

Aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und
Kinderchirurgie
(Direktor: Professor Dr. med. Thomas Becker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Ergebnisse des Alkoholscreenings bei alkoholinduzierter Leberzirrhose
vor Lebertransplantation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Nilofar Pohanyar

aus Bonn

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Felix Braun

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jost Philipp Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.04.2021

gez.: Prof. Dr. Mark Ellrichmann

Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Alkohol in der Gesellschaft.....	1
1.2 Alkoholkonsum weltweit und in Deutschland.....	2
1.3 Alkoholismus	3
1.3.1 Definition.....	3
1.3.2 Ursachen	4
1.3.3 Epidemiologie.....	4
1.3.4 Diagnostik	5
1.3.5 Folgen.....	5
1.3.6 Therapie.....	6
1.3.7 Prognose	6
1.4 Alkoholische Leberzirrhose	7
1.4.1 Definition.....	7
1.4.2 Epidemiologie.....	7
1.4.3 Verlauf	8
1.4.4 Therapie.....	9
1.4.5 Prognose	9
1.5 Lebertransplantation	10
1.5.1 Durchführung	11
1.5.2 Nachsorge und Prognose.....	11
1.5.3 Wartelisteführung	12

1.5.4	Organvermittlung	13
1.5.5	Fragestellung der Arbeit	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Patientenkollektiv	15
2.2	Ethikkommission	16
2.3	Daten	16
2.3.1	MELD-Score	16
2.3.2	Psychologisches Gutachten	17
2.3.3	Laborparameter	17
2.3.4	Blutalkoholkonzentration	17
2.3.5	Gamma-Glutamyltransferase	17
2.3.6	Mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen	18
2.3.7	Carbohydrat-Deficient Transferrin	18
2.3.8	Ethylglucuronid	18
2.3.9	Statistische Auswertung	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Geschlechterverteilung	20
3.2	Altersverteilung	20
3.3	Diagnosen	21
3.4	MELD-Score	23
3.5	Selbstauskunft	23
3.6	Blutalkoholkonzentration	23
3.7	γ -GT	24
3.8	MCV	25
3.9	CDT	26
3.10	uETG	27
3.11	Vergleich der Marker uETG, CDT und Blutalkoholwert	28

3.12	Verlauf der Patienten	28
3.13	Zusammenfassung der Ergebnisse	29
4	Diskussion	31
4.1	Erfolgsaussichten einer Lebertransplantation bei Patienten mit einer alkoholinduzierten Leberzirrhose	31
4.2	Organknappheit.....	31
4.3	Rezidivrate.....	33
4.4	Laborparameter	34
4.5	Richtlinie	35
4.6	Ausblick.....	36
5	Zusammenfassung	37
6	Danksagung.....	39
7	Veröffentlichung	40
8	Literaturverzeichnis.....	41
10	Anhang.....	51
10.1	Ethikvotum	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung des weltweiten Alkoholkonsums pro Kopf (Quelle: WHO, 2018)	2
Abbildung 2 Rezertifizierung MELD-Score (Quelle: Bundesärztekammer, 2017)	14
Abbildung 3 Altersverteilung der 213 Wartelistenpatienten	20
Abbildung 4 Prozentuale Verteilung der häufigsten Diagnosen nach ICD-10 bei Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation	21
Abbildung 5 Blutalkoholkonzentration des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose	23
Abbildung 6 γ -GT des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose	24
Abbildung 7 MCV des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose	25
Abbildung 8 CDT des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose	26
Abbildung 9 uETG des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose	27
Abbildung 10 Zusammenfassung der Ergebnisse der Alkoholmarkerkontrollen bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung und nicht alkoholischer Lebererkrankung	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Geschlechterverteilung	20
Tabelle 2 Diagnosen nach ICD-10	22
Tabelle 3 Vergleich der Marker	28

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie (lat.: arteria)
ADH	Alkoholdehydrogenase
ALD	Alkoholische Lebererkrankung (engl.: alcoholic liver disease)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BAK	Blutalkoholkonzentration
Bzw	beziehungsweise
CDT	Carbohydrat-defizientes Transferrin
CHRH-1	Corticotropin-releasing hormone receptor 1
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
DSMV-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
FASD	fetale Alkoholspektrum-Störung
fl	Femtoliter
g/kg/h	Gramm pro Kilogramm pro Stunde
g/l	Gramm pro Liter
ges.	gesamt
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
INR	International Normalized Ratio
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie-Tandem-Massenspektrometrie
LTx	Lebertransplantation
MCV	Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MDF	Maddrey discriminant function

MELD	Model für das Endstadium von Lebererkrankungen (engl.: Model for End-Stage Liver Disease)
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/l	Milligramm/ Liter
neg.	negativ
non ALD	Nicht-alkoholische Lebererkrankung (engl.: non alcoholic liver disease)
PEth	Phosphatidylethanol
pos.	positiv
SGB V	Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch
u.a.	unter anderem
U/l	Unit pro Liter
uETG	Ethylglucuronid im Urin
V.	Vene (lat.: Vena)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

1 Einleitung

1.1 Alkohol in der Gesellschaft

Alkohol gehört seit Jahrhunderten zum gesellschaftlichen Leben dazu. Im Mittelalter war dieser Genussmittel und Medizin. Besonders Branntwein galt als universell anwendbare Medizin, als „aqua vitae“ (Albrecht et al., 2012), der bei den verschiedensten Beschwerden und Erkrankungen als Therapeutikum eingesetzt wurde. Die Herstellung unterlag allein Apothekern und Ärzten (Albrecht et al., 2012). Im 16. Jahrhundert entwickelte sich eine sogenannte Mäßigkeitsbewegung, da die Gefahren des Alkoholkonsums mehr und mehr erkannt wurden (Hübner, 1998). Im Zuge der Industrialisierung verbreitete sich im 19. Jahrhundert der sogenannte „Elendsalkoholismus“ (Spode, 1996).

Der Konsum wird vor allem in der westlichen Welt mit positiven Aspekten assoziiert. Viele gesellschaftliche Rituale wie z.B. Geburtstage, Hochzeiten und das Feiern von Erfolgen jeglicher Art sind eng mit dem Genuss von Alkohol verbunden. Bier oder Wein gehören zu einem geselligen Essen dazu, steigern die Stimmung und erleichtern das Knüpfen von sozialen Kontakten. Meist wird eher die Alkoholabstinenz als ungewöhnliches Verhalten gewertet und dementsprechend missbilligt.

Zwei Themen, die immer mehr in das allgemeine Bewusstsein gerückt sind, sind der schädliche Konsum bei Jugendlichen und Schwangeren. Bei den Jugendlichen wird das Rauschtrinken oder „Komasaufen“ zu einem immer größeren Problem. Laut der Bundesbeauftragten hat sich die Anzahl der Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die aufgrund einer Alkoholvergiftung stationär behandelt werden mussten, zwischen 2000 und 2007 mehr als verdoppelt (Stolle, 2009). Die Tendenz ist weiter steigend.

Schätzungen zufolge werden jährlich 10.000 Neugeborene mit einer fetalen Alkoholspektrum-Störung (FASD) geboren. Die schädigende Wirkung von bereits einer geringen Menge Alkohol auf das Ungeborene wird oft unterschätzt. Laut den Angaben der S3 Leitlinie der Diagnose der Fetalen Alkoholspektrumstörungen konsumierten in Deutschland zwischen 14 und 30 % der Frauen während der Schwangerschaft Alkohol (Landgraf et al., 2016).

Der Umgang mit Alkohol hat sich im Laufe der Zeit immer wieder gewandelt. Heute ist sowohl der Genuss als auch der exzessive Konsum bis hin zum krankhaften Alkoholismus Teil unserer Gesellschaft.

1.2 Alkoholkonsum weltweit und in Deutschland

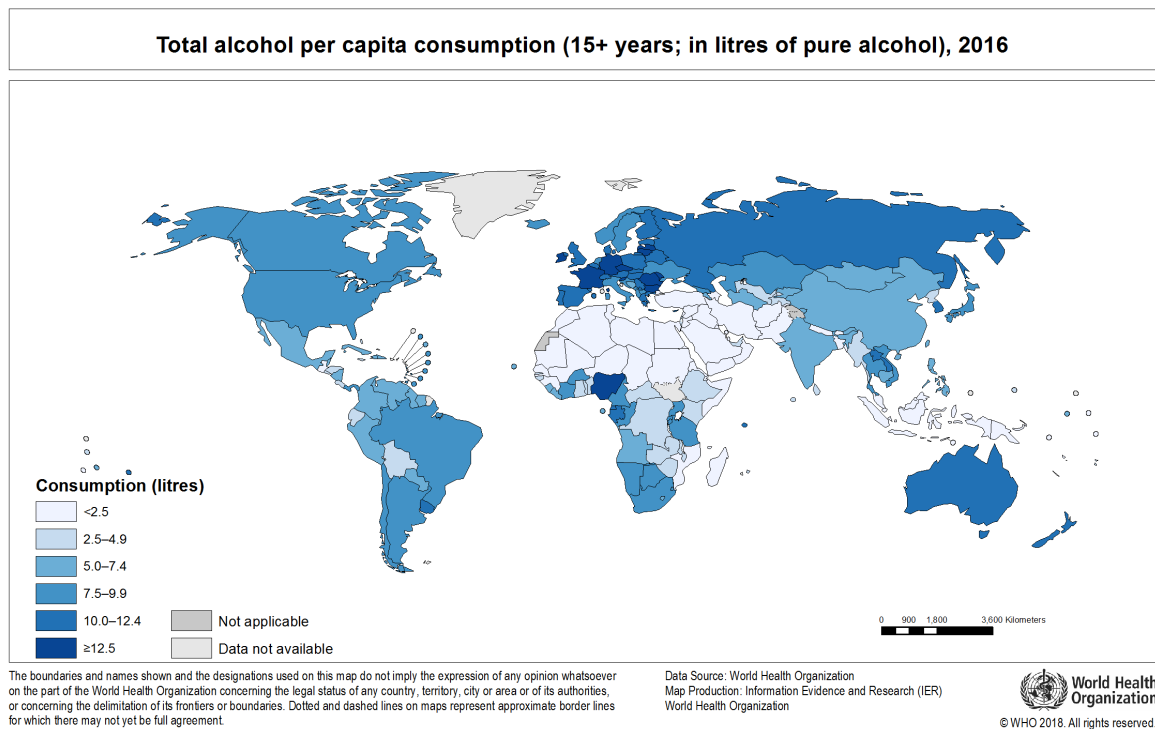


Abbildung 1 Verteilung des weltweiten Alkoholkonsums pro Kopf (Quelle: WHO, 2018)

Laut einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2018 liegen in der Rangliste der Länder mit einem durchschnittlichen jährlichen Pro-Kopf-Verbrauch reinen Alkohols von mehr als 10 l die europäischen Staaten weit vor allen anderen Ländern. 7,5 – 9,9 l werden auf dem amerikanischen Kontinent sowie in der Westpazifik Region konsumiert. Der niedrigste Alkoholkonsum weltweit mit weniger als 2,5 l pro Kopf wurde in den muslimisch geprägten Ländern registriert (WHO, 2018).

Alkoholabhängigkeit und die damit verbundenen Folgen sind ein weltweites Problem und einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung alkoholbezogener Störungen der Gesundheit (John et al., 2002). Nach Angaben der WHO sterben weltweit jährlich 3,3 Millionen Menschen an den Folgen schädlichen Alkoholkonsums und machen damit 5,9 % aller Todesfälle aus. In der Gruppe der 20 - 39-Jährigen ist Alkoholkonsum für 25 % aller Todesfälle verantwortlich. Darüber hinaus begünstigt der missbräuchliche Genuss von Alkohol die Entstehung von Unfällen und das Auftreten von über 200 Krankheiten, darunter z.B. HIV/AIDS, Tuberkulose, Krebserkrankungen und Leberzirrhose (Burger et al., 2000). Zu den gesundheitlichen Folgen kommen die

ökonomischen und sozialen Konsequenzen, wie Verlust des Arbeitsplatzes oder der familiären und sozialen Strukturen, hinzu.

In Deutschland sterben jährlich 74.000 Menschen an den Folgen alleinigem Alkoholkonsums oder einer Kombination von Alkohol und Tabak. Die Dunkelziffer ist vermutlich deutlich höher, da in diese Berechnung nur Fälle einfließen, die sicher auf Alkoholkonsum zurückzuführen sind (John et al., 2002).

Laut einer Untersuchung aus dem Jahre 2015 belaufen sich die jährlichen direkten und indirekten Kosten des Alkoholkonsums in Deutschland auf rund 40 Milliarden Euro (Effertz, 2015).

1.3 Alkoholismus

1.3.1 Definition

Alkoholismus ist definiert als „Missbrauch oder eine Abhängigkeit von Alkohol mit somatischen, psychischen oder sozialen Folgeschäden“ (Pschyrembel, 2007). Die Alkoholkrankheit wurde 1968 in einem Grundsatzurteil als Krankheit anerkannt. Gemäß § 27 SGB V besteht für krankenversicherte und behandlungsbedürftige Alkoholabhängige ein umfassender Anspruch auf Krankenbehandlung einschließlich der Sekundärprävention. Außerdem muss laut dem SGB V eine Versorgung der Versicherten entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sichergestellt werden (Mann, 2002). Nach ICD-10 wird zwischen einem Abhängigkeitssyndrom, einem schädlichen Gebrauch von Alkohol und einer akuten Alkoholintoxikation unterschieden.

Ein Abhängigkeitssyndrom liegt vor, wenn mindestens drei von sechs ICD-10 Kriterien über einen Zeitraum von einem Monat oder länger vorhanden sind. Zu diesen Kriterien zählen starker Wunsch oder Zwang, die psychotrope Substanz zu konsumieren, körperliche Entzugssymptomatik, Toleranzentwicklung, weiterer Substanzgebrauch trotz bereits eingetretener Folgeschäden, geringe Kontrollfähigkeit bezüglich des Konsumverhaltens und Vernachlässigung anderer Interessen. Ein schädlicher Gebrauch von Alkohol liegt vor, wenn ein körperlicher oder psychischer Schaden durch den Alkoholkonsum entstanden ist, ohne dass eine Abhängigkeit vorhanden ist und dieses schädigende Verhalten über einen Monat besteht oder über ein Jahr hinweg gehäuft auftritt. Die akute Alkoholintoxikation ist definiert als eine durch die Wirkung von Alkohol

ausgelöste Beeinträchtigung der Wahrnehmung, des Bewusstseins, der Kognition und des Verhaltens (DHS, 2020).

1.3.2 Ursachen

Das Entstehen einer Alkoholabhängigkeit wird durch drei wesentliche Faktoren beeinflusst. Zum einen spielt die genetische Disposition eine Rolle und bestimmt maßgeblich die Alkoholverträglichkeit und die Abbaukapazität der Leber. Es finden sich bei Alkoholikern Veränderungen im CHRH-1 Gen. Dieses Gen ist für ein Protein verantwortlich, das wichtig für die Stressbewältigung und dem Umgang mit Emotionen ist (Obasi et al., 2015). Das Risiko an einer Alkoholabhängigkeit zu erkranken, ist im Vergleich zur Normalbevölkerung bei Verwandten von Alkoholsüchtigen um das 3 - bis 4-fache erhöht (Saß et al., 2001). Ein weiterer entscheidender Faktor ist das soziale Umfeld. Emotionale und körperliche Gewalt, eine schlechte berufliche und finanzielle Situation und Suchtverhalten im engen Familienkreis sind erhebliche Risikofaktoren (Feuerlein, 2008). Weiterhin spielen oft psychische Erkrankungen eine Rolle bei der Krankheitsentstehung und beeinflussen dementsprechend auch die Prognose des Patienten (Onishi et al., 2017). Das Lern- und verhaltenspsychologische Konzept der Konditionierung führt zur Verknüpfung von Alkoholkonsum und positiven Effekten wie z.B. Überwindung von Ängsten und Stressabbau. Dieser Mechanismus trägt sowohl zur Krankheitsentstehung sowie zur Aufrechterhaltung der Problematik bei (Feuerstein, 2008; Tölle et al., 2005).

1.3.3 Epidemiologie

In Deutschland gibt es unter den 18 - 64-jährigen gemäß der DSMV-IV Kriterien 1,6 Millionen Abhängige und 1,4 Millionen Menschen mit regelmäßigem Alkoholmissbrauch (Atzendorf et al., 2019).

Mit 345.034 Behandlungsfällen ist die alkoholbezogene Störung die zweithäufigste Einzeldiagnose in Krankenhäusern (Ärzteblatt, 2016).

Die volkswirtschaftlichen Kosten betragen allein für Deutschland rund 26,7 Milliarden Euro pro Jahr und übersteigen damit die Einnahmen durch die Alkoholsteuer um ein Vielfaches (Atzendorf et al., 2019).

1.3.4 Diagnostik

Es gibt zahlreiche Screening-Verfahren, die zur Diagnosestellung herangezogen werden. Die gängigsten sind der AUDIT-Test (Alcohol Use Disorders Identification Test) und das CAGE-Interview. Der AUDIT-Test besteht aus 10 Fragen, die den Alkoholkonsum, die Trinkgewohnheiten und die damit assoziierten Probleme abfragen. Die minimale Punktzahl ist 0, die maximale 40. Eine Punktzahl von mindestens 8 weist auf einen schädlichen Alkoholkonsum hin. (Babor et al., 2001)

Das CAGE-Interview besteht aus vier „Ja“ oder „Nein“ Fragen:

- Cut down: Haben Sie jemals versucht weniger Alkohol zu trinken?
- Annoyed: Haben Sie sich schon mal über Kritik an Ihrem Trinkverhalten geärgert?
- Guilty: Haben Sie sich schon mal schuldig gefühlt aufgrund Ihres Alkoholkonsums?
- Eye Opener: Haben Sie schon mal gleich nach dem Aufstehen Alkohol konsumiert, um in den Tag starten zu können?

Bei mindestens zwei „Ja“-Antworten besteht der Verdacht auf eine Alkoholabhängigkeit (Ewing, 1984).

Zur genaueren Bestimmung der Entstehungsursache können weitere Fragebögen wie der Trierer Alkoholismusinventar (TAI) (Funke et al., 1987), der Fragebogen zum funktionalen Trinken (FFT) von Belitz-Weihmann und Metzler oder der Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) von Cloninger genutzt werden. Ergänzt wird das Diagnoseverfahren durch die Diagnostik hirnorganischer Folgeerkrankungen und psychischer Grund- und Begleiterkrankungen. Die Leberfunktion wird durch die Laborwerte γ -GT, GOT, GPT, AP, Bilirubin, Albumin und die in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren bestimmt. Einen Alkoholkonsum bzw. schädlichen Alkoholkonsum kann man mit Hilfe der Marker ETG, CDT und der Bestimmung des Blutalkoholwertes sowie der Messung des MCV nachweisen.

1.3.5 Folgen

Als Folge der Alkoholabhängigkeit kann es bei abruptem Entzug oder Reduktion der Alkoholmenge zu einem Alkoholentzugssyndrom mit Symptomen wie Schwitzen, Nervosität, Krampfanfällen bis hin zum Delirium tremens kommen. Im Laufe der Erkrankung treten oft Wesensveränderung auf. Bei den Betroffenen wird die kognitive und intellektuelle Leistung beeinträchtigt, und es kommt zu aggressiven und

antriebslosen Verhaltensmustern. Langfristig werden vor allem Leber und Pankreas geschädigt, und es kommt zu einer Alkoholhepatitis und im weiteren Verlauf zu einer Leberzirrhose. Durch die entzündungsbedingte Zerstörung des Pankreasgewebes kann ein pankreopriver Diabetes entstehen (Longo et al., 2013).

In einer 2016 veröffentlichten Studie wurde nachgewiesen, dass chronischer Alkoholkonsum ursächlich für die Entstehung von Rachen-, Speiseröhren-, Leber-, Dickdarm-, Mastdarm-, Brust- und Kehlkopfkrebs ist (Connor, 2017).

Die schwerwiegendste neurologische Folgeerkrankung ist das Wernicke-Korsakow-Syndrom. Hierbei kommt es zu einer Ophthalmoplegie, Ataxie und Bewusstseins- und Gedächtnisstörung (Longo et al., 2013).

1.3.6 Therapie

Alkoholabhängigkeit ist eine Suchterkrankung. Daher sollte als erstes eine stationäre oder ambulante Entzugsbehandlung erfolgen. Die Begleiterscheinungen des Entzugs werden medikamentös behandelt. Oft werden hierbei Benzodiazepine, Antidepressiva und Neuroleptika eingesetzt, um den unter Umständen lebensbedrohlichen Symptomen entgegenzuwirken. Zudem kommen bereits erfolgreich sogenannte Anti-Craving-Medikamente, wie z.B. Naltrexon oder Acrombosat, zur Rückfallprophylaxe zum Einsatz (Ärzteblatt, 2012). Die psychotherapeutische Behandlung und kognitive Verhaltenstherapie sind nach einer erfolgreichen Entwöhnung wichtiger Bestandteil der Behandlung. Der Patient wird über die Krankheit und die körperlichen und psychischen Auswirkungen aufgeklärt. Die Ursachen der Sucht werden erkannt, und dem Patienten werden Strategien für die tägliche „Rückfallprophylaxe“ nähergebracht. (Tölle et al., 2005)

1.3.7 Prognose

Studien zeigten, dass sich in Bezug auf das Transplantatüberleben Patienten mit einer äthyltoxisch-induzierten Leberzirrhose nicht signifikant von Patienten mit einer anderen Ursache für eine erforderliche Lebertransplantation unterscheiden (Spree, 2000). Der langfristige Erfolg der Therapie hängt im Wesentlichen von der Compliance und der Motivation ab die medizinischen Maßnahmen und Behandlungen einzuhalten und adäquat die Suchtproblematik zu erkennen und zu behandeln. Gerade in den ersten sechs

Monaten des Entzugs ist ein Rückfall am wahrscheinlichsten (Veltrup et al., 1995). 85 % werden nach einem Entzug wieder rückfällig und nur 15 % bleiben langfristig abstinent (Bottlender, 2007). Durch eine Entwöhnungs- und Psychotherapie und eine unterstützende medikamentöse Behandlung können die Erfolgchancen deutlich erhöht werden (Ärzteblatt, 2012).

1.4 Alkoholische Leberzirrhose

1.4.1 Definition

Exzessiver Alkoholkonsum kann verschiedene Erkrankungen, wie die Fettleber, Fettleberhepatitis oder die Leberzirrhose verursachen. Bei fortschreitender Fibrose wird das Lebergewebe zerstört und es bilden sich Regeneratknoten. Es entsteht das für die alkoholtoxische Leberzirrhose typische Bild einer mikronodulären Zirrhose. Durch den fortschreitenden Funktionsverlust der Leber und die Veränderung des Blutflusses manifestieren sich die klinischen Hauptmerkmale der Zirrhose und spiegeln den Schweregrad der Erkrankung wieder. Die wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung einer alkoholbedingten Lebererkrankung sind Menge und Dauer des Alkoholkonsums. Ab welcher Menge und Dauer es zu einer Schädigung der Leber kommt, hängt von der individuell stark variierenden Zusammensetzung der Isoenzyme ab. Bei Frauen entsteht aufgrund des geringeren Körpergewichts, höheren Körperfettanteils und der geringeren Anzahl an Isoenzymen bereits bei niedrigen Alkoholmengen eine alkoholische Hepatopathie. (Grundmann et al., 2010)

1.4.2 Epidemiologie

Über 90 % aller Alkoholiker weisen eine Fettleber auf. Sobald der Alkoholkonsum eingestellt wird, ist die Verfettung nach vier bis sechs Wochen vollständig reversibel. Bei Fortbestehen der Suchterkrankung entwickelt sich bei 10 - 35 % eine Steatohepatitis, und bei 8 - 10 % geht die Erkrankung in eine alkoholische Leberzirrhose über (Millonig, 2011). Die 5-Jahres-Mortalität der Patienten mit einer alkoholinduzierten schweren Lebererkrankung liegt bei 50 - 85 %. Faktoren, die die Prognose verschlechtern, sind fortgesetzter Alkoholkonsum, histopathologische Veränderungen und Laborveränderungen. (Millonig, 2011)

1.4.3 Verlauf

Das Ausmaß der alkoholtoxischen Leberschäden umfasst eine Steatosis hepatis, die alkoholische Hepatitis und die irreversible alkoholtoxische Leberzirrhose. Zentrale Ursache für die Entstehung einer alkoholinduzierten Leberzirrhose sind vor allem Nekrosen der Hepatozyten. Die alkoholtoxische Leberzirrhose ist kleinknotig, die Bindegewebssepten sind typischerweise schmal und meist inkomplett, sodass diese als eine Art „Maschendrahtmuster“ imponieren. Man unterscheidet eine aktive Zirrhose, bei der eine alkoholische Hepatitis fortbesteht von einer inaktiven Zirrhose. (Sinn, 2017)

Die Fettleber ist das erste histologische Bild, das durch exzessiven Alkoholkonsum entsteht. Oft ist die Steatosis hepatis ein Zufallsbefund, und nur durch eine gründliche Alkoholanamnese kann eine alkoholbedingte Fettleber von einer nicht alkoholbedingten Fettleber differenziert werden. Klinisch kann sich eine Hepatomegalie, Druckgefühl im rechten Oberbauch, Übelkeit und ein Ikterus zeigen (Diehl et al., 2003). Bei einer alkoholbedingten Hepatitis kann es zu einer Schädigung der Hepatozyten mit Nekrosen, Infiltrationen und Fibrose in den Dissè-Räumen.

Histologisch werden typischerweise Mallory-Körper nachgewiesen (Sinn, 2017). Hierbei handelt es sich um zytoplasmatische Einschlüsse in den Hepatozyten. Zudem kommt es durch eine über einen längeren Zeitraum andauernde Obstruktion des Ductus choledochus zu einer Cholestase mit periduktulärer Fibrose und Verminderung des Blutflusses (Saile et al., 2007). Daraus resultiert eine Zunahme des Umbaus des Leberparenchyms und Untergang des Gallengangsystems. Das Ausmaß der Zirrhose hat einen erheblichen Einfluss auf die Prognose und somit auch auf den Therapieerfolg (Bläker et al., 2001).

Laborchemisch zeigt sich eine 2- bis 7-fache Erhöhung der Leberenzyme AST und ALT. Der De-Ritis-Quotient (Verhältnis AST zu ALT) liegt über 1. Begleitend zeigt sich eine Hyperbilirubinämie und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase. (Longo et al., 2013) Klinisch findet sich eine große Bandbreite von asymptomatischen Patienten bis hin zu Patienten mit Symptomen wie Fieber, Spider naevi, Ikterus und klinischen Zeichen eines akuten Abdomens. In etwa der Hälfte der Fälle besteht zusätzlich zur alkoholinduzierten Hepatitis bereits eine Leberzirrhose. Bei einer dekompensierten Zirrhose kommt es zu einer Einschränkung der Syntheseleistung der Leber. Eine Hypalbuminämie und eine Koagulopathie deuten auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium hin. Ebenfalls typische Merkmale sind das Auftreten von Aszites, Ödemen, einer portalen Hypertension,

einer hepatischen Enzephalopathie und Varizenblutungen. Bei Männern manifestiert sich häufig klinisch eine Gynäkomastie, Hodenatrophie und eine verminderte Körperbehaarung. Frauen leiden oft unter Zyklusstörungen. (Longo et al., 2013)

1.4.4 Therapie

An erster Stelle steht die absolute Alkoholkarenz. Eine Fettleber heilt nach einer vier - bis sechswöchigen Abstinenz vollständig aus. Besteht bereits eine alkoholinduzierte Hepatitis oder Leberzirrhose müssen allumfassende therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden. Zuallererst sollte eine ausgewogene Ernährung und Lebensstiländerung angestrebt werden. Der Maddrey discriminant function (MDF) ist ein Score, der eine Aussage über die Schwere der Erkrankung trifft. Bei Patienten mit einem Maddrey Discriminant Function von über 32 liegt die 1-Monats-Mortalität bei 20 - 30 % und die 6-Monats-Mortalität steigt auf 30 - 40% (Rana et al., 2017). Der Wert errechnet sich aus dem Gesamtbilirubin im Serum und der Prothrombinzeit multipliziert mit 4,6. Der Einsatz von Corticosteroiden und des Phosphodiesteraseinhibitors Pentoxifyllin zeigten v.a. zur Therapie einer alkoholinduzierten Hepatitis eine signifikante Verbesserung der Mortalität (Rana et al., 2017). Hierbei kommt es zu einer verminderten Expression von Tumor-Nekrose-Faktoren und anderen zytoinflammatorischen Zytokinen.

In anderen Studien konnten positive Resultate durch den Einsatz von Wirkstoffen aus der Gruppe der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha wie z.B. Infliximab erzielt werden. Allerdings kann es zu schwerwiegenden immunvermittelten Nebenwirkungen (immune-related adverse reactions) kommen, so dass der Einsatz nur eingeschränkt möglich ist. (Lopetuso et al., 2018, Zhang et al., 2019;)

Ultima Ratio und die einzige Möglichkeit zur Heilung der Leberzirrhose ist die Lebertransplantation.

1.4.5 Prognose

Die Prognose hängt maßgeblich vom Krankheitsstadium ab. Eine Fettleber ist reversibel und bereitet meist keine größeren Beschwerden. Bei einer Alkoholhepatitis weisen eine Koagulopathie, niedriges Serumalbumin, Anämie, Aszites und ein Nierenversagen auf einen schweren Krankheitsverlauf hin. Varizenblutungen, eine Enzephalopathie und Begleiterkrankungen, wie z.B. Hepatitis B oder C, wirken sich ebenfalls ungünstig auf die

Prognose des Patienten aus. Zur sicheren Einschätzung der Prognose sollte auch nach Möglichkeit eine Leberbiopsie durchgeführt werden (Longo et al., 2013). Außerdem gibt es mehrere Klassifikationen zur Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome. Der Maddrey Discriminant Function und der MELD-Score sind zwei verlässliche prognostische Scoring Systeme für Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung (McCullough et al., 2011) und werden, neben dem Child-Pugh-Score, häufig in der Prognosebestimmung und Therapieplanung eingesetzt.

1.5 Lebertransplantation

Die erste Lebertransplantation wurde von Thomas Starzl am 1. März 1963 in Denver, Colorado durchgeführt. Der Patient verstarb jedoch aufgrund eines großen Blutverlustes während der Operation. 1967 führte Starzl die erste erfolgreiche Transplantation in Pittsburgh, Pennsylvania durch (Starzl et al., 1963). Alfred Gütgemann führte 1969 die erste Lebertransplantation am Universitätsklinikum Bonn durch (Gütgemann et al., 1969). Deutschlandweit gibt es 47 Transplantationszentren. Im Jahr 2015 wurden 891 Lebertransplantationen durchgeführt und 1308 Patienten neu gelistet. (DSO, 2016)

Alternativen zu einem Transplantat einer postmortalen Spende sind die Leberteiltransplantation und die Leberlebendspende. Indikationen sind nicht rückbildungsfähige, die Lebensqualität enorm einschränkende oder lebensbedrohliche Erkrankungen der Leber. Hierunter zählen eine chronische Hepatitis mit postinfektiöser Leberzirrhose, sekundär biliärer Zirrhose, primär sklerosierender Cholangitis, alkoholtoxische Leberzirrhose und ein Leberzellkarzinom. Angeborene bzw. degenerative Ursachen sind z.B. metabolische Lebererkrankungen wie der Morbus Wilson, eine Gallengangatresie und eine zystische Leberdegeneration. Ein akutes Leberversagen durch eine fulminant verlaufende Hepatitis oder eine Intoxikation können weitere Indikationen für eine Transplantation sein. Kontraindikationen sind ein bestehender Alkoholismus oder Drogenkonsum ohne sechsmonatige Karenz, Metastasen oder Malignome außerhalb der Leber, fortgeschrittene renale oder kardiopulmonale Erkrankungen oder eine akute Sepsis und vorhersehbare operative Probleme (Müller, 2015).

Auch eine anhaltend mangelnde Compliance des Patienten kann eine Kontraindikation darstellen. Denn der Patient muss nicht nur während der Listung an regelmäßigen

Untersuchungen und Behandlungen teilnehmen, sondern auch nach erfolgreicher Transplantation lebenslang die Bereitschaft zeigen, an diesen Maßnahmen regelmäßig mitzuwirken (Bundesärztekammer, 2017).

1.5.1 Durchführung

Die Lebertransplantation ist ein Verfahren, bei dem zuerst das Spenderorgan mit anhängender V. cava, A. hepatica, V. portae und Ductus choledochus entnommen wird. Anschließend werden die Gallengänge gespült. Um die Ischämiezeit zu verlängern, wird eine Perfusion mit kalter Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung (HTK-Lösung) durchgeführt. Die Implantation des Organs muss innerhalb der nächsten 12 - 16 Stunden erfolgen. Dabei wird die Spenderleber orthotop transplantiert und durch End-zu-End Anastomosen der V. cava inferior, A. hepatica und V. portae und End-zu-Seit Anastomose des Ductus choledochus mit dem Empfängerkreislauf verbunden. (Müller, 2015)

1.5.2 Nachsorge und Prognose

Die postoperative Überwachung der Transplantatfunktion und eine suffiziente Immunsuppression sind wichtige Faktoren in der Nachsorge der Patienten. Zur immunsuppressiven Therapie wird meist eine Kombination aus dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus und dem Purin-Synthesehemmer Mycophenolat-Mofetil eingesetzt. Zudem muss postoperativ eine Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden. Um bei einer Hepatitis-B-Infektion eine erneute Infektion des Transplantats zu verhindern, wird eine zusätzliche Hepatitis-B-Prophylaxe mit Hyperimmunglobulin und Lamivudin für sechs bis zwölf Monate oder gegebenenfalls lebenslang behandelt. Bei einer akuten Abstoßungsreaktion wird hochdosiert Kortison verabreicht und die Basistherapie intensiviert und ggf. ein weiteres Medikament dazugegeben. (Moini et al., 2015)

Die Überlebensrate hängt maßgeblich von der Grunderkrankung und dem Gesamtzustand ab. Nach Transplantation liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei 83 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 75 % (Adam et al, 2009). Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind eine Anastomoseninsuffizienz, Gerinnungsstörungen, Pfortaderthrombosen, Tumorrezidive, Narbenbrüche, Abstoßungsreaktionen oder eine perioperative Lungenembolie. Außerdem kann es zu einem postoperativen Transplantatversagen kommen, so dass eine Retransplantation notwendig wird. In

einigen Fällen ist das Transplantat zu klein und die Syntheseleistung reicht nicht aus (Müller, 2015). Es kommt zu einem sogenannten Small-for-size-Syndrom. Durch die immunsuppressive Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen, die Entstehung von Infektionen bis hin zur Sepsis oder einer Reaktivierung entzündlicher Darmerkrankungen (Müller, 2015).

1.5.3 Wartelisteführung

Da es einen höheren Bedarf an Organen gibt als letztendlich verfügbar sind, wird eine zentrale Warteliste geführt. Die Entscheidung über die Aufnahme, Führung und Abmeldung von Patienten in die Warteliste wird in einer regelmäßig stattfindenden, interdisziplinären Transplantationskonferenz getroffen. Diese besteht aus den direkt beteiligten operativen und konservativen Disziplinen und einer nicht am Transplantationsverfahren beteiligten Fachabteilung. Hierbei werden für die Entscheidungsfindung Indikation, Kontraindikationen und die Erfolgsaussicht berücksichtigt. Nach Aufnahme in die Warteliste müssen alle relevanten Behandlungen, Ergebnisse und Entscheidungen vom verantwortlichen Arzt dokumentiert und der Transplantationskonferenz mitgeteilt werden. Das Transplantationszentrum leitet alle relevanten Daten an Eurotransplant weiter. Tritt während der Listung eine Kontraindikation auf, muss der Patient als NT (nicht transplantabel) eingestuft werden und wird somit auch nicht mehr bei der Organvermittlung berücksichtigt. Sobald die Kontraindikation nicht mehr besteht, wird der Meldestatus wieder auf transplantabel geändert. Sollten die Mitglieder der Transplantationskonferenz den Patienten nicht mehr als geeigneten Kandidaten für eine Transplantation halten oder der Patient dies selbst wünscht, kann dieser wieder von der Warteliste genommen werden. Eine erneute Listung ist nach Prüfung der Kriterien jederzeit möglich. (Bundesärztekammer, 2017). Bei Patienten mit einer alkoholinduzierten Leberzirrhose muss vor Aufnahme in die Warteliste eine sechsmonatige Alkoholabstinenz eingehalten und das Suchtverhalten sowie die Compliance des Patienten evaluiert werden. Hierbei kann man die Patienten rausfiltern, die die Voraussetzungen für eine Transplantation erfüllen sowie Patienten, die nach monatelanger Abstinenz keine Transplantation mehr benötigen, weil der Erkrankungszustand sich gebessert bzw. stabilisiert hat. Vor und während der Listung erfolgen regelmäßige Untersuchungen. Bei Hinweis auf einen erneuten Alkoholkonsum wird der Status auf „nicht transplantabel“ geändert. Werden die Kriterien zur Listung

wieder erfüllt, wird der Patient wieder mit Status „transplantabel“ gemeldet. (Bundesärztekammer, 2017)

1.5.4 Organvermittlung

Die Allokation von Spenderorganen wird von Eurotransplant durchgeführt. Zu den Mitgliedsstaaten gehören Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien. Es gibt ein gemeinsames Spender-Meldesystem und eine bundeseinheitliche Warteliste.

Die Kriterien für die Allokation von postmortalen Spenderlebern sind medizinische Dringlichkeit und Erfolgsaussicht. Patienten mit akuter lebensbedrohlicher Lebererkrankungen, die ohne Transplantation innerhalb von wenigen Tagen versterben würden, können die höchste Dringlichkeitsstufe mit dem Status „high urgency (HU)“ erhalten. Als Indikationen für einen HU-Status gelten akute Leberversagen, lebensbedrohliche Lebertraumata, toxisches Lebersyndrom, akutes Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach Transplantation und eine akute Dekompensation bei Morbus Wilson oder Budd-Chiari-Syndrom. Innerhalb der HU-Dringlichkeitsstufe wird das Organ nach Wartezeit vermittelt. Kombinierte Lebertransplantationen mit nicht renalen Organen werden ebenfalls bevorzugt behandelt. Ein Maß für die Dringlichkeit ist der MELD-Score. Er gibt Auskunft über die 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Lebertransplantation. Der sogenannte labMELD wird aus den Laborparametern Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombin (INR) errechnet. Für manche Patienten lässt der labMELD keine adäquate Aussage über die Dringlichkeit zu. Diesen Patienten kann ein matchMELD zugewiesen werden, wenn die Voraussetzungen der Richtlinien für eine Ausnahmeregelung erfüllt sind. Der jeweils höchste MELD-Score wird für eine Dringlichkeitsmeldung anerkannt. (Bundesärztekammer, 2017)

Der MELD-Score wird regelmäßig nach folgendem Schema aktualisiert:

Dringlichkeitsstufe HU	Rezertifizierung nach 7 Tagen	Laborwerte nicht älter als 48 h
MELD \geq 25	Rezertifizierung nach 7 Tagen	Laborwerte nicht älter als 48 h
MELD \leq 24, $>$ 18	Rezertifizierung nach 1 Monat	Laborwerte nicht älter als 7 Tage
MELD \leq 18, \geq 11	Rezertifizierung nach 3 Monaten	Laborwerte nicht älter als 14 Tage
MELD \leq 10, $>$ 0	Rezertifizierung nach 12 Monaten	Laborwerte nicht älter als 30 Tage

Abbildung 2 Rezertifizierung MELD-Score (Quelle: Bundesärztekammer, 2017)

1.5.5 Fragestellung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, das Suchtverhalten der Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose im Hinblick auf den Alkoholkonsum bzw. Abstinenzverhalten mit möglichst objektiven Methoden zu bestimmen. Dies geschieht in dieser Studie durch laborchemische Verfahren und psychologische Gutachten. Die Ergebnisse werden mit der Selbstauskunft der Patienten verglichen.

Da es sich beim Alkoholismus um eine Suchterkrankung handelt und verschiedene Faktoren eine Rolle spielen, ist von einer gewissen Rezidivwahrscheinlichkeit auszugehen. Die Überlebensrate nach Transplantation und die Compliance der Patienten können dadurch erheblich beeinträchtigt werden.

Folgende Fragestellungen sind von besonderem Interesse:

- Wie hoch ist die Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose?
- Wie ist das Ergebnis der Patienten bei einem Rezidiv?
- Welche laborchemischen Marker sind zur Detektion von Alkoholkonsum geeignet und können zuverlässige Ergebnisse liefern?
- Welchen Nutzen hat das Alkoholscreening?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel listete 213 erwachsene Patienten zwischen 2011 und 2014 für eine Lebertransplantation bei Eurotransplant. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl die Daten der Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose als auch die Patienten mit nicht alkoholtoxischer Leberzirrhose analysiert.

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation erfolgte nach einer ausführlichen Evaluation und der Berücksichtigung der individuellen Risiken. Es wurden Patienten gelistet, die zum Zeitpunkt der Listung nachweislich mindestens sechs Monate Alkoholabstinenz eingehalten hatten und bei denen durch ein psychologisches Gutachten belegt wurde, dass sie für eine Transplantation geeignet sind. Bei der ausführlichen Evaluierung zum Ausschluss von Kontraindikationen wurden u.a. internistische, gynäkologische, HNO- und zahnärztliche Untersuchungen durchgeführt. Zu den Kontraindikationen zählten u.a. extrahepatische Malignome, schwere kardiale/pulmonale Funktionseinschränkungen, eingeschränkte Compliance, aktiver Alkohol- oder Drogenkonsum und schwere psychische Erkrankungen. Zudem wurde anhand des Bilirubins, Kreatinins und des INR der MELD-Score berechnet und so der Schweregrad der Lebererkrankung festgestellt. Dieser Wert ist vor allem ein Indikator für die Dringlichkeit einer Organtransplantation und somit ein wichtiges Kriterium bei der Listung und Organvergabe.

Unabhängig von ihrer Grundkrankheit wurden bei allen Patienten, die auf der Transplantationsliste geführt wurden, regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Im Rahmen dieser Kontrolluntersuchungen in der Transplantationsambulanz wurden die Patienten zu ihrem Alkoholkonsum und generellen Suchtverhalten befragt sowie körperliche Untersuchungen und apparative Diagnostik durchgeführt. Zudem wurden bei der weiteren Diagnostik u.a. Blutalkoholkonzentration, γ -GT, MCV, CDT und uETG bestimmt.

2.2 Ethikkommission

Die durchgeführte Studie mit Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose sowie Patienten mit Leberversagen anderer Genese wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein nach gründlicher Prüfung der ethischen und rechtlichen Grundlagen genehmigt (AZ.: A D 402/13).

2.3 Daten

2.3.1 MELD-Score

Der MELD-Score ist ein Maß für den Schweregrad der Lebererkrankung und somit auch ein Indikator für die Dringlichkeit einer Transplantation. Die Berechnung basiert auf den Laborwerten Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (INR).

Formel zur Berechnung des MELD-Score:

$$10 \times (0.957 \times \ln(\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0.378 \times \ln(\text{Bilirubin ges. [mg/dl]}) + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.643)$$

Werte, die kleiner als 1,0 sind, werden zwecks Berechnung auf 1,0 gesetzt. Der Serumkreatininwert wird auf 4,0 mg/dl begrenzt und bei Patienten mit einem höheren Kreatininwert wird der Wert auf 4,0 mg/dl abgerundet. Wird bei dem Patienten eine Leberunterstützungstherapie durchgeführt, werden die letzten Bilirubin- und Kreatininwerte vor Beginn der Therapie verwendet. Bei Patienten unter einer Nierenersatztherapie wird der Kreatininwert auf 4,0 mg/dl festgelegt. Der Wert für die INR kann nur verwendet werden, wenn in den letzten 2 Wochen kein Vitamin-K-Antagonist verwendet wurde. Ansonsten muss der letzte Wert vor Beginn der Therapie zur Berechnung herangezogen werden. Bei fehlendem Wert wird die INR auf 1,0 gesetzt. Der errechnete Score wird auf ganze Zahlen gerundet und liegt zwischen 6 und 40. Je höher der Wert liegt, desto wahrscheinlicher ist es für den Patienten, in den nächsten 3 Monaten ohne Transplantation zu versterben (Schmidt, 2007; Bundesärztekammer 2017).

2.3.2 Psychologisches Gutachten

In einem Gutachten wurde von einem Psychiater die Fähigkeit zur Krankheitseinsicht, die zu erwartende Compliance des Patienten und die Rezidivwahrscheinlichkeit bewertet. Dabei wurden die Zeit der Alkoholabstinenz, sowie die Qualität und Quantität des Alkoholkonsums berücksichtigt. Zudem wurden Vorschläge zur suchtherapeutischen Behandlung und weiteren psychologischen Betreuung verfasst.

2.3.3 Laborparameter

Die verwendeten Laborparameter lassen sich in direkte und indirekte Biomarker unterteilen. Die direkten Biomarker entstehen durch Aufnahme oder Metabolismus des Alkohols. Hierzu zählt die Blutalkoholkonzentration (BAK) im Serum. Dabei gelingt der Nachweis nur über wenige Stunden.

Die indirekten Marker messen Veränderungen von Enzymen oder Zellen und somit den Einfluss des Alkohols im Körper. Hierunter fallen CDT, MCV und γ -GT. Diese steigen allerdings erst nach mehrwöchigen bis monatelangen missbräuchlichen Konsum an.

Zwischen diesen beiden Zeitfenstern liegt das uETG, welches als direkter Metabolit im Urin nachgewiesen werden kann. (Høiseth et al., 2007)

2.3.4 Blutalkoholkonzentration

Die Blutalkoholkonzentration (BAK) gibt die Menge von Alkohol im Blut zu einem bestimmten Zeitpunkt an. Der Ethanolwert wird im Serum gemessen und in der Einheit g/l angegeben und ist über einige Stunden nachweisbar. Die Abbaurate liegt bei Erwachsenen im Mittel bei 0,15 g/kg/h. Die BAK wird durch zahlreiche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Anteil an Körperfett und die Zusammensetzung der Isoenzyme der ADH beeinflusst (Singer et al., 2005).

2.3.5 Gamma-Glutamyltransferase

Die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) ist ein membranständiges Enzym, das v.a. in Leber, Niere, Pankreas, Milz und Herz vorkommt. Eine alkoholtoxische Erhöhung kommt in der Regel nur bei chronischem und exzessivem Alkoholabusus vor. Die Bestimmung der γ -GT erfolgt im Serum und ist 2 - 5 Wochen als erhöhter Wert nachweisbar. Die

Grenzen für die Normwerte liegen bei Männern bei < 60 U/L und bei Frauen bei < 40 U/L (Herold, 2012; Singer et al., 2005).

2.3.6 Mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen

Das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen (MCV) beschreibt das durchschnittliche Volumen der Erythrozyten. Eine Erhöhung kann sowohl durch eine Anämie als auch durch chronischen Alkoholabusus bedingt sein. MCV wird im Serum bestimmt und ist 1 - 3 Monate nachweisbar. Die Grenze für den Normwert liegt bei < 92 fl. (Halwachs-Baumann, 2006)

2.3.7 Carbohydrat-Deficient Transferrin

Das Carbohydrat-Deficient Transferrin (CDT) ist eine Variante des Glykoproteins Transferrin, welches für den Eisentransport zuständig ist. Bei dieser Isoform fehlen eine oder mehrere Sialinsäuren. Unter chronischem Alkoholmissbrauch und einem Konsum von 50 - 80 g Alkohol/ Tag kommt es zu einem erhöhten Vorkommen dieser Transferrin-Isoform. CDT wird im Serum gemessen und ist ungefähr 2 Wochen als erhöht nachweisbar. Die Normwerte liegen bei Männern bei < 20 U/L und bei Frauen bei < 26 U/L. (Arndt und Hackler, 1999)

2.3.8 Ethylglucuronid

In der Leber wird Alkohol durch die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd (90 - 95 %) oxidiert und ein geringer Teil (< 0,1 %) durch Konjugation mit Glucuronsäure, welche mit Hilfe des Enzyms UDP-Glucuronyltransferase gebildet wird, zu Ethylglucuronid (ETG) verstoffwechselt (de Leon, 2003). Somit ist Ethylglucuronid ein direkter Metabolit des Ethanols und ein sehr spezifischer Marker. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Niere. ETG wird stark aufkonzentriert, so dass im Gegensatz zur Alkoholkonzentration höhere Werte erreicht werden. Ethylglucuronid wurde mittels Flüssigchromatographie - Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) im Urin bestimmt. Die Nachweisbarkeit des Markers liegt bei 1 - 3 Tagen im Urin und 1 Tag im Serum (Wurst et al., 2000). Bei einem Alkoholkonsum von mindestens 10 g Alkohol über einen Zeitraum von mehreren Wochen lässt sich ETG auch noch nach Jahren in Haarproben nachweisen (Andresen-Streichert et al., 2015).

2.3.9 Statistische Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv. Die Blutproben wurden im Zentrallabor des UKSH, Campus Kiel, ausgewertet. Mit Hilfe der Computerdatenbank "ORBIS" wurden die Patientendaten gesammelt und die Informationen in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel übertragen. Das Programm wurde ebenfalls zur Auswertung und Erstellung der graphischen Darstellung verwendet.

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse wurde der Mittelwert, der Median, Minimum und Maximum bestimmt und Häufigkeitsverteilungen und Prozentwertberechnungen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mittels Balken- und Kreisdiagramm, Tabellen und eines Baumdiagrammes graphisch veranschaulicht.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv setze sich aus 213 Patienten zusammen. In der Gruppe der Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose waren 57 Männer und 26 Frauen. In der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose anderer Genese waren 78 Männer und 52 Frauen.

Geschlechterverteilung			
	ohne ALD	ALD	alle
Männer	78	57	135
Frauen	52	26	78

Tabelle 1 Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs bei alkoholinduzierter Leberzirrhose und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose.

3.2 Altersverteilung

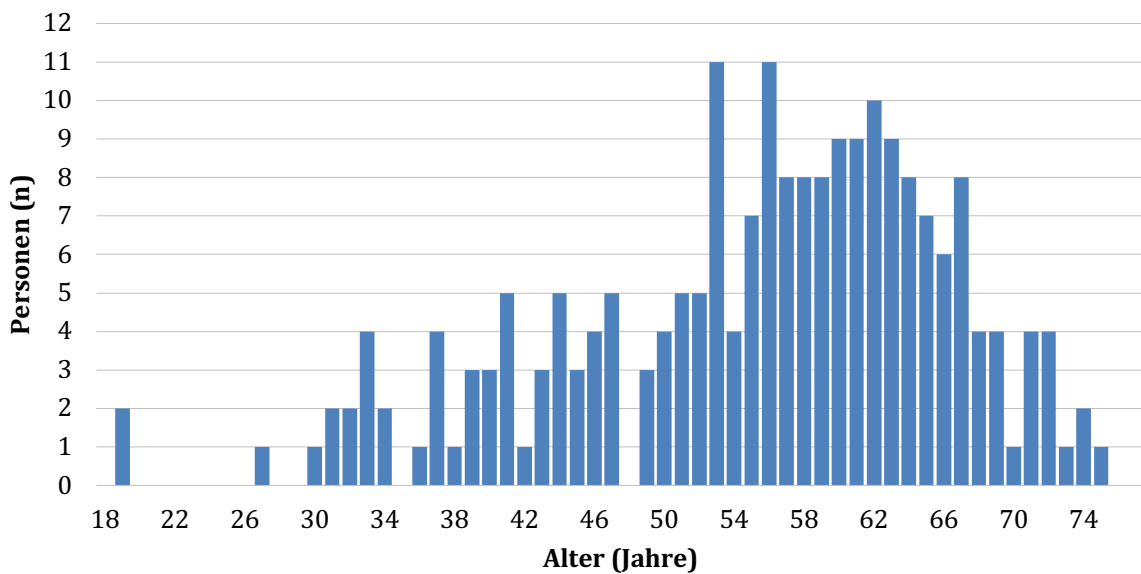


Abbildung 3 Altersverteilung der 213 Wartelistenpatienten

Das mittlere Patientenalter lag bei 55 Jahren. Der Altersmedian war bei 57 Jahren. Der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Listung war 19 Jahre und der älteste Patient 75 Jahre alt.

3.3 Diagnosen

In der Studie wurden Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose mit Patienten verglichen, die eine Leberzirrhose oder eine Lebererkrankung anderer Ursache hatten. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der häufigsten Diagnosen nach ICD-10. 83 Patienten (39 %) des gesamten Kollektivs hatten eine alkoholische Leberzirrhose als Ursache. 28 Patienten (13 %) hatten eine nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber. Bei 38 Patienten (18 %) wurde aufgrund einer chronischen Virushepatitis die Indikation zur Lebertransplantation gestellt, wobei 19 Patienten eine Hepatitis C und die Übrigen eine Hepatitis B oder B/D-Koinfektion hatten. Weitere 17 Patienten (8 %) hatten eine Cholangitis (z.B. primär sklerosierende Cholangitis) und 5 Patienten (2 %) eine Autoimmune Hepatitis. Die restlichen 43 Patienten (21 %) hatten als Hauptdiagnosen unter anderem ein Leberzellkarzinom, Lebermetastasen, angeborene Fehlbildungen der Gallenwege oder der Leber (z.B. zystische Leberkrankheit), Leberfibrose unbekannter Genese, Leberabszess, Pfortaderthrombose, Leberdegeneration oder eine toxische Leberkrankheit.

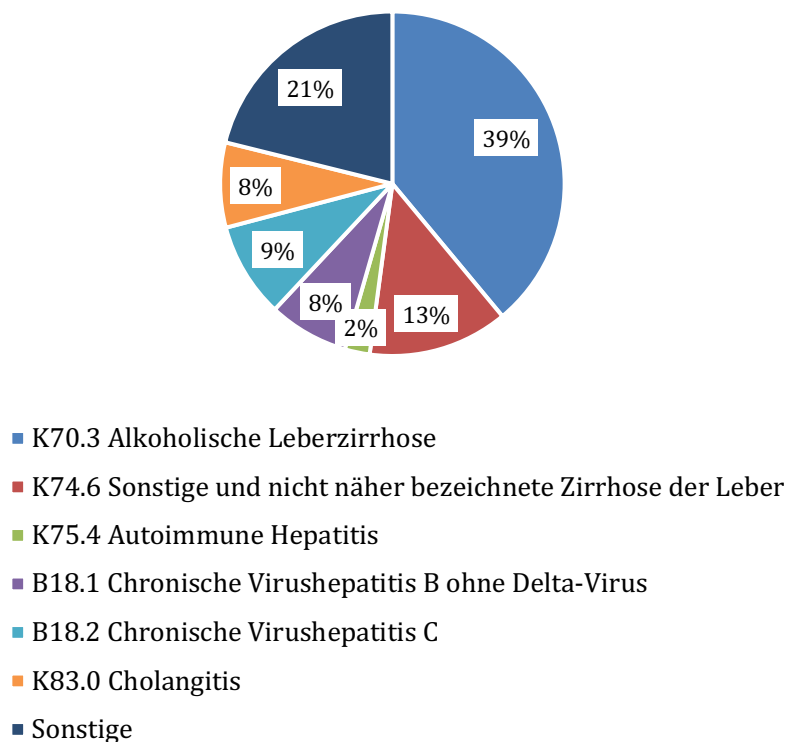


Abbildung 4 Prozentuale Verteilung der häufigsten Diagnosen nach ICD-10 bei Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation

Liste der häufigsten Diagnosen nach ICD-10:

K70.3	Alkoholische Leberzirrhose
K74.6	Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber
K75.4	Autoimmune Hepatitis
B18.1	Chronische Virushepatitis B ohne Delta-Virus
B18.2	Chronische Virushepatitis C
K83.0	Cholangitis

Sonstige Diagnosen nach ICD-10:

C22.0	Leberzellkarzinom
C49.4	Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe des Abdomens
C78.7	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
E88.0	Störungen des Plasmaprotein-Stoffwechsels, anderenorts nicht klassifiziert
I81	Pfortaderthrombose
I82.0	Budd-Chiari-Syndrom
K70.9	Alkoholische Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet
K71.1	Toxische Leberkrankheit mit Lebernekrose
K71.7	Toxische Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber
K71.9	Toxische Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet
K72.0	Akutes und subakutes Leberversagen
B19.9	Nicht näher bezeichnete Virushepatitis ohne hepatisches Koma
K71.2	Toxische Leberkrankheit mit akuter Hepatitis
K73.9	Chronische Hepatitis, nicht näher bezeichnet
K74.0	Leberfibrose
K74.3	Primäre biliäre Zirrhose
K74.4	Sekundäre biliäre Zirrhose
B18.0	Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus
B18.8	Sonstige chronische Virushepatitis
K75.0	Leberabszess
K75.8	Sonstige näher bezeichnete entzündliche Leberkrankheiten
K76.0	Fettleber [fettige Degeneration], anderenorts nicht klassifiziert
K76.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Leber
K76.9	Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet
Q44.6	Zystische Leberkrankheit [Zystenleber]

Tabelle 2 Diagnosen nach ICD-10 (Quelle: WHO, 2019)

3.4 MELD-Score

Es wurde zum einen der niedrigste (MELD min) als auch der höchste (MELD max) vergebene MELD-Score eines Patienten in den Jahren 2011 - 2014 in der Studie erfasst. Das Minimum aller Werte des MELD min liegt bei 6 und das Maximum bei 40. 50 % der Werte lagen bei einem MELD zwischen 7 und 13 Punkten und der Mittelwert bei 11 Punkten. Beim MELD max lag die Hälfte aller Werte zwischen 10 und 22 Punkten mit einem Mittelwert von 17 Punkten.

3.5 Selbstauskunft

Bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten zu ihrem Abstinenzverhalten befragt, und kein einziger Patient gab an, in den letzten Wochen Alkohol konsumiert zu haben.

3.6 Blutalkoholkonzentration

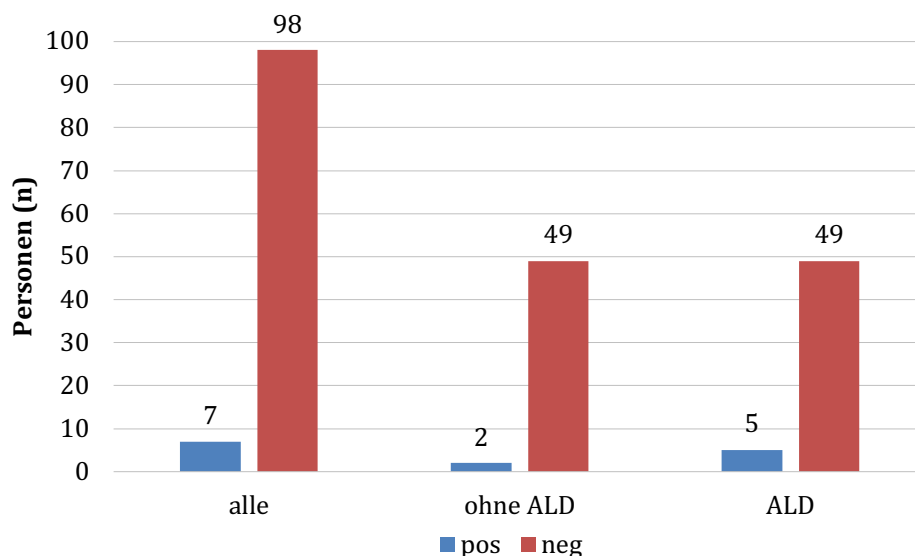


Abbildung 5 Blutalkoholkonzentration des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose

Bei Personen mit einem alkoholtoxischen Leberschaden (ALD) war der Wert bei 49 Patienten (91 %) negativ und bei 5 Patienten (9 %) positiv. Bei Personen ohne alkoholtoxische Leberkrankheit (non ALD) war die Blutalkoholkonzentration bei 49 Patienten (96 %) negativ und bei 2 Patienten (4 %) positiv. Zählt man beide

Untersuchungsgruppen zusammen (all) war die BAK bei insgesamt 98 Personen (93 %) negativ und bei 7 (7 %) positiv.

3.7 γ -GT

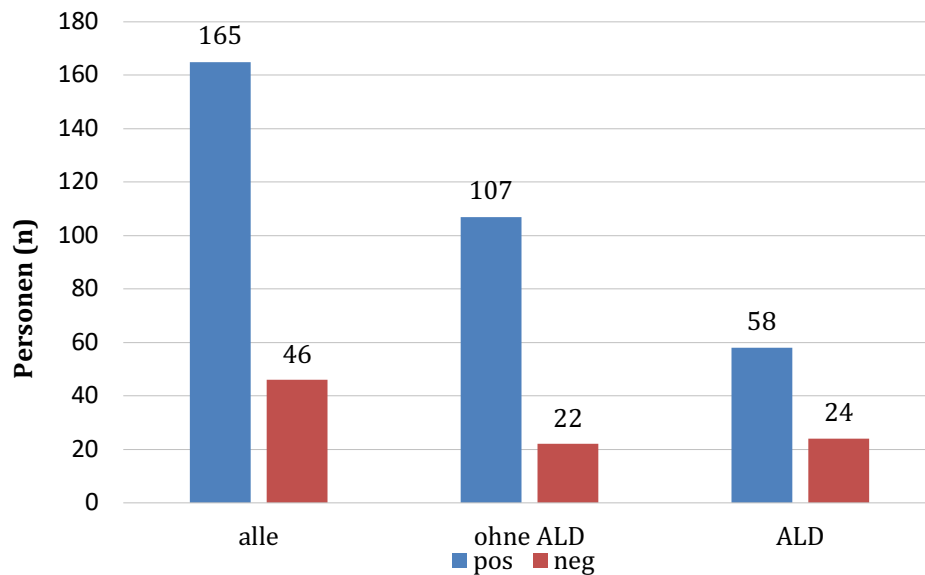


Abbildung 6 γ -GT des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose

Bei Patienten mit einem alkoholtoxischen Leberschaden war die γ -GT bei 58 Patienten (71 %) erhöht und bei 24 Patienten (29 %) normwertig. Der Wert war bei 107 Patienten (83 %) ohne alkoholische Leberkrankheit über dem Cut-off Wert von 60 bei Männern und von 40 bei Frauen und bei 22 Patienten (17 %) lag er im Normbereich. Insgesamt war die labordiagnostische Untersuchung der γ -GT bei 165 Patienten (78 %) positiv und bei 45 (22 %) negativ.

3.8 MCV

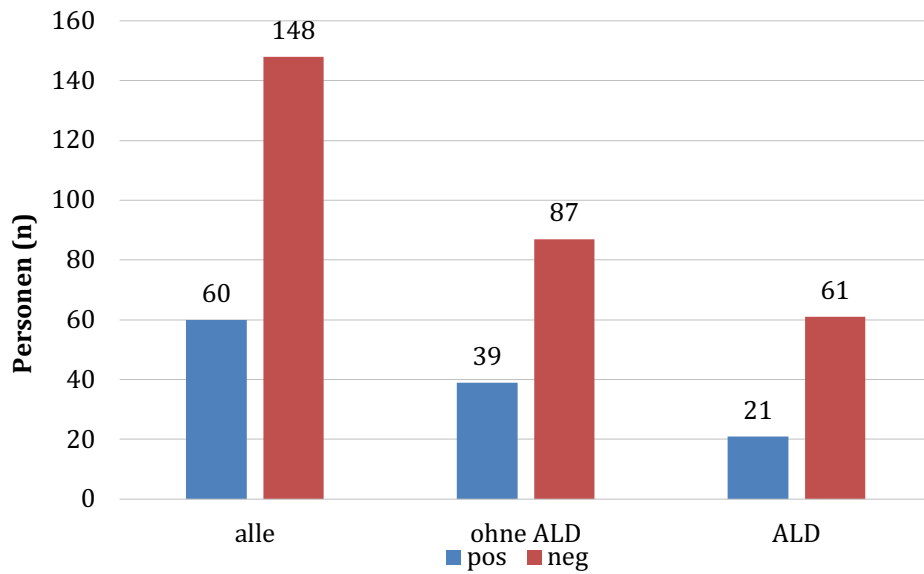


Abbildung 7 MCV des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose

Der MCV Wert war bei 21 Patienten (26 %) mit alkoholtoxischer Leberkrankheit über dem Cut-off Wert und bei 61 Personen (74 %) war der Parameter unauffällig. Bei 39 Personen (31 %) ohne alkoholtoxischen Leberschaden war der Wert oberhalb des Normwertes von 92 fl und bei 87 Personen (69 %) im normalen Referenzbereich. Somit zeigte sich bei insgesamt 60 Patienten (29 %) ein pathologisch erhöhter Wert und bei 148 (71 %) ein normwertiges MCV.

3.9 CDT

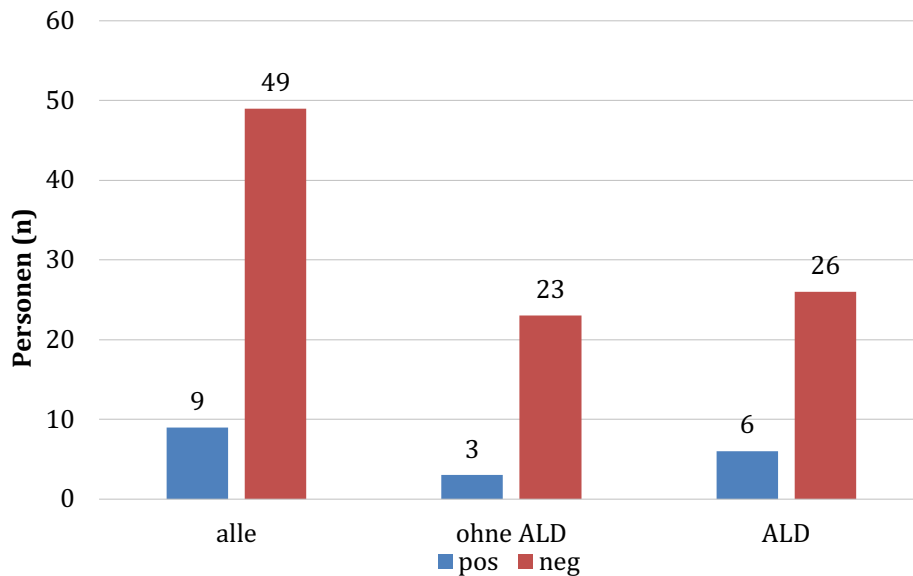


Abbildung 8 CDT des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose

CDT war bei 6 Patienten (19 %) mit äthyltoxisch-induzierter Leberzirrhose über dem Cut-off Wert von 20 U/L bei Männern und über 26 U/L bei Frauen. Bei 26 Patienten (81 %) war der Wert nicht erhöht. Bei Patienten mit anderer Ursache für das Leberversagen war CDT bei 3 Personen (12 %) erhöht und bei 23 (88 %) im Normbereich. In beiden Gruppen zusammengenommen zeigte sich bei 9 Patienten (16 %) ein pathologisch erhöhter Wert, und bei 49 (84 %) war der Parameter normwertig.

3.10 uETG

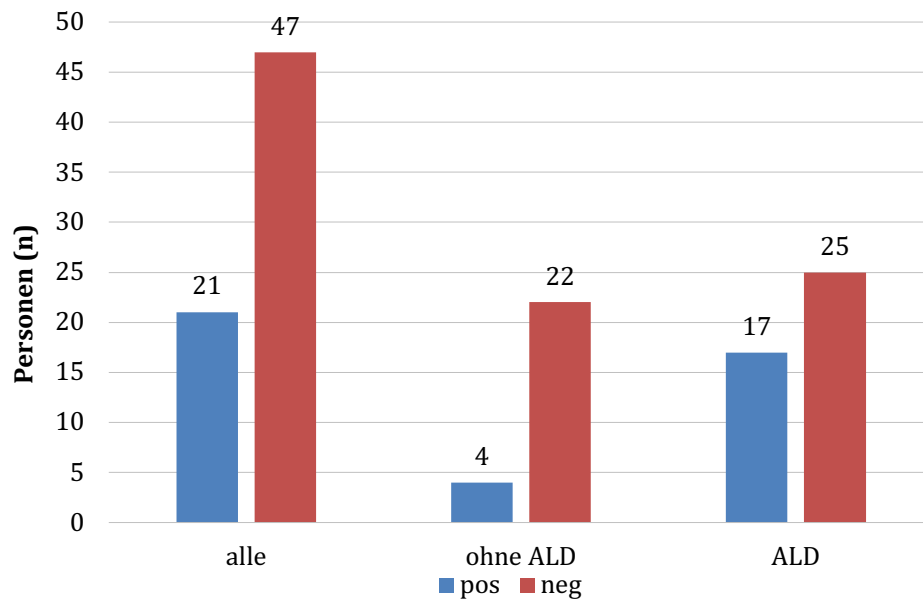


Abbildung 9 uETG des gesamten Patientenkollektivs sowie bei alkoholinduzierter und nicht alkoholinduzierter Leberzirrhose

Bei den Patienten mit äthyltoxisch-induzierter Leberzirrhose war ETG im Urin bei 17 Personen (40 %) nachweisbar und bei 25 (60 %) war der Test negativ. In der anderen Gruppe mit den Patienten mit anderer Genese für das Leberversagen war der Marker bei 4 Patienten (15 %) nachweisbar und bei 22 (85 %) konnte man kein ETG nachweisen. Der Test war bei insgesamt 21 Personen (31 %) positiv und bei 47 (69 %) negativ.

3.11 Vergleich der Marker uETG, CDT und Blutalkoholwert

Marker	getestet	pos	Anteil pos. Pat.
BAK	105	7	6,3 %
uETG	68	21	23,6 %
CDT	58	6	9,4 %
BAK neg., CDT und/oder uETG pos	67	14	17,3 %

Tabelle 3 Vergleich der Marker zum Alkoholnachweis

In Tabelle 3 wird der Anteil der Patienten dargestellt, die durch den jeweiligen Marker positiv auf Alkohol getestet wurden. Bei insgesamt 105 Patienten wurde die Blutalkoholkonzentration (BAK) bestimmt und bei 7 Patienten (6,3 %) war der Test positiv. Bei 68 Patienten hat man das uETG bestimmt, und bei 21 getesteten Personen (23,6 %) kam es zu einem positiven Testergebnis. CDT war bei 6 (9,4 %) von 58 getesteten Patienten über dem Cut-off Wert. In der Gruppe der 67 Patienten, bei denen die BAK negativ war und jeweils mindestens ein weiterer Marker bestimmt wurde, konnte durch ein positives uETG oder/und CDT bei 14 Personen (17,3 %) Alkohol nachgewiesen werden. Insgesamt wurden 21 Patienten (23,6 %) auf einen der drei Marker (uETG, CDT, BAK) positiv getestet.

3.12 Verlauf der Patienten

Zwischen 2011 und 2014 wurden 213 Patienten gelistet. Davon wurden 17 schon einmal zuvor lebertransplantiert. 32 hatten in diesem Zeitraum ein Transplantat erhalten und 52 wurden nicht transplantiert. Zwei Patienten mit einer äthyltoxisch-induzierten Leberzirrhose wurden nach dem Nachweis von Alkoholkonsum von der Transplantationsliste heruntergenommen. Einer der beiden Patienten wurde nach einer erneuten Reevaluation und Alkoholabstinenz von sechs Monaten wieder gelistet und zu einem späteren Zeitpunkt transplantiert.

3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

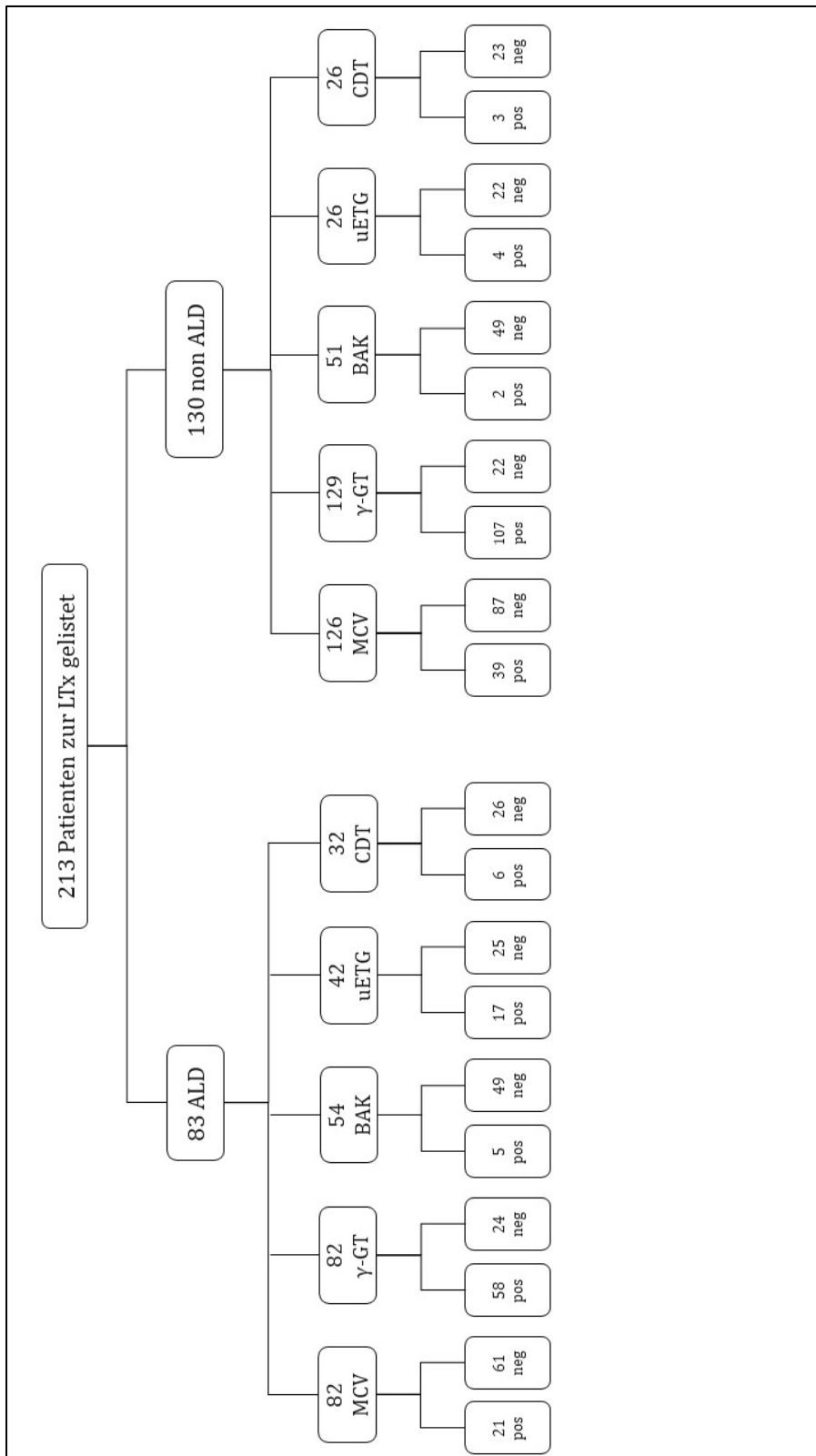


Abbildung 10 Zusammenfassung der Ergebnisse der Alkoholmarkerkontrollen bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung und nicht alkoholischer Lebererkrankung

In der Personengruppe der 83 Patienten mit einer äthyltoxisch-induzierten Leberzirrhose wurde bei 54 Personen die BAK bestimmt und bei 5 Patienten (9 %) kam es zu einem positiven Ergebnis. Bei den 32 der 54 getesteten Personen mit einer ALD wurde zusätzlich das CDT bestimmt, welches in 6 Fällen (19 %) positiv ausfiel. Bei 42 Patienten wurde ETG als zusätzlicher Marker bestimmt, und dieser zeigte in 17 Fällen ein positives Ergebnis. Zusammenfassend wurden 64 (77 %) der ALD-Patienten getestet und 21 (35 %) waren für mindestens einen der drei Alkoholmarker positiv.

Bei den 130 gelisteten Patienten mit einer nicht alkoholinduzierten Leberzirrhose wurde bei 51 die BAK, bei 26 uETG und 26 CDT bestimmt. Hier zeigte sich bei 7 (11%) von 63 getesteten Personen ein positiver Test für mindestens einen Marker.

4 Diskussion

4.1 Erfolgsaussichten einer Lebertransplantation bei Patienten mit alkoholinduzierten Leberzirrhose

Die alkoholinduzierte Leberzirrhose ist die zweithäufigste Indikation für eine Lebertransplantation. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten liegen in Europa bei 84 %, 78 % und 73 % (Burra et al., 2010). Das Langzeitüberleben ist insgesamt sogar besser als bei Patienten mit einem durch ein HCC oder ein HCV verursachten Leberschaden (Schmeding et al., 2011). Erneuter schädlicher Alkoholkonsum kann einen negativen Einfluss auf die Ergebnisse der Patienten haben und sollte daher früh detektiert und therapiert werden (Lucey, 2011; Faure et al., 2012).

In einer Studie von Schmeding et al. aus dem Jahre 2011 zeigte sich im 5-Jahres-Überleben kein signifikanter Unterschied. Erst in der 10-Jahres-Überlebensrate zeigten abstinenten Patienten mit einer Überlebensrate von 82 % bessere Ergebnisse gegenüber den nicht abstinenten Patienten mit einer Überlebensrate von 68 %.

In einer weiteren Studie fand man heraus, dass das Langzeitüberleben bei den nicht Abstinenten vor allem durch das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und Krebserkrankungen wie z.B. einem Bronchialkarzinom deutlich abnimmt. Ein Grund dafür scheint erhöhter Tabakkonsum und ein generell ungesunder Lebensstil zu sein. Denn nahezu 40 % der ALD-Patienten gaben an, neben Alkohol auch regelmäßig Nikotin zu konsumieren (Iruzubieta et al., 2013).

Des Weiteren fand man heraus, dass ein permanenter Alkoholrückfall zu einem vermehrten Auftreten einer Steatosis, Steatohepatitis oder gar Fibrose im Transplantatorgan und insgesamt zu einem schlechteren Langzeitüberleben führte (Kodali et al., 2018).

4.2 Organknappheit

Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Therapie der Leberzirrhose. Zurzeit stehen 15.000 Patienten auf der Warteliste von Eurotransplant (Eurotransplant, 2017). Die Wartezeit auf eine Spenderleber beträgt durchschnittlich sechs bis vierundzwanzig Monate (BGV, 2017). Jedes Jahr werden deutschlandweit knapp 1000 Lebertransplantationen durchgeführt. Es versterben täglich 3 Patienten auf der zentralen

Warteliste, da kein passendes Spenderorgan verfügbar war. Nach den Paragraphen 3 und 4 des Transplantationsgesetzes dürfen nur mit der direkten Einwilligung des Spenders oder der Zustimmung naher Angehöriger Organe oder Gewebe entnommen werden. Diese erweiterte Zustimmungslösung ist einer der Gründe, warum in Deutschland mit nur 13 Spendern pro 1 Million Einwohner/Jahr ein niedriges Spenderaufkommen herrscht. In anderen Ländern der europäischen Union mit deutlich höherem Spenderaufkommen, wie z.B. Österreich, gilt dagegen das Widerspruchsrecht. Es muss zu Lebzeiten eine Organentnahme abgelehnt werden. Ist dies nicht geschehen, dürfen Organe zur Transplantation entnommen werden. In einer Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung aus dem Jahr 2010 wären 74 % der Befragten mit einer Organspende einverstanden. Allerdings gab rund die Hälfte der Befragten an, sich nicht genügend über das Thema Organspende aufgeklärt zu fühlen. Lediglich 25 % besaßen tatsächlich einen Organspendeausweis. Es besteht offensichtlich enormer Aufklärungsbedarf. (Nagel et al., 2011)

Die Steigerung der Organspendebereitschaft in der Bevölkerung bzw. die Erhöhung der Spenderzahl durch z.B. Einführung einer Widerspruchsregelung sind die großen Herausforderungen der Zukunft (Zachoval et al., 2011).

Der Mangel an Spenderorganen ist ein großes Problem in der Transplantationsmedizin. Trotz immer besserer Verfahren und ständiger Weiterentwicklung auf diesem Gebiet kann vielen Patienten ohne passendes Spenderorgan nicht geholfen werden. Daher ist die Selektion der geeigneten Patienten besonders wichtig. Hierzu werden verschiedene Scores wie der MELD- oder Child-Pugh-Score verwendet. Allerdings kann man so nur die Schwere der Erkrankung und die Dringlichkeit einer Transplantation einstufen. Über die Überlebensrate nach Transplantation und die Compliance lässt sich keine Aussage treffen. Diese beiden Faktoren sind jedoch entscheidend für die Leistung, erfolgreiche Transplantation und das Transplantatüberleben bei Patienten mit einer äthyltoxisch-induzierten Leberzirrhose. In unserer Studie wurde im Rahmen der Evaluation ein psychologisches Gutachten angefertigt, um die Compliance und die Rezidivwahrscheinlichkeit genauer abschätzen zu können. Zusammen mit den Ergebnissen der klinischen Diagnostik und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen konnte eine Selektion der geeigneten Patienten erfolgen.

4.3 Rezidivrate

Die Alkoholkrankheit ist eine Suchterkrankung, bei der es durch schädlichen Alkoholkonsum im Langzeitverlauf zu einer Leberzirrhose kommt. Daher müssen Patienten sowohl vor als auch nach erfolgter Lebertransplantation intensiv medizinisch und psychologisch betreut werden. In den meisten Zentren muss vor einer Listung eine sechsmonatige Alkoholabstinenz eingehalten werden. Ein aktiver Alkoholkonsum stellt eine Kontraindikation dar. Die Organvermittlung erfolgt nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation sollte nach Möglichkeit > 50 % liegen (Zachoval et al, 2011).

Die Alkoholrückfallquote nach Lebertransplantation liegt laut einiger Studien zwischen 20 - 29 %. Dabei handelt es sich in 10 - 16 % der Fälle um gesundheitsschädlichen Alkoholmissbrauch. Risikofaktoren für ein Rezidiv waren eine kurze Karenzzeit vor Transplantation, psychische Komorbidität, weibliches Geschlecht, erhöhter persönlicher Stress und Alter unter 50 Jahren. In diesen Studien zeigte sich, dass eine Karenzzeit von mindestens sechs Monaten die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Alkoholkonsums senkt. (Karim et al., 2010; Deruytter et al., 2013; Egawa et al., 2014b)

In unserer Studie zeigten sich nach einer Evaluation im interdisziplinären Team, psychologischer Begutachtung und sechsmonatiger Karenzzeit bei ca. einem Drittel der wegen alkoholischer Zirrhose gelisteten Patienten ein positiver Alkohol-Biomarker-Test. In einer Studie aus Japan stellte man fest, dass der Großteil der Patienten, die rückfällig werden, innerhalb der ersten 18 Monate nach Transplantation einen Rückfall erleidet. Daher sollte man darüber nachdenken, ob es sinnvoll ist, die Abstinenzzeit unter Berücksichtigung der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag vor einer Transplantation auf 18 Monate zu verlängern (Egawa et al., 2014b).

Ferner zeigte sich in einer weiteren Studie, dass Patienten von einem psychologischen Follow-up deutlich profitieren können (Egawa et al., 2014a). In der Nachsorge kann den Patienten und deren Angehörigen geholfen werden, im täglichen Leben mit der Sucht umzugehen und mögliche Trigger-Faktoren zu vermeiden. Außerdem kann bei einem erneuten Konsum sofort klinisch, aber auch psychologisch gestützt interveniert werden, damit es zu keinem erneuten schädlichen Alkoholkonsum kommt.

Daher ist eine intensive psychologische Nachbetreuung, ggf. zusätzlich im Rahmen von Selbsthilfegruppen, eine notwendige Ergänzung in der Betreuung der Patienten. Aktuell

wird der Fokus auf das Screening und die Auswahl der Patienten gelegt, indem man ein gutes Screening-Verfahren etabliert hat. Hierbei wird allerdings die Nachbetreuung vernachlässigt, die für ein langfristig positives Ergebnis gleichermaßen wichtig ist.

4.4 Laborparameter

MCV, CDT, De-Ritis-Quotient sowie die γ -GT sind günstige, leicht verfügbare Marker um auf einen schädlichen Alkoholkonsum hinzuweisen. Allerdings führt ein regelmäßiger moderater Konsum oder seltener exzessiver Konsum von Alkohol zu keinem Anstieg. Der Abfall der Marker auf einen Normalwert dauert mehrere Wochen. Daher sind diese Laborparameter nicht für die kurzfristige Kontrolle der Alkoholabstinenz geeignet. (Andresen-Streichert et al., 2018)

Bislang war die Methode der Wahl die Bestimmung eines direkten Biomarkers, des Ethanolwertes im Blut. Ethylglucuronid im Urin ist ein leicht zu bestimmender Alkoholmarker, der ebenfalls ein direktes Alkoholabbauprodukt ist. Mit einer Zeitspanne von ca. 3 - 5 Tagen ist er deutlich länger nachweisbar als die Blutalkoholkonzentration. Zudem besitzt er eine hohe Spezifität (68 %) und Sensitivität (84 %) (Staufer, 2011). In unserer Studie haben wir keinen Cut-off-Wert verwendet.

Bei 105 Patienten, bei denen der Ethanolwert im Serum bestimmt wurde, wurden nur 6,3 % positiv getestet. Die Ergänzung des Screenings durch die Marker CDT und uETG zeigte eine Steigerung der Detektionsrate auf 9,4 % beim CDT und auf 23,6 % beim uETG. Hierbei ist zu erwähnen, dass beide Marker mittel- und langfristigen Alkoholkonsum anzeigen. Für den kurzfristigen Konsum (wenige Stunden) ist die Bestimmung des Ethanolwertes im Blut weiterhin Screening-Tool der Wahl.

Es haben einige Studien gezeigt, dass ein Grenzwert von 0,1 mg/l sinnvoll und ausreichend ist, um eine große Menge Alkohol im Urin bis zu 5 Tage und eine geringe Menge bis zu 2 Tage (McDonnell et al., 2015) nachzuweisen. So kann die Zahl falsch positiver Werte deutlich verringert werden. Denn auch Verzehr alkoholhaltiger Gerichte oder Verwendung einer Mundspüllösung könnten ohne festgelegten Grenzwert zu einem positiven Ergebnis führen.

Die Bestimmung von ETG im Haar kann ebenfalls eine sinnvolle Ergänzung im Alkoholscreening sein. Der Marker hat eine Nachweisbarkeit von mehreren Monaten und eine Spezifität von 97 % sowie Sensitivität von 85 % (Sterneck et al., 2014). Laut einer

Studie von Andresen-Streichert et al. aus dem Jahr 2015 konnte mit der zusätzlichen Bestimmung von hETG die Detektionsrate von 7 % auf 17 % gesteigert werden. Insbesondere Alkoholkonsum, der mehr als drei Monate zurücklag, konnte so detektiert werden. Es zeigten sich positive Testergebnisse, obwohl alle anderen getesteten Marker negativ waren (Andresen-Streichert et. al, 2015).

Jedoch kann eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion ein Störfaktor bei der Bestimmung des Wertes im Urin und in den Haaren sein (Staufer et al, 2014).

CDT ist als möglicher Langzeitmarker geeignet, da es starken Alkoholkonsum von 50 - 80 g über einen Zeitraum von 2 Wochen nachweisen kann (Stibler, 1991). Allerdings unterliegt dieser starken Schwankungen und hat multiple Störfaktoren, wie z.B. eine bestehende Leberzirrhose, Atemwegkrankungen, weibliches Geschlecht oder Übergewicht (Fagan et al., 2014). Außerdem liegt die Sensitivität mit 46 - 73 % und die Spezifität mit unter 70 % (Salaspuro, 1999) deutlich unterhalb des ETG.

Die indirekten Biomarker MCV und γ -GT sind aufgrund ihrer niedrigen Spezifität und Sensitivität in der Detektion von Alkohol als alleinige Marker ungeeignet (Helander, 2003). Zudem kann eine Erhöhung unterschiedliche Gründe wie z.B. ein Vitamin-B-12-Mangel oder eine akute/chronische Lebererkrankung haben (Longo et al., 2013).

4.5 Richtlinie

Trotz teilweise unterschiedlicher Meinungen über den Nutzen der 6-Monats-Regel bezüglich der Alkoholabstinenz vor Listung hat die Bundesärztekammer die Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation zum 30.06.2015 geändert.

Laut der neusten Fassung soll die Aufnahme in die Warteliste erst nach sechsmonatiger Alkoholabstinenz erfolgen. Zur Beurteilung des Alkoholkonsums wird die regelmäßige Abnahme von ETG im Urin sowie in einigen Fällen zusätzlich auch die Bestimmung von ETG im Haar und CDT aus dem Serum empfohlen. Diese Marker wiesen auch in unserer Studie die höchste Sensitivität auf.

Zudem sollte ein psychologisches Gutachten vorliegen, das die ausreichende Compliance des Patienten bescheinigt und Vorschläge zur suchtttherapeutischen Behandlung beinhaltet. Während der Listung sollen weiterhin in 3-Monats-Abständen Laborkontrollen erfolgen. Von dieser Regelung darf nur in begründeten Ausnahmefällen abgewichen werden. (Bundesärztekammer, 2017)

4.6 Ausblick

Phosphatidylethanol (PEth) ist ein vielversprechender neuer Marker, der durch Phospholipase D in Verbindung mit Ethanol aus Phosphatidylcholin entsteht (Schröck et al., 2018). Phosphatidylcholin ist ein Bestandteil der Zellmembran. Die Spezifität der Marker PEth, uETG, hETG und CDT liegt bei mindestens 92 %. PEth ist jedoch in Bezug auf die Sensitivität den übrigen Markern überlegen. PEth allein zeigte in einer 2017 veröffentlichten Studie eine Sensitivität von 100 %, wohingegen uETG, hETG und CDT zusammen auf eine Sensitivität von 73 % kamen (Andresen-Streichert et al., 2017).

Phosphatidylethanol ist bis zu drei Wochen im Blut nachweisbar. Zudem korreliert die Konzentration mit der Alkoholmenge, die man zu sich genommen hat.

Ullwelling und Smith empfehlen in ihrem Artikel aus dem Jahre 2018 daher, man solle Richtwerte festlegen, um den Konsum in drei Kategorien von geringer Konsum über moderater bis starker Alkoholkonsum einteilen zu können.

5 Zusammenfassung

Jährlich sterben etwa 3,3 Millionen Menschen weltweit an den Folgen schädlichen Alkoholkonsums. In Deutschland sterben jedes Jahr 74.000 Menschen durch missbräuchlichen Alkoholkonsum bzw. dessen gesundheitsschädliche Folgen. Zudem kommen für die Betroffenen erhebliche ökonomische und soziale Konsequenzen hinzu.

Seit 1968 ist die Alkoholkrankheit als Krankheit anerkannt, und die Erkrankten haben daher einen Anspruch auf ausreichende Behandlung einschließlich der Sekundärprävention. Die schwerwiegendste Folge dieser Erkrankung ist eine Leberzirrhose. Hier besteht der einzige kurative Therapieansatz in der Organtransplantation. Allerdings besteht ein höherer Bedarf an Spenderorganen als letztendlich auf der zentralen Vergabeliste von Eurotransplant zur Verfügung stehen. Daher ist eine sorgfältige Auswahl der Empfänger enorm wichtig.

In einigen Studien wurde gezeigt, dass neben einer intensiven interdisziplinären Betreuung, eine sechsmonatige Alkoholabstinenz bei äthyltoxisch-induzierter Leberzirrhose für die bessere Abschätzung der Prognose des Patienten vor und nach Transplantation sehr hilfreich sein kann.

Zum Screening der Alkoholabstinenz wurden in dieser Studie neben der Selbstauskunft mehrere Labormarker als Screening-Tool verwendet. Die Indikationsstellung erfolgte nach gründlicher Evaluation in einem interdisziplinären Gremium. Zu den Kriterien zur Aufnahme auf die Warteliste für eine Lebertransplantation gehörten u.a. eine sechsmonatige Alkoholabstinenz, der MELD-Score sowie ein positives psychologisches Gutachten. Kontraindikationen waren z.B. aktiver Drogen- oder Alkoholkonsum, extrahepatische Malignome oder eine unzureichende Compliance.

Unabhängig von der Grunderkrankung wurde bei einem Großteil der 213 gelisteten Patienten in den Jahren 2011 - 2014 eine laborchemische Diagnostik durchgeführt. Es wurden die Biomarker Blutalkoholkonzentration, γ -GT, MCV, CDT und uETG bestimmt.

83 Patienten des Kollektivs hatten als Hauptdiagnose eine äthyltoxisch-induzierte Leberzirrhose (ALD). Alle Patienten verneinten im Rahmen der Selbstauskunft Alkoholkonsum in den letzten sechs Monaten.

Es wurden 64 (77 %) der 83 ALD-Patienten getestet und bei 21 (33 %) ein positives Testergebnis auf mindestens eines der drei Biomarker (BAK, CDT, uETG) festgestellt.

Es zeigte sich, dass laborchemische Kontrollen eine notwendige Ergänzung zu der Selbstauskunft sind. Im Hinblick auf die Einschätzung der Compliance und langfristige Prognose nach Transplantation des Patienten ist die zu vorige sechsmonatige Alkoholabstinenz sehr wichtig, da vor allem in den ersten sechs Monaten die meisten Rückfälle passieren. Angesichts des Mangels an Spenderorganen muss eine strenge Indikationsstellung- und prüfung erfolgen. Zusätzlich sollte eine ganzheitliche Nachbetreuung aus medizinischer und psychologischer Anbindung, regelmäßige Kontrolle der Biomarker zum Nachweis von Alkoholkonsum und Teilnahme an Selbsthilfegruppen etabliert werden. Hierdurch kann nach erfolgter Transplantation der Patient adäquat unterstützt und ein nachhaltig positives Ergebnis erreicht werden.

6 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Felix Braun für die Anregung zu dieser Arbeit und für die gute Betreuung. Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Sektion Klinische Transplantation des UKSH, Campus Kiel, für die Hilfe und Beantwortung meiner Fragen bedanken.

Großer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben und auf die ich immer zählen konnte und es auch in Zukunft mit Sicherheit kann.

7 Veröffentlichung

Die Arbeit wurde auf der 24. Jahrestagung Deutsche Transplantationsgesellschaft, 2015 vorgestellt und das Abstract in dem Journal „Transplantation International“ veröffentlicht.

Ehmke N, Pohanyar N, Braun F, Günther R, Erdag S, Becker T.

ALCOHOL-SCREENING ON THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION.

Transplant Int 2015; 28 (SI, Suppl 2): 55

Posters

Abstracts of the 24th Annual Meeting of the German Transplantation Society

P161

ALCOHOL-SCREENING ON THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION

*N. Ehmke¹, N. Pohanyar¹, F. Braun¹, R. Günther², S. Erdag³, T. Becker¹

¹Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Campus Kiel, UKSH, Kiel, Germany; ²Klinik für Innere Medizin I, Campus Kiel, UKSH, Kiel, Germany; ³Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Kiel, UKSH, Kiel, Germany

Optimal selection of liver transplant candidates and early detection of alcohol relapse is necessary to improve long-term outcomes. In this study, we screened our patients ($n = 213$) on the waitinglist between 2011 and 2014. We controlled the sobriety on each consultation by interrogation and supportive by

biomarkers (blood alcohol, urinary ethyl glucuronid, Carbohydrate-deficient transferrin [CDT]). On the alcohol-liver-disease (ALD) group of 83 patients, we tested 76% by biomarker, which were positive in 22 patients (35%) for at least one test. On the other group (non-ALD) we tested only 51% with biomarker, which were positive for 4 (correspond to 6%) patients. None of the patient admitted the alcohol consumption by interrogation. All positive tested patients were reported inactive to eurotransplant and underwent a re-evaluation including a psychiatric setting. In case of a renewed psychiatric release a 6 month period of sobriety was necessary before reactivating the notification to eurotransplant. In case of no psychiatric release or relapse during the new sobriety-period the patients were removed from the waitinglist.

Conclusion: Even after at least six month of sobriety, we detected in 35% of the patient an alcohol relapse. This shows clearly that the use of biomarkers is necessary to control the sobriety.

8 Literaturverzeichnis

Adam, R., Hoti, E. (2009): Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis.*; 29(1):3-18.

Albrecht, G., Groenemeyer, A. (2012): *Handbuch soziale Probleme*. Springer, Wiesbaden.

Andresen-Streichert, H., Rothkirch, G. v., Vettorazzi, E., Mueller, A., Lohse, A. W., Frederking, D., Seegers, B., Nashan, B., Sterneck, M. (2015): Determination of Ethyl Glucuronide in Hair for Detection of Alcohol Consumption in Patients After Liver Transplantation. *Therapeutic drug monitoring* 37, no. 4: 539–545.

Andresen-Streichert, H., Beres, Y., Weinmann, W., Schröck, A., Müller, A., Skopp, G., Pischke, S., Vettorazzi, E., Lohse, A., Nashan, B., Sterneck, M. (2017): Improved detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transpl Int.* 2017;30(6):611-620.

Andresen-Streichert, H., Müller, A., Glahn, A., Skopp, G., Sterneck, M. (2018): Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Deutsches Ärzteblatt international* 115, no. 18: 309–315.

Ärzteblatt (2012): Alkoholismus: Grünes Licht für Anti-Craving-Mittel; 2012
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52764/Alkoholismus-Gruenes-Licht-fuer-Anti-Craving-Mittel>, accessed December 2017.

Ärzteblatt (2016): Alkoholmissbrauch zweithäufigste Krankenhausdiagnose.
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/71625/Alkoholmissbrauch-zweithaeufigste-Krankenhausdiagnose>, accessed May 2020.

Atzendorf, J., Rauschert, C., Seitz, N.-N, Lochbühler, K., Kraus, L. (2019): The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines. *Deutsches Ärzteblatt international* 116, 35-36: 577–584.

Babor, T., Higgins-Biddle, J., Monteiro, M., Saunders, J. (2001): AUDIT - The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary care. World Health Organisation, Geneva.

Belitz-Weihmann, E., Metzler, P. (1997): Fragebogen zum funktionalen Trinken: FFT; Manual. Sweets Test Services, Frankfurt.

Bläker, H., Theuer, D., and Otto, H. F. (2001): Pathologie der Leberzirrhose und der portalen Hypertension. *Der Radiologe* 41, no. 10: 833–839.

Bottlender, M., Spanagel, R., Soyka, M. (2007): One drink, one drunk-Ist kontrolliertes Trinken möglich? Neue Ergebnisse aus Grundlagen und Therapieforschung. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 57, no. 1: 32–38.

Bundesärztekammer (2017): Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Lebertransplantation. http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWlOvLeberTx20170616.pdf, accessed December 2017.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz (BGV) - Info Gesundheit e.V. Info Organtransplantation. <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html>, accessed March 2017.

Burger, M., Brönstrup, A., Pietrzik, K. (2000): Alkoholkonsum und Krankheiten. Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos-Verl.-Ges., Baden-Baden.

Burra, P., Senzolo, M., Adam, R., Delvart, V., Karam, V., Germani, G., Neuberger, J. (2010): Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10, no. 1: 138–148.

Connor, J. (2017): Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction* (Abingdon, England) 112, no. 2: 222–228.

Daldrup, T., ed. (1989): GTFCh-Symposium Arzneistoffmissbrauch, Analytische und Toxikologische Aspekte: Beiträge des Symposiums der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie, Mosbach. Helm, Heppenheim.

Deruytter, E., Van Steenkiste, C., Trépo, E., Geerts, A., Van Vlierberghe, H., Berrevoet, F., de Hemptinne, B., Rogiers, X., Troisi, R., Colle, I. (2013): Liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of recidivism, survival and risk factors predisposing to alcohol relapse. *Acta Gastroenterol Belg.*; 76(3):282-290.

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS) (2020): DHS: Alkohol. 2020. <https://www.dhs.de/suchstoffe-verhalten/alkohol.html>, accessed May 2020.

Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (2016): DSO: Lebertransplantation. <https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html>, accessed December 2016.

Diehl, M. C. V., Kochsiek, K. (2003): *Innere Medizin*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Effertz, T. (2015): *Die volkswirtschaftlichen Kosten gefährlichen Konsums: Eine theoretische und empirische Analyse für Deutschland am Beispiel Alkohol, Tabak und Adipositas*. Peter Lang GmbH Internationaler Verlag der Wissenschaften, Frankfurt a. M.

Egawa, H., Nishimura, K., Teramukai, S., Yamamoto, M., Umeshita, K., Furukawa, H., Uemoto, S. (2014a): Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 20, no. 3: 298–310.

Egawa, H., Ueda, Y., Kawagishi, N., Yagi, T., Kimura, H., Ichida, T. (2014b): Significance of pretransplant abstinence on harmful alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology* 44, no. 14: E428-36.

Eurotransplant (2017): Eurotransplant International. Deutschland: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany, accessed March 2017.

Ewing, J. A. (1984): Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 252, no. 14: 1905–1907.

Fagan, K. J., Irvine, K. M., McWhinney, B. C., Fletcher, L. M., Horsfall, L. U., Johnson, L., O'Rourke, P., Martin, J., Scott, I., Pretorius, C. J., Ungerer, J. P. J., Powell, E. E. (2014): Diagnostic sensitivity of carbohydrate deficient transferrin in heavy drinkers. *BMC gastroenterology* 14: 97.

Faure, S., Herrero, A., Jung, B., Duny, Y., Daures, J.-P., Mura, T., Assenat, E., Bismuth, M., Bouyabrine, H., Donnadiou-Rigole, H., Navarro, F., Jaber, S., Larrey, D., Pageaux, G.-P. (2012): Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *Journal of hepatology* 57, no. 2: 306–312.

Feuerlein, W. (2008): *Alkoholismus: Warnsignale - Vorbeugung - Therapie*. C.H.Beck, München.

Funke, W., Funke, J., Klein, M., Scheller, R. (1987): *Trierer Alkoholismusinventar (TAI)*. Hogrefe, Göttingen.

Grundmann, E., Roessner, A., Bohle, R.M., Dombrowski, F., Feiden, W., Fink, L.J., Fischer, H.-P., Geißinger, E., Knüchel-Clarke, R., Kreipe, H.H., Jechorek, D., Länger, F., Lindemann-Docter, K., Marx, A., Müller, J.G., Müller-Hermelink, H.K., Pfeifer, U., Rüdiger, T., Saeger, W. eds. (2010): *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. 11., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Elsevier Urban & Fischer, München.

Gütgemann, A., Lie, T.S., Kaufer, C., Ebetaer, G., Schriefers, K.H., Paquet, K.J., Siedek, M. (1975): Current problems of liver transplantation. Recent experiences in six liver transplantations. *Dtsch Med Wochenschr*; 100:2047-52.

Halwachs-Baumann, G., Brezinschek, H.-P. (2006): *Labormedizin: Klinik, Praxis, Fallbeispiele*. Springer, Wien, New York.

Helander, A. (2003): Biological markers in alcoholism. *Journal of neural transmission. Supplementum*, no. 66: 15–32.

Herold, G. (2012): *Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Selbstverl., Köln.

Høiseth, G., Bernard, J.P., Karinen, R., Johnsen, L., Helander, A., Christophersen, A.S., Mørland, J. (2007): A pharmacokinetic study of ethyl glucuronide in blood and urine: Applications to forensic toxicology. *Forensic science international* 172, 2-3: 119–124.

Hübner, M. (1998): *Zwischen Alkohol und Abstinenz. Trinksitten und Alkoholfrage im deutschen Proletariat bis 1914*. Dietz, Berlin.

Iruzubieta, P., Crespo, J., Fábrega, E. (2013): Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology* 19, no. 48: 9198–9208.

John, U., Hanke, M. (2002): Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -Germany. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 37, no. 6: 581–585.

Karim, Z., Intaraprasong, P., Scudamore, C.H., Erb, S.R., Soos, J.G., Cheung, E., Steinbrecher, U.P., Yoshida, E.M. (2010): Predictors of relapse to significant alcohol drinking after liver transplantation. *Can J Gastroenterol*; 24(4):245–50.

Kodali, S., Kaif M., Tariq R., Singal A.K. (2018): Alcohol Relapse After Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis-Impact on Liver Graft and Patient Survival: A Meta-analysis. *Alcohol Alcohol.* 53(2):166-172.

Landgraf, M., Heinen, F. (2016): S3 Leitlinie Diagnose der Fetalen Alkoholspektrumstörungen FASD. Kohlhammer, Stuttgart.

Leon, J. d. (2003): Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *The international journal of neuropsychopharmacology* 6, no. 1: 57–72.

Longo, D.L., Dietel, M., Harrison, T.R. (2013): *Harrisons Innere Medizin.* 18. Aufl., dt. Ausg., Sonderausg. Lehmanns Media; McGraw-Hill; ABW Wissenschaftsverl., Berlin.

Lopetuso, L.R., Mocci, G., Marzo, M., D'Aversa, F., Rapaccini, G.L., Guidi, L., Armuzzi, A., Gasbarrini, A., Papa, A. (2018): Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)- α on the Liver. *Int J Mol Sci.*;19(8):2199.

Lucey, M. R. (2011): Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 17, no. 7: 751–759.

Mann, K. F. (2002): Serie - Alkoholismus: Neue ärztliche Aufgaben bei Alkoholproblemen. *Dtsch Arztebl International* 99, no. 10: A-632-.

McCullough, A.J., O'Shea, R.S., Dasarathy, S. (2011): Diagnosis and management of alcoholic liver disease. *J Dig Dis.*; 12(4):257-262.

McDonell, M. G., Skalisky, J., Leickly, E., McPherson, S., Battalio, S., Nepom, J. R., Srebnik, D., Roll, J., Ries, R. K. (2015): Using ethyl glucuronide in urine to detect light and heavy drinking in alcohol dependent outpatients. *Drug and alcohol dependence* 157: 184–187.

Millonig, G. (2011): Alkoholische Hepatopathie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 9, no. 4: 23–28.

Moini, M., Schilsky, M. L., Tichy, E. M. (2015): Review on immunosuppression in liver transplantation. *World journal of hepatology* 7, no. 10: 1355–1368.

Müller, M. (2014): *Chirurgie für Studium und Praxis: Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen; 2014/15/ Markus Müller u. Mitarb. 12. Aufl.; Med. Verl.- und Informationsdienste, Breisach am Rhein.*

Nagel, E., Alber, K., Bayerl, B. (2011): *Transplantationsmedizin zwischen Fortschritt und Organknappheit. Geschichte und aktuelle Fragen der Organspende | bpb. Bundeszentrale für politische Bildung.*

<http://www.bpb.de/apuz/33315/transplantationsmedizin-zwischen-fortschritt-und-organknappheit-geschichte-und-aktuelle-fragen-der-organspende?p=all>, accessed March 2017.

Obasi, E. M., Shirtcliff, E. A., Brody, G. H., MacKillop, J., Pittman, D. M., Cavanagh, L., Philibert, R. A. (2015): The relationship between alcohol consumption, perceived stress, and CRHR1 genotype on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rural African Americans. *Frontiers in psychology* 6: 832.

Onishi, Y., Kimura, H., Hori, T., Kishi, S., Kamei, H., Kurata, N., Tsuboi, C., Yamaguchi, N., Takahashi, M., Sunada, S., Hirano, M., Fujishiro, H., Okada, T., Ishigami, M., Goto, H., Ozaki, N., Ogura, Y. (2017): Risk of alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology* 23, no. 5: 869–875.

Pschyrembel, W., Witzel, S., Dornblüth, O., Hrsg. (2007): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 261., neu bearb. und erw. Aufl.; de Gruyter, Berlin.*

Rana, R., Wang, S.L., Li, J., Xia, L., Song, M.Y., Yang, C.Q. (2017): A prognostic evaluation and management of alcoholic hepatitis. *Minerva Med.*;108(6):554-567.

Saile, B., Ramadori, G. (2007): Fibrogenese – Zirrhose. *Der Gastroenterologe* 2, no. 4: 228–237.

Salaspuro, M. (1999): Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: A systematic review. *Alcohol* (Fayetteville, N.Y.) 19, no. 3: 261–271.

Saß, H., Houben, I. eds. (2001): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV; übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association. 3rd ed.; Hogrefe Verl. für Psychologie, Göttingen.

Schmeding, M., Heidenhain, C., Neuhaus, R., Neuhaus, P., Neumann, U. P. (2011): Liver transplantation for alcohol-related cirrhosis: A single centre long-term clinical and histological follow-up. *Digestive diseases and sciences* 56, no. 1: 236–243.

Schmidt, H. (2007): Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. *Dtsch Arztebl International* 104, 34-35: A-2324-.

Schröck, A., Henzi, A., Bütikofer, P., König, S., Weinmann, W. (2018): Determination of the formation rate of phosphatidylethanol by phospholipase D (PLD) in blood and test of two selective PLD inhibitors. *Alcohol* (Fayetteville, N.Y.) 73: 1–7.

Singer, M.V., Kamayni A.-K., eds. (2005): Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen, Diagnostik, Therapie. 2nd ed.; Springer Medizin, Heidelberg.

Sinn, P. (2017). Alkoholtoxische Leberzirrhose | el-IPH · Kurs Allgemeinpathologie. Institut für Pathologie der Universität Heidelberg. <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/allg/66>, accessed December 2017.

Spode, H. (1993): Die Macht der Trunkenheit. Kultur- und Sozialgeschichte des Alkohols in Deutschland. Leske und Budrich, Opladen.

Spree, E. (2000): Lebertransplantation bei äthyltoxischer Lebererkrankung. Med. Diss., Berlin.

Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Vonkaulla, K.N., Hermann, G., Brittain, R.S., Waddell, W.R. (1963): Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 117, 659–676.

Staufer, K., Andresen, H., Vettorazzi, E., Tobias, N., Nashan, B., Sterneck, M. (2011): Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 54, no. 5: 1640–1649.

Staufer, K., Yegles, M. (2016): Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World journal of gastroenterology* 22, no. 14: 3725–3734.

Sterneck, M., Yegles, M., Rothkirch von, G., Staufer, K., Vettorazzi, E., Schulz, K.-H., Tobias, N., Graeser, C., Fischer, L., Nashan, B., Andresen-Streichert, H. (2014): Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstinence in liver transplant candidates. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 34, no. 3: 469–476.

Stibler, H. (1991): Carbohydrate-deficient transferrin in serum: A new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clinical chemistry* 37, no. 12: 2029–2037.

Stolle, M., Sack, Peter-M., Thomasius, R. (2009): Binge drinking in childhood and adolescence: Epidemiology, consequences, and interventions. *Deutsches Arzteblatt international* 106, no. 19: 323–328.

Tölle, R., Doppelfeld, E., Batra, A. eds. (2005): *Alkoholismus: Erkennen und behandeln; mit 18 Tabellen*. Dt. Ärzte-Verl., Köln.

Ulwelling, W., Smith, K. (2018): The PEth Blood Test in the Security Environment: What it is; Why it is Important; and Interpretative Guidelines. *Journal of forensic sciences* 63, no. 6: 1634–1640.

World Health Organization (WHO) (2018): Global status report on alcohol and health 2018., <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>, accessed May 2020.

World Health Organization (WHO) (2019): ICD-10 Version:2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>, accessed May 2020.

Veltrup, C., Körkel, J., Lauer, G., Scheller, R. eds (1995): Sucht und Rückfall: Brennpunkte deutscher Rückfallforschung; 47 Tabellen. Thieme, Stuttgart.

Wurst, F. M., Seidl, S., Alt, A., Metzger, J. (2000): Der direkte Ethanolmetabolit Ethylglucuronid. Seine Bedeutung als Alkoholkonsum- und Rückfallmarker, Nachweismethoden und Perspektiven. *Psychiatrische Praxis* 27, no. 8: 367–371.

Zachoval, R., Guba, M. (2011): Lebertransplantation – Indikationen und Warteliste. *Hepatitis & More*, no. 1: 56–57.

Zhang, H.C., Luo, W., Wang, Y. (2019): Acute liver injury in the context of immune checkpoint inhibitor-related colitis treated with infliximab. *J Immunother Cancer*. ;7(1):47.

10 Anhang

10.1 Ethikvotum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Felix Braun
Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-,
Transplantations- und Kinderchirurgie
UKSH, Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 41
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 29.1.2013

AZ.: A D 402/13 (bitte stets angeben)

Projektplan: Erhebung und Auswertung von Daten zum Alkoholscreening
bei Kandidaten zur Lebertransplantation
Anschreiben mit Projektplan

Antragsteller: PD Dr. med. Felix Braun, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Tho-
rax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, UKSH, Campus
Kiel

Ihr Antrag vom: 21.01.2013 (Eingang 22.01.2013)

Sehr geehrter Herr Kollege Braun,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung
(BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vor-
sitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine
berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen des Antrages der Ethik-
Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich
machen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission