

Pfortaderthrombose: Was ist zu tun?

FRANK TACKE, CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, MEDIZINISCHE KLINIK M. S. HEPATOLOGIE UND GASTROENTEROLOGIE, CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM (CVK) UND CAMPUS CHARITÉ MITTE (CCM), AUGUSTENBURGER PLATZ 1, 13353 BERLIN

Die Pfortaderthrombose gehört zu den venösen Thrombosen im Splanchnikusgebiet und tritt vor allem bei Leberzirrhose und/oder Tumorerkrankungen wie dem hepatozellulären Karzinom (z.B. mit Tumoreinbruch in die Pfortader) auf. Die nicht-zirrhotische Pfortaderthrombose hat hingegen spezifische Risikofaktoren, z.B. myeloproliferative Neoplasien, Thrombophilie oder lokale Faktoren (Tumore, Pankreatitis, Schwangerschaft). Die Pfortaderthrombose führt zur portalen Hypertension, wodurch typische Zirrhose-bedingte Komplikationen (z.B. Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung) begünstigt werden. Die Pfortaderthrombose kann akut-symptomatisch oder auch chronisch-schleichend (gerade bei Zirrhose) verlaufen. Die Diagnostik erfolgt über Bildgebung wie z.B. Doppler-Sonographie und/oder CT-Abdomen mit portalvenöser Kontrastmittelphase. Die Behandlung von Pfortaderthrombosen beinhaltet – sofern klinisch vertretbar – eine Antikoagulation, um das Fortschreiten des Thrombus zu verhindern, die Gefäßrekanalisierung zu fördern und wiederkehrende venöse Thromboembolien zu verhindern. Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) wurden in die jüngsten Leitlinien als Alternativen zu Vitamin-K-Antagonisten aufgenommen; bei Patient:innen mit (fortgeschrittenen) Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muss jedoch die Dosis angepasst werden bzw. DOAKs sind bei dieser Klientel (teilweise) kontraindiziert. Die Behandlungsdauer der Antikoagulation richtet sich nach dem Vorhandensein von Risikofaktoren und nach der Gesamtsituation (z.B. individuelles Blutungsrisiko, Lebenserwartung). Daneben sollten auch Thrombektomie und/oder transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS, sofern technisch bei Pfortaderthrombose möglich) als interventionelle Verfahren erwogen werden. Bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen (Zirrhose, Karzinom) mit Pfortaderthrombose ist die Lebertransplantation das lebensrettende Verfahren.

Splanchnische Thrombosen

Splanchnische Thrombosen können in der Pfortader auftreten – sowohl extrahepatisch, im Pfortaderhauptstamm als auch segmental intrahepatisch – und auch in den übrigen Gefäßen des Splanchnikusgebiets (z.B. V. mesenterica superior, V. lienalis, V. mesenterica inferior). Neben der Akuität des Auftretens (akut vs. chronisch) unterscheidet man klassischerweise verschiedene Typen der Pfortaderthrombose (1):

- Nicht-zirrhatische Pfortaderthrombose
- Zirrhatische Pfortaderthrombose (die häufigste Form)
- Tumor-assoziierte Pfortaderthrombose

Diese Unterscheidung ist insofern bedeutsam, als sich die Risikofaktoren für das Auftreten der verschiedenen Formen unterscheiden, was sich auf das Management auswirkt. Die wichtigsten (pathophysiologischen) Risikofaktoren sind in der **Tabelle 1** dargestellt (1, 2).

Zirrhotische Pfortaderthrombose	Nicht-zirrhotische Pfortaderthrombose
Zirrhose-bedingte Veränderungen: portale Hypertonie mit reduzierter portaler Flussgeschwindigkeit; Steal-Syndrom durch spontane portosystemische Shunts; Malignität (HCC)	Myeloproliferative Erkrankungen (z.B. Polycythämia vera, essentielle Thrombozythämie, primäre Myelofibrose), JAK2 V617F Mutation
Zirrhose-bedingte Thrombophilie: Mangel an Protein C, Protein S, Antithrombin	Angeborene oder erworbene Thrombophilie (z.B. Faktor V Leiden, G20210A Prothrombin Mutation, Antiphospholipidsyndrom, PNH etc)
Lokale Veränderungen: z.B. veränderter Fluss nach TIPS, lokoregionale HCC*-Therapien (z.B. TACE), Tumoreinbruch bei HCC	abdominelle Pathologie (z.B. Pankreatitis, Tumore, vorangegangene Operationen, Trauma); Schwangerschaft

Tabelle 1: Wichtige Risikofaktoren für die Pfortaderthrombose (modifiziert nach (1, 2))

*HCC: hepatozelluläres Karzinom, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, TACE: transarterielle Chemoembolisation; TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Die Leber ist zentral in der Regulation der Hämostase, da durch portale Hypertonie auch die Thrombozyten beeinflusst werden (Thrombozytopenie bei Splenomegalie) und da die Leber der Syntheseort vieler Plasmaproteine ist, die an der Akti-

vierung und Regulierung der Gerinnungskaskade und Fibrinolyse beteiligt sind (3). Typischerweise assoziiert man mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen vor allem Blutungskomplikationen (z.B. die akute Ösophagusvarizenblutung). Neben Blu-

tungskomplikationen spielen bei Leberzirrhose auch thrombotische Ereignisse (z.B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) klinisch eine relevante Rolle, weil neben pro- auch antikoagulatorische Fakto-

ren von der Leber gebildet werden. Ein besonderes Risiko stellt die (nicht-maligne) Pfortaderthrombose dar, die mit einem erhöhten Risiko für Dekompensationsereignisse und eine Leberfunktionsverschlechterung assoziiert ist (3, 4)

Diagnostik der Pfortaderthrombose

Zur Diagnostik und Charakterisierung wird eine Bildgebung benötigt. Typischerweise werden hierfür eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens mit Farbdoppler und/oder eine Schnittbildgebung eingesetzt (1). Die abdominelle Computertomographie mit intravasalem Kontrastmittel und den korrekten Kontrastmittelphasen (arteriell, portal-venös, spät-venös) ist sehr

gut geeignet, das Ausmaß einer Pfortaderthrombose zu bestimmen (4). Das Bildbeispiel zeigt die Wertigkeit des abdominalen CTs am Beispiel eines Patienten mit Leberzirrhose und Thrombose der V. mesenterica superior sowie partieller Milzvenenthrombose (Abb. 1). Das MRT der Leber hat zusätzliche Vorteile, wenn eine Tumordinfiltration durch ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vermutet wird bzw. nachgewiesen werden soll (2).

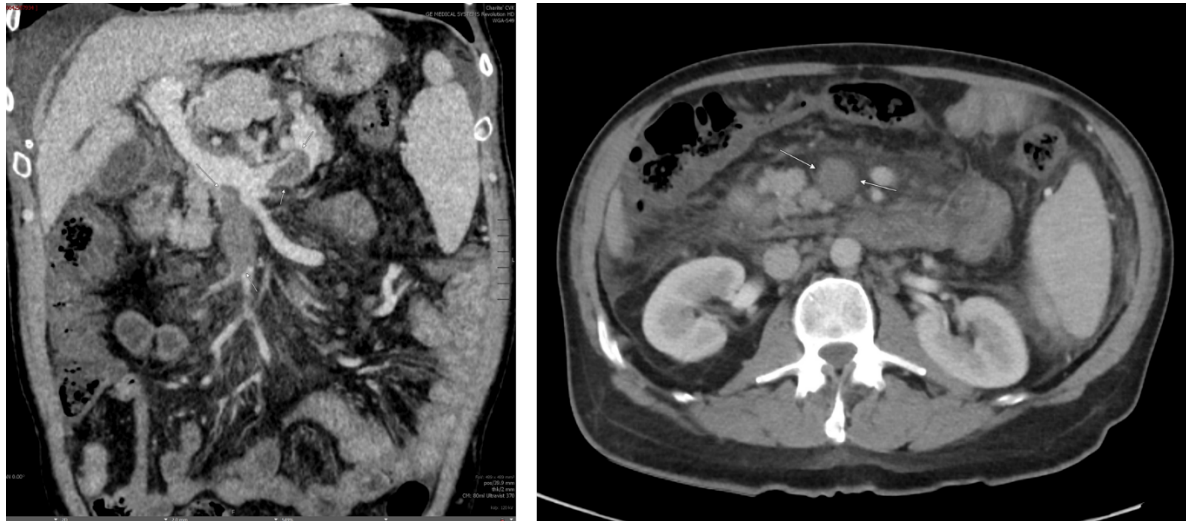


Abbildung 1: CT-Abdomen zur Diagnostik splanchnischer Thrombosen. Befunde eines 54-jährigen Patienten mit Leberzirrhose. Man sieht neben der Zirrhose und Komplikationen der portalen Hypertension (Aszites, Pleuraerguss rechts) eine Thrombose der V. mesenterica superior und eine partielle Milzvenenthrombose (Pfeile). (Bildquelle: Prof. Dominik Geisel, Institut für Radiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin).

Die Diagnostik sollte idealerweise in den Händen erfahrener Zentrumsmediziner:innen liegen. Bei der Ultraschalldiagnostik kann ein langsamer Pfortaderfluss (z.B. bei großen portosystemischen Shunts) manchmal eine Thrombose vortäuschen; ebenso können erweiterte Gallenwege als Pfortaderthrombose fehlgedeutet werden. Ähnliches gilt für die Abdomen-CT-Unter-

suchung. Eine zu frühe oder zu späte Kontrastmittelphase kann die Pfortaderkontrastierung „verpassen“, ebenso können erweiterte Gallenwege oder Tumorgewebe manchmal als Pfortaderthrombose (fehl-)interpretiert werden.

Hepatologische und hämostaseologische Diagnostik

Ausgehend von den Risikofaktoren für Pfortaderthrombosen (Tab. 1) ist zwischen zirrhotischer und nicht-zirrhotischer Pfortaderthrombose zu unterscheiden.

Bei Vorhandensein einer Leberzirrhose und Pfortaderthrombose ist es wichtig zu erheben (2):

- (a) Ätiologie der Leberzirrhose (z.B. Alkohol-assoziiert, Virushepatitis, metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung, autoimmune oder cholestatische Zirrhose, seltene Ursachen)
- (b) Schweregrad der Leberzirrhose (d.h. Child-Pugh Score und MELD [model of end-stage liver disease] Score; Leberfunktion, Nierenfunktion) und der assoziierten hämostaseologischen Störungen (d.h. Thrombozyten, Global-Gerinnungstests INR/PT und aPTT, ggfs. Einzelfaktoren)

- (c) Vorhandensein/Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms (d.h. Bildgebung plus ggfs. Tumormarker alfa-Fetoprotein [AFP])

Bei Vorhandensein einer nicht-zirrhotischen Pfortaderthrombose ist es wichtig zu erheben (2, 5):

- (a) Vorhandensein/Ausschluss eines myeloproliferativen Syndroms (d.h. JAK2 V617F Mutation, ggfs. CALR Mutation, ggfs. JAK2 Sequenzierung, ggfs. Knochenmarksbiopsie)
- (b) Angeborene Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin G20210A Mutation, Protein S / C / Antithrombinaktivität)
- (c) Erworbene Thrombophilie (Antiphospholipid-Syndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Therapie der Pfortaderthrombose bei Leberzirrhose

Bei der zirrhotischen Pfortaderthrombose sollte ein multimodales Vorgehen erfolgen, weil es sich um mehr als einen simplen Gerinnungsdefekt handelt. Gemeinsam zwischen Hepatologie, Hämostaseologie, interventioneller Radiologie und Transplantationschirurgie sollten folgende Aspekte in der Therapie bedacht werden (5, 6):

- Handelt es sich um ein/e potentielle/n Kandidat/in für eine Lebertransplantation (7)?
- Werden die Komplikationen der portalen Hypertension optimal adressiert (d.h. Varizen, Aszites, Enzephalopathie etc.) (8)?
- Kommt eine Thrombektomie und/oder ein TIPS als interventionelle Verfahren infrage?
- Welche Antikoagulation kann/soll eingesetzt werden?

Die Wahl der Antikoagulation richtet sich bei Patient:innen mit Leberzirrhose zum einen danach, wie hoch das Blutungsrisiko ist (z.B. drittgradige Ösophagusvarizen – zuerst endoskopische Versorgung erwägen), und zum anderen nach der Leber- und Nierenfunktion. Niedrigmolekulare Heparine können in allen Child-Stadien eingesetzt werden, sind aber bei einer GFR <30 ml/min nur mit Vorsicht einzusetzen (z.B. anti-Xa-Aktivität kontrollieren) und bei einer GFR <15 ml/min kontraindiziert. Vitamin-K-Antagonisten können prinzipiell bei Leberzirrhose eingesetzt werden; ihre lange Halbwertszeit und schwere Steuerbarkeit in der Zirrhose sind aber Herausforderungen. Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) können im Stadium Child A eingesetzt werden und sind im Stadium Child C alle kontraindiziert. Bei Child B ist eine Dosisanpassung zu erwägen, Rivaroxaban sollte bei Child-B-Leberzirrhose nicht eingesetzt werden (6). Eine Übersicht zeigt die **Tabelle 2**.

Leberfunktion	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Child A – DOAK möglich	150mg 2x/d	5mg 2x/d	60mg 1x/d	20mg 1x/d
Child B – DOAK mit Vorsicht	110mg 2x/d	2,5mg 2x/d	30mg 1x/d	nicht empfohlen
Child C – DOAK kontraindiziert	-	-	-	-

Tabelle 2: Einsatz direkt oraler Antikoagulanzen (DOAK) bei Leberzirrhose (modifiziert nach 2, 6). Die typischen Dosierungen zur Antikoagulation bei Pfortaderthrombose sind dargestellt. Weitere Anpassungen in Bezug auf Nierenfunktion und individuellem Blutungsrisiko müssen bedacht werden.

Es gibt inzwischen sehr gute Daten, dass die Antikoagulation bei zirrhotischer Pfortaderthrombose das Überleben verbessert. In einer Meta-Analyse wurden individuelle Daten von 500 Patient:innen aus fünf Studien einbezogen; 205 (41 %) erhielten eine Antikoagulation, 295 erhielten keine Antikoagulation (9). Die Antikoagulation reduzierte signifikant die Gesamtmortalität (adjustierte Hazard-Ratio 0,59; 95 % KI 0,49–0,70), unabhängig von der Schwere der Thrombose und der Rekanalisation. Die Wirkung der Antikoagulation auf die

Gesamtmortalität beruhte mutmaßlich auf einer Reduktion der leberbedingten Mortalität. Die Rekanalisationsrate war in der Antikoagulationsgruppe höher (adjustierte Odds Ratio 3,45; 95 % KI 2,22–5,36). Allerdings war auch die Blutungsrate in der Antikoagulationsgruppe signifikant höher (9).

Während diese hochwertige Meta-Analyse den Überlebensvorteil der prinzipiellen Antikoagulation bei zirrhotischer Pfortaderthrombose herausarbeiten konnte,

gibt es auch eine qualitativ schwächere Meta-Analyse zur Frage Vitamin-K-Antagonisten vs. DOAK zur Antikoagulation (10). In der Auswertung mit 552 Patient:innen aus 11 Studien (10 Beobachtungsstudien und nur 1 randomisierte Studie) zeigte sich in der DOAK-Gruppe eine höhere gepoolte Rate an Rekanalisierungen (relatives Risiko [RR] = 1,67, 95%-KI: 1,02-2,74) und niedrigere Thrombose-Progression (RR = 0,14, 95%-KI: 0,03–0,57). Das gepoolte Risiko für schwere Blutungen (RR = 0,29, 95 % KI: 0,08–1,01), Varizenblutungen (RR = 1,29, 95 % KI: 0,64–2,59) und Tod (RR = 0,31, 95 % KI: 0,01–9,578) waren in beiden Gruppen ähnlich (10).

Therapie der nicht-zirrhatischen Pfortaderthrombose

Bei einer frischen / akuten nicht-zirrhatischen Pfortaderthrombose sollte eine Thrombektomie erwogen werden; oftmals

muss diese über einen TIPS-Zugang erfolgen (oder alternativ über einen transsplenischen Zugang). Das Risiko für ein Rezidiv ist allerdings, abhängig von der Grunderkrankung (**Tab. 1**), hoch. Neben der Ursachenabklärung soll daher schnell eine Antikoagulation erfolgen (5, 6). In der Akutphase wird dafür klassischerweise niedermolekulares Heparin eingesetzt und dann auf eine orale Antikoagulation (DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten) gewechselt. Wenn keine Risikofaktoren erudierbar sind, soll bei einer akuten Pfortaderthrombose die Antikoagulation dann für sechs bis zwölf Monate erfolgen (2).

Bei chronischen Pfortaderthrombosen mit starkem Risikofaktor (z.B. hereditäre Thrombophilie) ist eine dauerhafte orale Antikoagulation erforderlich (2). Für das Vorgehen bei chronischer Pfortaderthrombose ohne spezifischen Risikofaktor liegt eine interessante prospektiv-randomisierte Studie vor (11). In dieser französischen multizentrischen Studie erhielten Patient:innen (n=111, 58% Männer, mittleres

Alter 50 Jahre) mit nicht-zirrhotischer chronischer Pfortaderthrombose ohne wesentliche Risikofaktoren für Thrombosen entweder 15 mg Rivaroxaban pro Tag (n=55) oder keine Antikoagulation (n=56). Der primäre Endpunkt war das zweijährige thrombosefreie Überleben. Nach zehn thrombotischen Ereignissen wurde vom unabhängigen „data safety monitoring board“ (DSMB) eine ungeplante Zwischenanalyse angefordert. Die Thromboseinzidenzrate betrug 0 pro 100 Personennjahre in der Rivaroxaban-Gruppe und 19,71 pro 100 Personennjahre (95%-Konfidenzintervall 7,49 bis 31,92) in der Gruppe ohne Antikoagulation (Log-Rank $P=0,0008$) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,8 Monaten. Basierend auf der Zwischenanalyse empfahl das DSMB, Patient:innen aus der Gruppe ohne Antikoagulation auf eine Antikoagulationsgruppe umzustellen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,3 Monaten (Intraquartilbereich 24,3 bis 47,8) traten bei zwei Patient:innen, die Rivaroxaban erhielten, und bei einem Patienten,

der keine Antikoagulation erhielt, schwere Blutungen auf. Todesfälle gab es keine (11). Interessanterweise konnten erhöhte D-Dimere-Spiegel nach einem Monat (≥ 500) das Risiko für Thrombosen anzeigen, wohingegen D-Dimere-Spiegel < 500 kein relevantes Re-Thromboserisiko mit sich brachten (11). Basierend auf dieser Studie wird aktuell empfohlen, auch ohne starken thrombophilen Risikofaktor bei chronischer Pfortaderthrombose eine langfristige orale Antikoagulation anzustreben (2).

Resümee

Betroffene mit Leberzirrhose haben nicht nur eine Blutungs-, sondern auch eine Thromboseneigung. Dies erklärt das häufige und prognostisch hochrelevante Auftreten von splanchnischen Thrombosen wie der Pfortaderthrombose bei Leberzirrhose. Generell gilt, dass bei der zirrhatischen Pfortaderthrombose eine Antikoagulation das Überleben verbessert (sofern das Blutungsrisiko vertretbar ist). Bei der

Verordnung von Antikoagulanzen sind die Schweregrade von Leberzirrhose (Child A-B-C) und Nierenfunktionseinschränkung zu beachten. DOAKs können mit Vorsicht bei der kompensierten Leberzirrhose eingesetzt werden, sind aber bei Child-C-Zirrhose kontraindiziert. Neben der Antikoagulation müssen in diesen Fällen das hepatologische Management von Komplikationen der portalen Hypertonie, die Option interventioneller Verfahren (z.B. TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) und die Möglichkeit einer Lebertransplantation bedacht werden. Im Fall einer zirrhotischen Pfortaderthrombose sollte auch immer eine Tumorbedingte Thrombose bei Leberzellkarzinom

ausgeschlossen werden. Bei der nicht-zirrhotischen Pfortaderthrombose ist eine gründliche Abklärung der Ätiologie (Myeloproliferative Neoplasie? Thrombophilie?) wichtig. Die (dauerhafte) Antikoagulation ist auch bei einer chronischen (nicht-zirrhotischen) Pfortaderthrombose sinnvoll. Durch die enge Zusammenarbeit zwischen Hepatologie, Hämostaseologie, interventioneller Radiologie und Viszeral-/Transplantationschirurgie konnte die Prognose der Pfortaderthrombose deutlich verbessert werden.

Literatur

1. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156:1582-1599 e1.
2. Elkrief L, Payance A, Plessier A, d'Alteroche L, Ronot M, Paradis V, Valla D, Rautou PE. Management of splanchnic vein thrombosis. *JHEP Rep* 2023;5:100667.
3. Kasper P, Tacke F, Michels G. [Coagulation disorders in liver cirrhosis - Diagnostics and management]. *Dtsch Med Wochenschr* 2024;149:963-973.
4. Xu S, Guo X, Yang B, Romeiro FG, Primignani M, Mendez-Sanchez N, Yoshida EM, Mancuso A, Tacke F, Noronha Ferreira C, De Stefano V, Qi X. Evolution of Nonmalignant Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Pictorial Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12:e00409.
5. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, Lisman T, Valla DC. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:366-413.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76:1151-1184.
7. Brozat JF, Pohl J, Engelmann C, Tacke F. [Liver transplantation in acute and acute-on-chronic liver failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2024.
8. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.

9. Guerrero A, Campo LD, Piscaglia F, Scheiner B, Han G, Violi F, Ferreira CN, Tellez L, Reiberger T, Basili S, Zamora J, Albillos A, Baveno Cooperation: an Ec. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTANT competing-risk meta-analysis. *J Hepatol* 2023;79:69-78.
10. Koh JH, Liew ZH, Ng GK, Liu HT, Tam YC, De Gottardi A, Wong YJ. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2022;54:56-62.
11. Plessier A, Gorla O, Cervoni JP, Ollivier I, Bureau C, Poujol-Robert A, Minello A, Houssel-Debry P, Rautou PE, Payance A, Scoazec G, Bruno O, Corbic M, Durand F, Vilgrain V, Paradis V, Boudaoud L, de Raucourt E, Roy C, Gault N, Valla D. Rivaroxaban Prophylaxis in Noncirrhotic Portal Vein Thrombosis. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoa2200104.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Frank Tacke

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie

Campus Virchow-Klinikum (CVK) und Campus Charité Mitte (CCM)

CVK: Augustenburger Platz 1 (Auf dem Gelände: Mittelallee 11, I. OG), D-13353 Berlin

Tel.: +49 (30) 450 553 022, Fax: +49 (30) 450 553 902

Email: frank.tacke@charite.de

Interessenkonflikte:

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Forschungsförderung: AstraZeneca, MSD, Gilead; Beratungs- und Vortragstätigkeit: AstraZeneca, Novo Nordisk, Gilead, Abbvie, Alnylam, BMS, Intercept, Falk, Boehringer, GSK, MSD, Pfizer, Novartis, Merz, Sanofi.