoholkonsum-Anamnese und dem Nachweis von uEtG, was den Stellenwert der Anamnese für diese Problematik als einfache und vergleichsweise „kostengünstige“ Methode unterstreicht.

Um die uEtG-Bestimmung künftig gezielter und somit kosteneffizienter einsetzen zu können, wurde ein Risikoscore entwickelt. Dieser Risikoscore mit einer Spezifität von 95 % und einem negativen prädiktiven Vorhersagewert von 0,95 eignet sich sehr gut, um ein großes Kollektiv vorab zu prüfen, damit die uEtG-Bestimmung gezielter eingesetzt werden kann. Im Follow-up der Patienten ein Jahr nach dem ersten Termin war nur noch bei 8 % der Patienten ein erhöhtes uEtG nachweisbar. Dies kann als erster Hinweis verstanden werden, dass sich ein systematisches Thematisieren von Alkoholkonsum lohnt. Auch in der Validierung anhand der Follow-up-Daten ergab der Follow-up-Daten ergab der Risikoscore gute Vorhersagewerte.

Zusammenfassend konnten mit dem breiten uEtG-Screening bei einem beträchtlichen Teil der Patienten nach LTx Hinweise für Alkoholkonsum gefunden werden. Durch die damit eröffnete Möglichkeit zu einer frühzeitigen Intervention mit differenzierter Aufarbeitung der Alkoholkonsum-Anamnese und gegebenenfalls weiterführender suchtmmedizinischer Betreuung könnten so frühzeitiger Patienten mit schädlichem Alkoholgebrauch detektiert und gezielten Maßnahmen zugeführt werden. Dies kann für diese Patienten in einem signifikant verbesserten Organ- und Gesamtüberleben resultieren.

Perspektivisch sollte in zukünftigen Studien eine standardisierte Erhebung zum Alkoholkonsum post-LTx unter Verwendung validierter Fragebögen erfolgen. Des Weiteren wäre die Hinzunahme weiterer direkter Alkohol-Metabolite, beispielsweise Phosphatidylethanol (PEth), hilfreich. Außerdem sollte die Erhebung harter Endpunkte (Re-Zirrhose, Transplantatverlust, Mortalität) miteinbezogen werden.

6. Literaturverzeichnis

Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FS, Burroughs A; All contributing centers (www.eltr.org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675-88.

Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N, Hidalgo E, Paul A, Andujar RL, Lerut J, Fisher L, Boudjema K, Fondevila C, Soubrane O, Bachellier P, Pinna AD, Berlakovich G, Bennet W, Pinzani M, Schemmer P, Zieniewicz K, Romero CJ, De Simone P, Ericzon BG, Schneeberger S, Wigmore SJ, Prous JF, Colledan M, Porte RJ, Yilmaz S, Azoulay D, Pirenne J, Line PD, Trunecka P, Navarro F, Lopez AV, De Carlis L, Pena SR, Kochs E, Duvoux C; all the other 126 contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491):1059-62.

Allen JP, Wurst FM, Thon N, Litten RZ. Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2013;19(4):369-76.

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S15-S33.

American Psychiatric Association (APA), Dt. Ausg. Falkai P, Wittchen HU (Hrsg.). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. 1. Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2015.

Andresen-Streichert H, von Rothkirch G, Vettorazzi E, Lohse AW, Frederking D, Seegers B, Nashan B, Sterneck M. Determination of ethyl glucuronide in hair for detection of alcohol consumption in patients after liver transplantation. *Ther Drug Monit*. 2015;37(4):539-545.

Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(18):309-315.

- Anttila P, Järvi K, Latvala J, Blake JE, Niemelä O. A new modified gamma- %CDT method improves the detection of problem drinking: studies in alcoholics with or without liver disease. *Clin Chim Acta*. 2003;338(1-2):45-51.
- Aradottir S, Asanovska G, Gjerss S, Hansson P, Alling C. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(4):431-7.
- Arndt T, Schröfel S, Güssregen B, Stemmerich K. Inhalation but not transdermal resorption of hand sanitizer ethanol causes positive ethyl glucuronide findings in urine. *Forensic Sci Int*. 2014;237:126-30.
- Atzendorf J, Rauschert C, Seitz NN, Lochbühler K, Kraus L. The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines: An Estimate of Consumption and Substance-Related Disorders in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(35-36):577-584.
- Babor TF, de la Fuente JR, Saunders J, Grant M. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary care (2. Auflage). Genf, 2001 https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a-eng.pdf?sequence=1
Zugriff am 17.03.2024
- Beck O, Stephanson N, Böttcher M, Dahmen N, Fehr C, Helander A. Biomarkers to disclose recent intake of alcohol: potential of 5-hydroxytryptophol glucuronide testing using new direct UPLC-tandem MS and ELISA methods. *Alcohol Alcohol*. 2007;42(4):321-5.
- Bendtsen P, Hultberg J, Carlsson M, Jones AW. Monitoring ethanol exposure in a clinical setting by analysis of blood, breath, saliva, and urine. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23(9):1446-51.
- Bortolotti F, De Paoli G, Tagliaro F. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: a critical review of the literature 2001-2005. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006;841(1-2):96-109.
- Brinkmann B, Köhler H, Banaschak S, Berg A, Eikelmann B, West A, Heinecke A. ROC analysis of alcoholism markers--100 % specificity. *Int J Legal Med*. 2000;113(5):293-9.
- Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. 2021. Bekanntgabe in *DtschÄrztebl* 2021, 118 [43]: A 2025 https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20211102.pdf
DOI: 10.3238/arztebl.2021.rili_baek_OrgaWIOvLeberTx20211029
Zugriff am: 02.10.2022

Burger M, Brönstrup A, Pietrzik K. Derivation of tolerable upper alcohol intake levels in Germany: a systematic review of risks and benefits of moderate alcohol consumption. *Prev Med*. 2004;39(1):111-27.

Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, Neuberger J; ELITA; ELTR Liver Transplant Centers. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant*. 2010;10(1):138-48.

Böttcher M, Beck O, Helander A. Evaluation of a new immunoassay for urinary ethyl glucuronide testing. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(1):46-8.

Chuncharunee L, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):150.

Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, Toniutto P; I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a „Blended Principle Model“. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2552-61.

Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction*. 2003;98 Suppl 2:31-43.

Costantino A, Digregorio EJ, Korn W, Spayd S, Rieders F. The effect of the use of mouthwash on ethylglucuronide concentrations in urine. *J Anal Toxicol*. 2006;30(9):659-62.

Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2005;11(4):420-6.

Dahl H, Stephanson N, Beck O, Helander A. Comparison of urinary excretion characteristics of ethanol and ethyl glucuronide. *J Anal Toxicol*. 2002;26(4):201-4

Dahl H, Voltaire Carlsson A, Hillgren K, Helander A. Urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate testing for detection of recent drinking in an outpatient treatment program for alcohol and drug dependence. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(3):278-82.

De Gottardi A, Spahr L, Gelez P, Morard I, Mentha G, Guillaud O, Majno P, Morel P, Hadengue A, Paliard P, Scoazec JY, Boillot O, Giostra E, Dumortier J. A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation: results from 387 patients over 15 years. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1183-8.

Del Boca FK, Darkes J. The validity of self-reports of alcohol consumption: state of the science and challenges for research. *Addiction*. 2003;98(Suppl. 2):S1-S12.

Del Boca FK, Noll JA. Truth or consequences: the validity of self-report data in health services research on addictions. *Addiction*. 2000;95 Suppl 3:S347-60.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV): „S2k-Leitlinie Lebertransplantation“, Dezember 2023. Verfügbar unter:
<https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2023/12/LL-LTX-v1.0-Leitlinienmanuskript.pdf>
Zugriff am 17.02.2024

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-SUCHT): „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“, Version: Dezember 2020. Verfügbar unter:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/076-001.html>
Zugriff am 03.10.2022

Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2021. Frankfurt am Main, 2022.
[https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht %202021.pdf](https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202021.pdf)
Zugriff am 28.10.2022

DiMartini A, Magill J, Fitzgerald MG, Jain A, Irish W, Khera G, Yates W. Use of a high-risk alcohol relapse scale in evaluating liver transplant candidates. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(8):1198-201.

Dom G, Wojnar M, Crunelle CL, Thon N, Bobes J, Preuss UW, Addolorato G, Seitz HK, Wurst FM. Assessing and treating alcohol relapse risk in liver transplantation candidates. *Alcohol Alcohol*. 2015;50(2):164-72.

Donnadieu-Rigole H, Olive L, Nalpas B, Winter A, Ursic-Bedoya J, Faure S, Pageaux GP, Perney P. Follow-Up of Alcohol Consumption After Liver Transplantation: Interest of an Addiction Team? *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(1):165-170.

Erim Y, Böttcher M, Dahmen U, Beck O, Broelsch CE, Helander A. Urinary ethyl glucuronide testing detects alcohol consumption in alcoholic liver disease patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(5):757-61.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-485.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047–1081.

Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant Manual: Version 5.5. Chapter 1: Introduction. Leiden, 2016.

<https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/02/H1-Introduction-July-28-2016.pdf>

Zugriff am 21.04.2023

Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant Manual: Version 6.3. Chapter 5: ET Liver Allocation System (ELAS). Leiden, 2022.

<https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/10/H5-ELAS-MELD-October-2022.pdf>

Zugriff am 21.04.2023

Faure S, Herrero A, Jung B, Duny Y, Daures JP, Mura T, Assenat E, Bismuth M, Bouyabrine H, Donnadieu-Rigole H, Navarro F, Jaber S, Larrey D, Pageaux GP. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol.* 2012;57(2):306-12.

Fosen JT, Mørland J, Høiseth G. The Relationship Between Ingested Dose of Ethanol and Amount of Ethyl Glucuronide Formed in Blood. *J Anal Toxicol.* 2020;44(8):861-863.

Goll M, Schmitt G, Ganssmann B, Aderjan RE. Excretion profiles of ethyl glucuronide in human urine after internal dilution. *J Anal Toxicol.* 2002;26(5):262-6.

Grottenthaler JM, Konzelmann A, Stiegler A, Hinterleitner C, Bott SM, Klag T, Werner CR, Hinterleitner M, Königsrainer A, Batra A, Malek NP, Nadalin S, Berg CP. Significance and clinical impact of routinely tested urinary ethyl glucuronide after liver transplantation – development of a risk score. *Transpl Int.* 2021;34(11):2257–2265.

Halter CC, Dresen S, Auwaerter V, Wurst FM, Weinmann W. Kinetics in serum and urinary excretion of ethyl sulfate and ethyl glucuronide after medium dose ethanol intake. *Int J Legal Med.* 2008;122(2):123-8.

Han Y, Ma Y, Liu Y, et al. Plasma cholinesterase is associated with Chinese adolescent overweight or obesity and metabolic syndrome prediction. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:685-702.

Helander A, Dahl H. Urinary tract infection: a risk factor for false-negative urinary ethyl glucuronide but not ethyl sulfate in the detection of recent alcohol consumption. *Clin Chem.* 2005;51(9):1728-30.

Helander A, Olsson I, Dahl H. Postcollection synthesis of ethyl glucuronide by bacteria in urine may cause false identification of alcohol consumption. *Clin Chem.* 2007;53(10):1855-7.

Helander A, Böttcher M, Fehr C, Dahmen N, Beck O. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(1):55-61.

Helander A, Böttcher M, Dahmen N, Beck O. Elimination Characteristics of the Alcohol Biomarker Phosphatidylethanol (PEth) in Blood during Alcohol Detoxification. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(3):251-257.

Herold G. *Innere Medizin*. Ausgabe 2018. Köln: Gerd Herold Verlag; 2018.

Herrick-Reynolds KM, Punchhi G, Greenberg RS, Strauss AT, Boyarsky BJ, Weeks-Groh SR, Krach MR, Anders RA, Gurakar A, Chen PH, Segev DL, King EA, Philoppe B, Ottman SE, Wesson RN, Garonzik-Wang JM, Cameron AM. Evaluation of Early vs Standard Liver Transplant for Alcohol-Associated Liver Disease. *JAMA Surg*. 2021;156(11):1026-1034.

Høiseth G, Bernard JP, Karinen R, Johnsen L, Helander A, Christophersen AS, Mørland J. A pharmacokinetic study of ethyl glucuronide in blood and urine: applications to forensic toxicology. *Forensic Sci Int*. 2007;172(2-3):119-24.

Høiseth G, Yttredal B, Karinen R, Gjerde H, Mørland J, Christophersen A. Ethyl glucuronide concentrations in oral fluid, blood, and urine after volunteers drank 0.5 and 1.0 g/kg doses of ethanol. *J Anal Toxicol*. 2010;34(6):319-24.

Iruzubieta P, Crespo J, Fábrega E. Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9198-208.

Iwasaki T, Yoneda M, Nakajima A, Terauchi Y. Serum butyrylcholinesterase is strongly associated with adiposity, the serum lipid profile and insulin resistance. *Intern Med*. 2007;46(19):1633-9.

Jatlow P, O'Malley SS. Clinical (nonforensic) application of ethyl glucuronide measurement: are we ready? *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(6):968-75.

Jochmans I, van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation*. 2017;101(7):1542-1550.

Jones AW, Andersson L. Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. *Forensic Sci Int*. 2003;132(1):18-25.

Junghanns K, Graf I, Pflüger J, Wetterling G, Ziems C, Ehrenthal D, Zöllner M, Dibbelt L, Backhaus J, Weinmann W, Wurst FM. Urinary ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulphate (EtS) assessment: valuable tools to improve verification of abstinence in alcohol-dependent patients during in-patient treatment and at follow-ups. *Addiction*. 2009;104(6):921-6.

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.

- Kodali S, Kaif M, Tariq R, Singal AK. Alcohol Relapse After Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis-Impact on Liver Graft and Patient Survival: A Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2018;53(2):166-172.
- Lange C, Manz K, Rommel A, Schinikewitz A, Mensink G. Alkoholkonsum von Erwachsenen in Deutschland: Riskante Trinkmengen, Folgen und Maßnahmen. *J Health Monit*. 2016;1(1):2-21.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
- Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transpl*. 2004;10(10 Suppl 2):31-8.
- Lim J, Curry MP, Sundaram V. Risk factors and outcomes associated with alcohol relapse after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2017;9(17):771-780.
- Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Féray C, Dumortier J, Pageaux GP, Bureau C, Chermak F, Duvoux C, Thabut D, Leroy V, Carbonell N, Rolland B, Salamé E, Anty R, Gournay J, Delwaide J, Silvain C, Lucidi V, Lassailly G, Dharancy S, Nguyen-Khac E, Samuel D, Duhamel A, Mathurin P; QuickTrans trial study group. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):416-425.
- Mähler JU, Hebenbrock S, Steder M, Wilhelm L. Vergleich verschiedener Alkoholmarker im Routinelabor. *ZVS*. 2020;66(2):130-1.
- Maldonado JR, Dubois HC, David EE, Sher Y, Lolak S, Dyal J, Witten D. The Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation (SIPAT): a new tool for the psychosocial evaluation of pre-transplant candidates. *Psychosomatics*. 2012;53(2):123-32.
- Maldonado JR, Sher Y, Lolak S, Swendsen H, Skibola D, Neri E, David EE, Sullivan C, Standridge K. The Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation: A Prospective Study of Medical and Psychosocial Outcomes. *Psychosom Med*. 2015;77(9):1018-30.
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos-Vallée JC. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1790-800.
- Mathurin P. Early liver transplantation for acute alcoholic hepatitis: We can't say no. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):718-722.

- McDonnell MG, Skalisky J, Leickly E, McPherson S, Battalio S, Nepom JR, Srebnik D, Roll J, Ries RK. Using ethyl glucuronide in urine to detect light and heavy drinking in alcohol dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend.* 2015;157:184-7.
- McGee D, Del Vento A, Bavelas JB. An interactional model of questions as therapeutic interventions. *J Marital Fam Ther.* 2005 Oct;31(4):371-84.
- Mellinger JL, Volk ML. Transplantation for Alcohol-related Liver Disease: Is It Fair? *Alcohol Alcohol.* 2018;53(2):173-177.
- Mitchell JM, Teague CH, Kayser AS, Bartlett SE, Fields HL. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;223(3):299-306.
- Mushtaq, Greig NH, Khan JA, Kamal MA. Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(8):1432-9.
- Musshoff F, Albermann E, Madea B. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine after consumption of various beverages and foods--misleading results? *Int J Legal Med.* 2010;124(6):623-30.
- Neuberger J. Public and professional attitudes to transplanting alcoholic patients. *Liver Transpl.* 2007;13(11 Suppl 2):S65-8.
- Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, Fabre JM, Navarro F, Blanc P, Domergue J, Eledjam JJ, Larrey D. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol.* 2003;38(5):629-34.
- Poikolainen K, Vartiainen E. Determinants of gamma-glutamyltransferase: positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee. *Am J Epidemiol.* 1997;146(12):1019-24.
- Pragst F, Yegles M. Determination of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in hair: a promising way for retrospective detection of alcohol abuse during pregnancy? *Ther Drug Monit.* 2008;30(2):255-63.
- Reisfield GM, Goldberger BA, Crews BO, Pesce AJ, Wilson GR, Teitelbaum SA, Bertholf RL. Ethyl glucuronide, ethyl sulfate, and ethanol in urine after sustained exposure to an ethanol-based hand sanitizer. *J Anal Toxicol.* 2011a;35(2):85-91
- Reisfield GM, Goldberger BA, Pesce AJ, Crews BO, Wilson GR, Teitelbaum SA, Bertholf RL. Ethyl glucuronide, ethyl sulfate, and ethanol in urine after intensive exposure to high ethanol content mouthwash. *J Anal Toxicol.* 2011b;35(5):264-8.

Rice JP, Eickhoff J, Agni R, Ghufuran A, Brahmabhatt R, Lucey MR. Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transpl.* 2013;19(12):1377-86.

Ritchie H, Roser M. Alcohol Consumption. Online-Publikation auf Our-WorldInData.org, 2018.

<https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>

Zugriff am 02.11.2022

Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. The Alcohol Relapse Risk Assessment: a scoring system to predict the risk of relapse to any alcohol use after liver transplant. *Prog Transplant.* 2013;23(4):310-8.

Rohrig TP, Huber C, Goodson L, Ross W. Detection of ethylglucuronide in urine following the application of Germ-X. *J Anal Toxicol.* 2006;30(9):703-4.

Rosano TG, Lin J. Ethyl glucuronide excretion in humans following oral administration of and dermal exposure to ethanol. *J Anal Toxicol.* 2008;32(8):594-600.

Russ KB, Chen NW, Kamath PS, Shah VH, Kuo YF, Singal AK. Alcohol Use after Liver Transplantation is Independent of Liver Disease Etiology. *Alcohol Alcohol.* 2016;51(6):698-701.

Schieber K, Lindner M, Sowa JP, Gerken G, Scherbaum N, Kahraman A, Canbay A, Erim Y. Self-reports on symptoms of alcohol abuse: liver transplant patients versus rehabilitation therapy patients. *Prog Transplant.* 2015;25(3):203-9.

Seehofer D, Schöning W, Neuhaus P. Lebertransplantation mit postmortalen Organen. *Chirurg.* 2013;84(5):391-7.

Simons JS, Wills TA, Emery NN, Marks RM. Quantifying alcohol consumption: Self-report, transdermal assessment, and prediction of dependence symptoms. *Addict Behav.* 2015;50:205-12.

Skladany L, Adamcova Selcanova S, Koller T. Alcohol Use Relapse Following Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Ann Transplant.* 2019;18;24:359-366.

Society of Hair Testing (SOHT). (2019) Consensus for the use of alcohol markers in hair for supporting the assessment of abstinence and chronic alcohol consumption.

https://www.soht.org/images/pdf/Revision_2019_Alcoholmarkers.pdf

Zugriff am 02.08.2023.

Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ Jr, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392-415.

- Staufer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology*. 2011;54(5):1640-9.
- Sterneck M, Yegles M, Rothkirch von G, Staufer K, Vettorazzi E, Schulz KH, Tobias N, Graeser C, Fischer L, Nashan B, Andresen-Streichert H. Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstinence in liver transplant candidates. *Liver Int*. 2014;34(3):469-76.
- Stewart SH, Koch DG, Burgess DM, Willner IR, Reuben A. Sensitivity and specificity of urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in liver disease patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(1):150-5.
- Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl*. 2016;22(8):1136-42.
- Tandon P, Goodman KJ, Ma MM, Wong WW, Mason AL, Meeberg G, Bergsten D, Carbonneau M, Bain VG. A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1700-6.
- Thierauf A, Gnann H, Wohlfarth A, Auwärter V, Perdekamp MG, Buttler KJ, Wurst FM, Weinmann W. Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulphate after the consumption of „non-alcoholic“ beer. *Forensic Sci Int*. 2010a;202(1-3):82-5.
- Thierauf A, Wohlfarth A, Auwärter V, Perdekamp MG, Wurst FM, Weinmann W. Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulfate after the consumption of yeast and sugar. *Forensic Sci Int*. 2010b;202(1-3):e45-7.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
- Viel G, Boscolo-Berto R, Cecchetto G, Fais P, Nalesso A, Ferrara SD. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(11):14788-812.
- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450-62.
- Vollmar J, Stern F, Lackner K, Mildemberger P, Greif-Higer G, Mittler J, Darstein F, Foerster F, Grimm D, Marquardt JU, Schattenberg J, Woerns MA, Lang H, Galle PR, Zimmermann T. Urinary ethyl glucuronide (uEtG) as a marker for alcohol consumption in liver transplant candidates: a real-world cohort. *Z Gastroenterol*. 2020;58(1):30-38.

Walther L, de Bejczy A, Lof E, Hansson T, Andersson A, Guterstam J, Hammarberg A, Asanovska G, Franck J, Söderpalm B, Isaksson A. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(11):2200-8.

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.

World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Genf, 2018.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

Zugriff am 14.03.2022

World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Genf, 2011.

https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf

Zugriff am 16.02.2022

Wurst FM, Skipper GE, Weinmann W. Ethyl glucuronide--the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. *Addiction*. 2003;98 Suppl 2:51-61.

Wurst FM, Thon N, Weinmann W, Yegles M, Preuss U. Was Ethanolmetabolite als Biomarker über Alkoholkonsum aussagen. *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(1-2):25-33.

Yates WR, Booth BM, Reed DA, Brown K, Masterson BJ. Descriptive and predictive validity of a high-risk alcoholism relapse model. *J Stud Alcohol*. 1993;54(6):645-51.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin I (Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie) unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Christoph Berg und Frau Dr. med. Julia Grottenthaler durchgeführt. Die Konzeption der Untersuchung erfolgte durch Prof. Dr. med. Christoph Berg und Frau Dr. med. Julia Grottenthaler.

Die Datenerfassung wurde von mir eigenständig durchgeführt, ebenso die deskriptive Statistik. Die weitere statistische Testung wurde sowohl durch mich als auch durch Frau Dr. med. Julia Grottenthaler vorgenommen. Die Erstellung des Risikoscores mittels ROC-Analyse erfolgte durch Frau Dr. med. Julia Grottenthaler und Herrn Dr. med. Clemens Hinterleitner.

Die Abbildungen wurden von Frau Dr. med. Julia Grottenthaler und von mir erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 05.09.2024

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Grottenthaler JM, Konzelmann A, Stiegler A, Hinterleitner C, Bott SM, Klag T, Werner CR, Hinterleitner M, Königsrainer A, Batra A, Malek NP, Nadalin S, Berg CP. Significance and clinical impact of routinely tested urinary ethyl glucuronide after liver transplantation – development of a risk score. *Transpl Int.* 2021; 34(11):2257–2265

Grottenthaler JM, Konzelmann A, Stiegler A, Hauch S, Werner CR, Königsrainer A, Batra A, Malek NP, Nadalin S, Berg CP. Der Stellenwert von Ethylglucuronid im Urin in der Nachsorge nach Lebertransplantation. Poster präsentiert auf der 30. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie; Juli 2019; Tübingen.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Berg danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung zur inhaltlichen Ausrichtung. Dank dieser Arbeit konnte ich wertvolle Einblicke nicht nur in die Hepatologie, sondern auch in die Transplantations- sowie Suchtmedizin gewinnen.

Frau Dr. med. Julia Grottenthaler danke ich sehr herzlich für die gute Betreuung und den motivierenden, freundlichen Kontakt, für die vielen hilfreichen Hinweise und Einschätzungen, mit stets ansteckender Begeisterung für ihr Fach.

Herzlich danke ich auch den Mitarbeitenden der hepatologischen und gastroenterologischen Ambulanz, die mich während der Recherche in ihren Räumlichkeiten stets willkommen hießen, sowie den Mitarbeitenden des Transplantationsbüros für die Hilfe bei der Ergänzung fehlender Daten.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die fortwährende Unterstützung.