

Stellungnahme zur Begründung der Richtliniennovellierung für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation – Unterpunkt ethyltoxische Lebercirrhose - der Ständigen Kommission Organtransplantation der BÄK

**1) Das Gelingen einer Organtransplantation ist von vielen Faktoren abhängig**

Eine Organtransplantation ist eine komplexe Behandlungsmethode der modernen Medizin, deren Ergebnis vom Zusammenwirken vieler für den Erfolg verantwortlicher Faktoren abhängt. Im besten Fall gelingt es nicht nur ein Überleben der schwer und schwerst kranken Patienten zu erreichen, sondern auch ein lang andauerndes, erfülltes Leben mit guter Lebensqualität, sozialer Teilhabe etc.. Treten Komplikationen, Nebenwirkungen oder Folgekrankheiten auf, dann kann sich für die transplantierten Patienten ein leidvoller Weg ergeben, der dann doch in einem Versterben endet. Die Durchführung der Organübertragung stellt dabei nur den ersten, wenn auch unumgänglichen Schritt dar. Für den Langzeiterfolg bedarf es eines effektiven Zusammenwirkens zahlreicher Parameter wie einer sicheren Versorgung mit Immunsuppressiva, einer regelmäßigen fachgerechten Nachsorge, der Behandlung einer noch bestehenden Grunderkrankung, der konsequenten Mitarbeit der Patienten, der zeitnahen Behandlung von Folgekrankheiten und von Vielem mehr.

**2) Spenderorgane als knappes Gut**

Die Durchführung einer Organtransplantation ist an das Vorhandensein von Transplantatorganen gekoppelt – in der ganzen Welt und v.a. in Deutschland ein knappes Gut, das nur einem Teil der Patienten zur Verfügung steht, die grundsätzlich von einer Transplantation profitieren können. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die wenigen Spenderorgane anhand von Regeln zu verteilen (Allokation), die - unter Anwendung von Gerechtigkeitskriterien - vornehmlich den im Transplantationsgesetz festgelegten Parametern der Notwendigkeit, Dringlichkeit und Erfolgsaussicht folgen. Darüber hinaus müssen Besonderheiten der jeweiligen Grundkrankheit einbezogen werden. Beispielhaft sind das für das hepatozelluläre Carcinom die Größe und Zahl der Tumorknoten, für die primär sklerosierende Cholangitis Gewichtsabnahme, Zahl septischer Schübe und dominanter Stenosen und für die ethyltoxische Lebercirrhose die Dauer von Alkoholabstinenz und die Absicherung durch psycho- bzw. suchtherapeutische Interventionen. Dabei muss festgehalten werden, dass auch bei Festlegung der bestmöglichen Allokationsregeln alle genannten Parameter nicht immer ausgewogen und nur mit annähernder Sicherheit und Evidenz zum Tragen kommen können. Dies bedeutet, dass es immer unumgänglich sein wird in Kauf zu nehmen, dass Patienten bzw. Patientengruppen einen höheren Rang auf der Warteliste einnehmen (Priorisierung) und andere auf einen nachrangigen Platz rutschen (Posteriorisierung). Das bedeutet, dass Patienten sterben und weiterhin sterben werden, für die es kein Transplantatorgan gibt. Dies entspricht nicht einer Diskriminierung. Die Patienten versterben an ihrer Grunderkrankung und nicht an dem Status auf der Warteliste. Eine Organtransplantation ist auch bei Listung immer nur eine Potentialität.

**3) Ethyltoxische Lebercirrhose und Lebertransplantation**

Bei der Lebercirrhose ethyltoxischer Genese oder Co-Pathogenese stellen sich die Zusammenhänge noch komplexer dar.

Bei der Grunderkrankung handelt es sich um eine mehr oder weniger schwere, in der Regel aber chronische Form der Substanzabhängigkeit bzw. des Substanzmissbrauchs von Alkohol. Die Lebercirrhose und andere Organerkrankungen sind Folgekrankheiten dieser psychischen Störung und bedingt durch die persistierende Einwirkung der toxischen Substanz selbst, z.B. bei der alkoholischen Cardiomyopathie, oder von Funktionsstörungen der Organe, z.B. hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie.

Die Ausprägungen der Wirkung von Alkohol sind individuell sehr unterschiedlich, ebenso die jeweiligen Organschäden. Genetische Disposition und epigenetische Faktoren wirken in hohem Maße modulierend. Dementsprechend liegen bei manchen Patienten Formen schwerer manifester Alkoholabhängigkeit vor mit hohem Suchtdruck, Fixierung auf den Konsum und Beschaffung von Alkohol, Rückfällen trotz rationaler Einsicht, sozialer Isolierung etc.. Viel häufiger allerdings bestehen Formen des Alkoholmissbrauchs mit chronischem Konsum von Alkoholmengen (z.B. 1 – 2 Flaschen Wein/ die o.ä.), die in unserer Gesellschaft grundsätzlich als akzeptabel gelten, aber chronisch über Jahrzehnte und bei entsprechender Disposition zum Endstadium der Lebercirrhose führen können. Die Diagnose scheint viele Betroffenen überraschend zu treffen, trotz vielfältiger Vorwarnungen z.B. beim Vorliegen erhöhter

Leberwerte über Jahre, denn deutliche Symptome der Lebercirrhose werden erst spät im Verlauf deutlich oder lange nicht wahrgenommen. Vielfach zeigen sich dann auch Bewertungen, wie etwa dass nur Branntweine oder andere Spirituosen ein schädliches Potenzial hätten, qualitativ gute Alkoholprodukte hingegen einen protektiven Effekt. Die genossene Alkoholmenge/ Tag wird ebenso wie die Dauer den chronischen Konsums in der Regel von den Betroffenen selbst erheblich unterschätzt, während Familienmitglieder eine andere Beobachtung schildern. Die meisten dieser Patienten leben aber dennoch ohne erhebliche Einschränkung ihres Soziallebens – zumindest für das weitere Umfeld.

Ethylalkohol als toxische Substanz kann schädliche Effekte auf das Organ Gehirn haben mit z.T. erheblichen Veränderungen der Hirnleistung. Viel häufiger und charakteristische Merkmale der Störung Alkoholmissbrauch/ -abhängigkeit sind aber dauerhafte suchtbedingte Wahrnehmungs- und Verhaltensänderungen wie Verleugnung, Verschweigen und Minimalisierung des Alkoholkonsums und assoziierter Handlungen<sup>1</sup>. Bei vielen Patienten spielt auch eine große Scham, dieses Versagen der Selbstkontrolle eingestehen zu müssen, eine erhebliche Rolle. Diese Verhaltensveränderungen sind Teil der psychischen Störung und dürfen nicht mit schuldhaftem Verhalten verwechselt werden, führen allerdings dazu, dass die Selbstangaben zum Alkoholkonsum und zur Abstinenz in hohem Maße angezweifelt werden müssen.

#### 4) Gesellschaftliche Bewertung von Alkohol

Alkohol hat in nahezu allen Kulturen und schon seit vielen Jahrhunderten eine große Bedeutung mit sehr heterogener Auslenkung<sup>2</sup>. Alkohol ist nicht nur ein Getränk, sondern stellt ein wichtiges Nahrungsmittel in Notzeiten dar („flüssiges Brot“), gilt als Genussmittel, wird bewusst zur Stimmungs- und Bewusstseinsveränderung eingesetzt, verringert Hemmungen und wird zu Heilungszwecken eingesetzt. Alkohol gilt auch als Kulturgut, das bis heute systematisch in die Zelebrierung gesellschaftlicher Rituale eingebunden ist – kein Fest ohne Alkohol.

Dies erklärt vermutlich, weshalb in unserer Gesellschaft – trotz vorliegender guter Information – die Gefahren des Alkoholkonsums negiert, minimalisiert bzw. nur temporär begrenzt behandelt werden. Alkoholkonsum wird individuell nur dann als Problem wahrgenommen, wenn der Einzelne mit der Substanz oder den Folgen nicht im gesellschaftlich tolerablen Maße umgehen kann bzw. sich eine manifeste Erkrankung daraus entwickelt.

Dies mag ein wesentlicher Grund dafür sein, dass bezogen auf Alkohol die Sekundär- und Tertiärprävention extrem defizitär ist<sup>3</sup>. Es gibt Hinweise, dass in allen Bereichen der ärztlichen Behandlung große Hemmungen bestehen<sup>4</sup>, bei ersten Schäden oder anderen Hinweisen auf übermäßigen Alkoholkonsum in suffizienter Weise die Problematik anzusprechen, aufzuklären und geeignete Behandlungsmöglichkeiten nachdrücklich vorzuschlagen.

#### 5) Ethyltoxische Lebercirrhose und Allokation

Patienten, die mit einer dekompensierten ethyltoxischen Lebercirrhose dringlich in einem Transplantationszentrum aufgenommen werden, haben in der Regel einen jahrzehntelangen Alkoholmissbrauch/ -abhängigkeit hinter sich. Bei Patienten, die sich nach Diagnosestellung konsequent an Alkoholabstinenz halten, kommt es in der Regel zur Funktionsverbesserung oder zu einer Verlangsamung der Dynamik der Leberfunktionsverschlechterung – auch dann wenn weitere Ursachen der Lebererkrankung vorliegen. Es ist davon auszugehen, dass das nachdrückliche Einfordern von Alkoholabstinenz und auch das dringende Anraten fachgerechter Behandlung und Hilfestellung zur Realisierung viele Lebertransplantationen vermieden werden könnten. Dies wäre zum Vorteil der Patienten, die sich den Risiken und Folgeerkrankungen einer Lebertransplantation und der erforderlichen Immunsuppression nicht aussetzen müssten, aber auch für die Gesamtheit der Leberkranken, für die mehr Organe zur Verfügung stehen würden. Wir müssen aktuell davon ausgehen, dass bei ca. 50% der Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation Alkohol die entscheidende oder eine maßgebliche pathogenetische Bedeutung für Ausprägung und Schweregrad der Lebercirrhose darstellt.

Bei der Allokation muss auch für die Patienten mit ethyltoxischer Lebercirrhose gelten, dass die Besonderheit der Grundkrankheit zur Festlegung der Regeln einbezogen werden muss. Für diese Patientengruppe bedeutet das, dass eine Alkohol-Langzeitabstinenz sowohl vor als auch nach der Lebertransplantation mit ausreichender Sicherheit gewährleistet sein muss, um eine

<sup>1</sup> Singer, M.V.; Teysen, S. (Hrsg.): Alkohol und Alkoholfolgeerkrankungen. Springer Verlag 1999, Kapitel 11.3, S. 135 ff.

<sup>2</sup> Singer M.V.; Teysen, S. (Hrsg.): Alkohol und Alkoholfolgeerkrankungen. Springer Verlag 1999, Kapitel 1, S. 1 ff

<sup>3</sup> Maturin, Ph.; Bataller, R.: Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. 2015 J. of Hepatology 62, S38 – S46

<sup>4</sup> Fankhänel, Th.; Lenz, J.; Papert S.; Voigt, K.; Klement, A.: Screening und Brief Intervention in der Hausarztpraxis: Barrieren gegen eine Frühintervention bei Patienten mit Alkoholmissbrauch. Psychother Psych Med 2014; 64(09/10): 373-377  
DOI: 10.1055/s-0034-1374595

Funktionsverbesserung vor der LTX zu ermöglichen, neue Organschäden nach der LTX zu vermeiden und v.a. die Kontrolle der Grunderkrankung Alkoholmissbrauch/ -abhängigkeit zu sichern. Außerdem stellt das Wahren einer Alkoholabstinenz einen zentralen Parameter der Patientenadhärenz dar – wesentliche und grundsätzliche Voraussetzung für eine Listung zu jeglicher Transplantation.

#### 6) Alkoholabstinenz: Bedeutung, Möglichkeiten und Grenzen

Führt man eine Literatur-Recherche durch, dann erhält man mit den Suchbegriffen „alcohol liver transplantation“ 2856 Literaturhinweise seit den 1970er Jahren, unter denen mehrere hundert jeweils eine Untersuchung zum Erfolg der Lebertransplantation und zur Bedeutung bzw. Überprüfung der Alkoholabstinenz vor der Listung beschreiben<sup>5</sup>. Bei Durchsicht der Studien ist festzustellen, dass etwa die Hälfte zu belegen scheinen, dass eine mehrmonatige Abstinenz (in der Regel 6 Monate) als Eingangsbedingung für die Listung erforderlich sind, um die Abstinenz nach der Transplantation und den Behandlungserfolg zu sichern. Die andere Hälfte sieht dafür keine oder zu wenige Belege. Das Problem ist, dass die Studien erhebliche Limitationen haben: Es handelt sich in der Regel um Querschnittsuntersuchungen oder retrospektive Untersuchungen. Sie beziehen sich auf kleine Populationen (meist Single Center- Studien) und – das erscheint als größtes Problem – nehmen die Selbstangabe der Patienten zum Alkoholkonsum als „Gold Standard“ der Abstinenzüberprüfung. Wie bereits beschrieben, ist die Selbstangabe der Patienten - im Rahmen der psychischen Grundstörung - in hohem Maße unzuverlässig. Aus diesen Studien lässt sich deshalb bezogen auf die wirkliche Alkoholabstinenz keine Evidenz ableiten. Noch immer wird international überwiegend die 6- Monats- Abstinenzregel bei vorliegender ethyloxischer Lebercirrhose eingehalten. Es ist korrekt, dass sich aus einer eingeführten „üblichen“ Verhaltensweise normative Regeln nicht zwangsläufig ableiten lassen und begründen dürfen. Das wäre vereinbar mit einem naturalistischen Fehlschluss.

Allerdings lässt sich auch nicht ableiten, dass auf eine Abstinenzzeit ganz zu verzichten oder diese auf einen anderen Zeitraum zu verkürzen sei. Auch dafür gibt es keinerlei Evidenz dafür, dass ähnlich gute Langzeitergebnisse zu erreichen sein könnten. Veröffentlichte Daten über positive Ergebnisse kleiner, wohl selektionierter Patientengruppen, bei denen trotz Alkoholkonsum transplantiert wurde, erscheinen nicht ausreichend<sup>6</sup>. Die Richtlinien zur Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation in der aktualisierten Version<sup>7</sup> weisen ausdrücklich die Möglichkeit aus, in besonders gelagerten Fällen einen Antrag auf Prüfung und Sondergenehmigung zur Listung zu stellen.

Es ist aber erforderlich, diese bezogen auf die Lebertransplantation proportional große Patientengruppe mit ethyloxischer Lebercirrhose prospektiv sehr genau und multizentrisch zu untersuchen und auf diesem Wege bessere Daten mit höherer Belastbarkeit zu erheben. Mit dem Einsatz objektiver Parameter zum Abstinenz-Monitoring<sup>8</sup>, insbesondere dem Nachweis von Ethylglucuronid im Urin – wie in der aktualisierten Richtlinie gefordert – liegen jetzt bessere Möglichkeiten zur Erhebung valider Daten vor.

#### 7) Abschließende Bemerkungen:

- Eine Organtransplantation ist bei Sicherstellung aller relevanten Faktoren eine erfolgreiche Methode, die bei knappen Spenderorganen aber nur einem Teil der in Frage kommenden Patienten zur Verfügung steht. Deshalb sind Regeln zur Allokation zwingend erforderlich. Auch damit kann aber nicht allen Patienten geholfen werden.
- Bei der ethyloxischen Lebercirrhose oder bei Vorliegen einer ethyloxischen Teil-Pathogenese liegt eine besonders komplexe Situation vor, weil bei der psychischen Grundstörung Alkoholmissbrauch/ -abhängigkeit Wahrnehmungs- und Verhaltensveränderungen vorliegen, die eine verlässliche Kontrolle der Grunderkrankung und eine stabile Therapieadhärenz erschweren oder verunmöglichen – zumindest ohne spezifische Intervention.

<sup>5</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; Suchanfrage vom 08.11.2015

<sup>6</sup> Mathurin, Ph.; Moreno, Ch.; Samuel, D.; Dumortier, J.; Salleron, J.; Durand, F.; Castel, H.; Duhamel, A.; Pageaux, G.-H.; Leroy, V.; Dharancy, S.; Louvet, A.; Boleslawski, E.; Lucidi, V.; Gustot, Th.; Francoz, C.; Letoublon, Ch.; Castaing, D.; Belghiti, J.; Donckier, V.; Pruvot, F.-R.; Cuclos-Vallée, J.-Ch.: Early liver transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. The New England Journal of Medicine 2011, 365, S. 1790 ff ....

<sup>7</sup> Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung. Deutsches Ärzteblatt | DOI: 10.3238/arztebl.2015.rili\_baek\_OrgaWIOvLeberTx20150424

<sup>8</sup> Erim, Y.; Böttcher, M.; Dahmen, U.; Beck, O.; Broelsch, C.E.; Helander, A.: Urinary ethylglucuronide testing detects alcohol consumption in alcoholic liver disease patients awaiting liver transplantation. Liver Transplantation 2007. 13, 757 – 761  
 Stauffer, K.; Andresen, H.; Vettorazzi, E.; Tobias, N.; Nashan, B.; Sterneck, M.: Urinary ethyl glucuronide as a novel tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. Hepatology 2011. 54, 1640 – 1649.  
 Hempel, J.M.; Greif-Higer, G.; Kaufmann, T.; Beutel, M.E.: Detection of alcohol consumption in patients with alcoholic liver cirrhosis during the evaluation process for liver transplantation. Liver Transplantation 2012. 18, 1310 – 1315

- Der Konsum von Alkohol unterliegt einer besonders ambivalenten Bewertung durch die Gesellschaft. Wirksame Maßnahmen zur Sekundär- und Tertiärprävention, die es ermöglichen könnten die Zahl der betroffenen Patienten für eine Lebertransplantation zu vermindern, liegen in zu geringem Umfang vor und müssen dringend verbessert werden.
- Die aktuelle Eingangsbedingung für die Listung zur Lebertransplantation bei ethyltoxischer Lebercirrhose mit einer Abstinenzzeit von 6 Monaten entspricht dem internationalen Vorgehen und zeigt in vielen Studien gute Langzeiterfolge bezogen auf die Transplantation und die Langzeitabstinenz. Allerdings ist der wissenschaftliche Beleg nicht eindeutig. Es gibt andererseits keine belastbaren Daten, die mit auch nur annähernder Evidenz darauf hindeuten könnten, dass das Verlassen dieser Regel ähnlich gute Ergebnisse der Lebertransplantation bei ethyltoxischer Lebercirrhose erbringen könnte. Die Besonderheiten der psychischen Grunderkrankung Alkoholmissbrauch/ -abhängigkeit lassen daran Zweifel aufkommen. Es werden aber dringend Daten benötigt, um diesen Sachverhalt kontrolliert prospektiv und unter Verwendung objektiver Parameter und Untersuchungsstandards zu überprüfen. Daraus kann sich eine Modifikation der Kriterien ergeben. Das Kriterium der 6-monatigen Abstinenz vor Listung wird derzeit in seiner scheinbaren Schärfe einerseits dadurch entlastet, dass die modifizierten Richtlinien eine fachgerechte Diagnostik und Mitbehandlung (Psychosomatiker/ Psychiater/ Transplantationspsychologen) vorschreiben zum Wohle der betroffenen Patienten und auch mit dem Ziel eine Transplantation bei abstinentem Verhalten überflüssig zu machen. Andererseits besteht die Möglichkeit in begründeten Ausnahmefällen über einen Antrag und eine Überprüfung trotz Unterschreiten der Abstinenzzeit eine Listung zu erwirken.

Autorin:

Dr. med. G. Greif-Higer MAE

Fachärztin für Innere Medizin/ Rheumatologie  
Fachärztin für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
Gesundheitsökonomin (ebs)  
Master Advanced Studies in Applied Ethics (WWU Münster)

Vorsitzende der Ethikkommission der DTG