

Portalvenenthrombose bei Zirrhose: Antikoagulation ja oder nein?

Laurent Spahr

Unité d'Hépatologie, Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, HUG, Genève

Die Prävalenz der Portalvenenthrombose (PT) bei Patienten mit Zirrhose ohne Leberzellkarzinom liegt zwischen 1 und 26%, häufiger bei fortgeschrittener Hepatopathie. Die Unterscheidung einer neoplastischen Infiltration der Leberpforte von einer thrombotischen Obstruktion ist ganz wesentlich, denn eine Antikoagulation (AK) ist bei einem Leberzellkarzinom eindeutig nutzlos.

Ein (oft auch partieller) Portalvenenthrombus entsteht hauptsächlich aufgrund eines verlangsamten portalen Blutflusses, aber auch die Zirrhose muss – wegen des entsprechenden Ungleichgewichts zwischen endogenen pro- und antithrombotischen Faktoren – als thrombosebegünstigend gelten, trotz erniedrigter Routinemesswerte der Koagulationsfaktoren. Eine Untersuchung auf Thrombophilie ist bei kompensierter Zirrhose trotzdem angebracht [1]. Manchmal wird die Pfortaderthrombose bei der Abklärung von Schmerzen festgestellt, oft aber auch bei einer bildgebenden Untersuchung des Abdomens auf Leberzellkarzinom und/oder Komplikation einer Leberzirrhose.

Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich, oft geht eine PT mit Leberatrophie, Komplikationen des portalen Überdrucks, perioperativen technischen Schwierigkeiten bei der Lebertransplantation sowie erhöhter Mortalität nach der Transplantation einher. Es gibt daher gute Gründe, eine PT bei chronischer Lebererkrankung zu behandeln, sei es, um eine Ausdehnung des Thrombus in die Mesenterica zu begrenzen, die Folgen einer portalen Hypertension zu verringern oder eine Lebertransplantation zu erleichtern.

Im Gegensatz zu einer Portalvenenthrombose bei nicht-zirrhotischer Leber, wo der Nutzen einer AK klar belegt ist, bleibt der Stellenwert der AK bei der Behandlung der PT bei Zirrhose derzeit noch offen, und die entsprechende Literatur ist spärlich. Immerhin kann man sich auf die Erfahrungen der spezialisierten Zentren stützen und das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Antikoagulationsbehandlung bei Patienten mit Zirrhose ins Feld führen.

partieller, unvollständiger PT und vermehrt mit zunehmender Dauer der AK [5]. Überraschenderweise waren hämorrhagische Komplikationen selten (<5%), insbesondere auch Komplikationen von Ösophagusvarizen, wahrscheinlich dank einer auch nur bescheidenen Verbesserung der portalen Hypertension als Folge einer (partiellen oder vollständigen) Wiederherstellung der Zirkulation in der Pfortader. Bei fast der Hälfte der Patienten, die für eine Lebertransplantation vorgesehen waren, konnte dank Vitamin-K-Antagonisten die Pfortader wieder vollständig durchgängig gemacht werden, während bei der Mehrheit derjenigen ohne AK in diesem Zeitraum die PT zunahm, was erhöhten Blutverlust bei oder nach der Operation und weniger gute Überlebenseinsichten nach der Transplantation zur Folge hatte [2].

Die AK ist gut verträglich und wirksam zur Rekanalisierung der Pfortader und lässt sich leicht rückgängig machen (zumindest bei Vitamin-K-Antagonisten), wenn ein chirurgischer Eingriff nötig wird. Vorteil dieser medikamentösen Behandlung ist, dass sie weniger invasiv ist als ein – bei PT mitunter notwendiger – intrahepatischer porto-systemischer Shunt (oder TIPS) und ohne das Risiko, eine hepatische Enzephalopathie auszulösen. Zu erwähnen ist noch eine kürzlich publizierte prospektive Studie, in der Patienten mit Child-B- und -C-Zirrhose für zwölf Monate ein niedermolekulares Heparin erhielten [6]. Unter dieser Behandlung wurde im Vergleich zu Patienten ohne Antikoagulation eine geringere Inzidenz an PT und Leberdekomensation festgestellt. Zwar müssen diese Resultate noch bestätigt werden; trotzdem weisen sie darauf hin, dass der Nutzen einer AK bei diesen Patienten über die «reine» Repermeabilisierung der Pfortader und/oder Verhütung eines Thromboserückfalls hinausgehen könnte, und zwar dank der Verhütung von Parenchymverlust durch Thrombosen in den terminalen portalen Venolen, einer mögliche Ursache von Dekompensation und Zirrhose.

Argumente gegen eine Antikoagulation

Die Argumente gegen eine AK bestehen hauptsächlich darin, dass wenig wissenschaftliche Evidenz zugunsten der AK verfügbar ist, der Spontanverlauf der PT bei Zirrhose zu wenig bekannt ist, der Beginn einer PT und die optimale Therapiedauer schwer festzustellen sind und entsprechende Empfehlungen der Gesellschaften der Leberspezialisten fehlen. Hinzu kommt die Unsicherheit, welches Antikoagulans in welcher Dosierung verwendet und wie die Wirkung überwacht werden soll. Das ideale



Laurent Spahr

Argumente zugunsten einer Antikoagulation

Die Argumente stützen sich auf Resultate einiger Studien mit insgesamt etwa 160 Patienten mit meist partieller PT. Verschiedene Therapieprotokolle bezüglich Medikamente (Vitamin-K-Antagonisten oder niedermolekulares Heparin) und Therapiedauer (zwischen 3 und mehr als 6 Monaten) kamen zur Anwendung [2–5]. In 35–75% dieser Fälle wurde die Vene wieder durchgängig, dies häufiger bei rascher Initiierung der AK, bei

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

Medikament für diese Situation ist unbekannt. Bei Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten ist ein INR-Zielwert zwischen 2 und 3 wohl eine provisorische Lösung, da nicht validiert bei Zirrhose – bei welcher diese Werte oft pathologisch ausfallen. Hinzu kommen wegen unterschiedlicher Thromboplastine erhebliche Variationen zwischen verschiedenen Labors. Niedermolekulare Heparine können andererseits schwierig anzuwenden sein. Es sind nur wenige Daten zur Pharmakokinetik bei Zirrhose verfügbar. Die Dosierung erfolgt aufgrund des Körpergewichts, das manchmal wegen Ödemen und Aszites schwer zu bestimmen ist, und die Anti-Xa-Aktivität lässt kaum zuverlässige Rückschlüsse auf die gerinnungshemmende Aktivität zu, sondern eher auf die zirkulierende Menge. Überdies lässt sich die Wirkung – im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten – im Fall einer Hämorrhagie nicht rasch aufheben.

Schon die Erwähnung des Wortes Antikoagulation in Zusammenhang mit Leberzirrhose ruft im Allgemeinen

einen Angstreflex wegen unstillbarer Blutung hervor. Bei Patienten mit AK bei PT lag aber überraschenderweise der Anteil derjenigen mit auf die gerinnungshemmende Behandlung zurückzuführenden hämorrhagischen Komplikationen unter 10% [3–5], und Blutungen aus Ösophagusvarizen waren nicht stärker wegen der Behandlung [5]. Seltene durch AK verstärkte Ösophagushämorrhagien betrafen Ulzera nach endoskopischer Ligatur von Ösophagusvarizen; diese Blutungen wurden konservativ mit PPI und bei Bedarf Bluttransfusionen behandelt [2]. Die meisten Patienten mit blutungsgefährdeten Ösophagusvarizen profitierten sogar von einer endoskopischen Behandlung vor Beginn einer gerinnungshemmenden, unter Umständen mit einem Betablocker kombinierten Therapie [3, 5].

Die Alternative zu einer AK bei PT bei Leberzirrhose besteht in einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) [5]. Diese Technik ist natürlich invasiver als die AK. Sie ermöglicht es jedoch, neben der

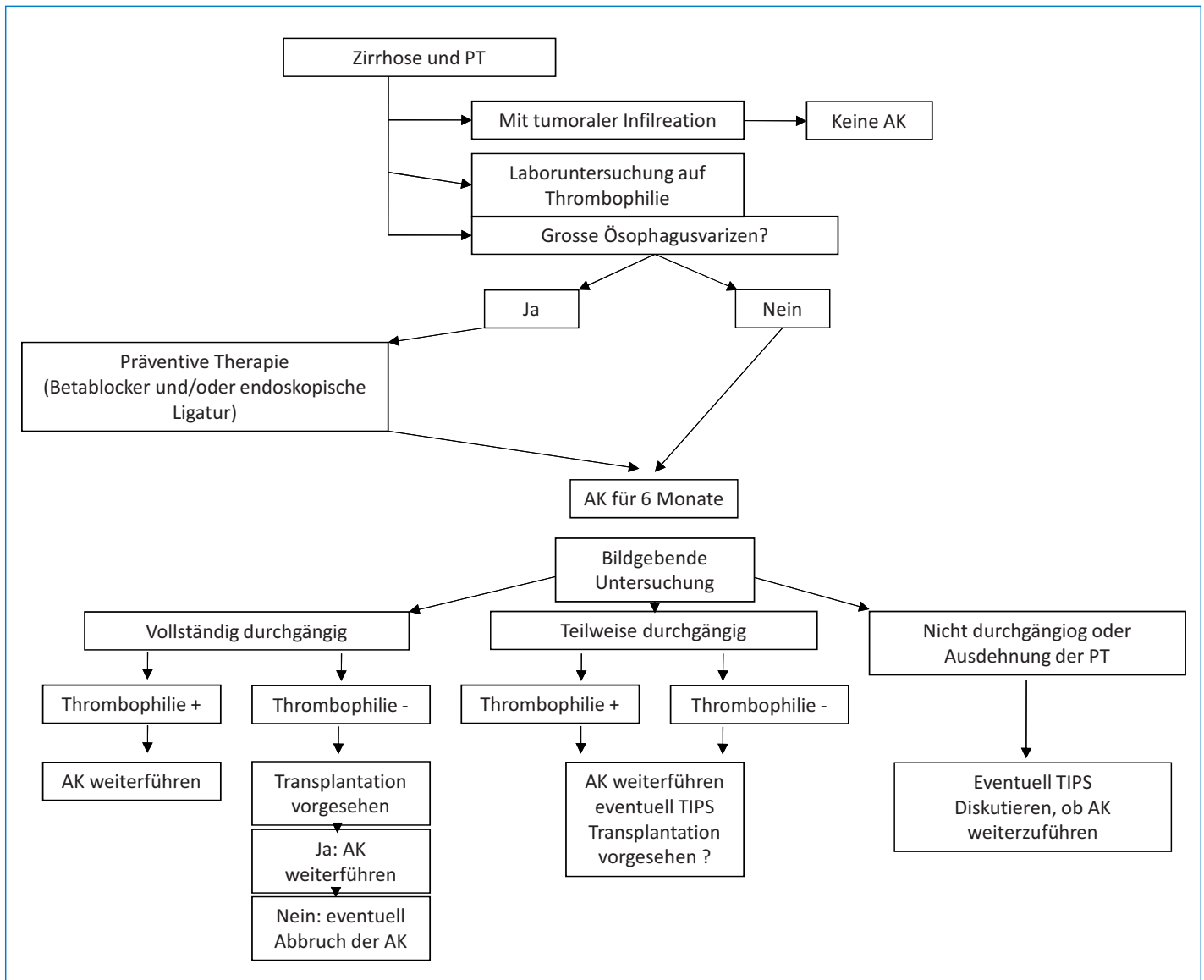



Abbildung 1

Algorithmus zur Behandlung der Portalvenenthrombose bei Zirrhose.

PT: Portalvenenthrombose; AK: Antikoagulation; TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt.

«mechanischen» Öffnung der teilweise oder gar gänzlich thrombosierte Portalvene, auch wieder einen Blutfluss in der Vene herzustellen und so das Thrombosereizdiversiko zu vermindern.

Massnahmenvorschläge

Aufgrund der oben angeführten Argumente und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zugunsten einer AK bei PT schlagen wir die in Abbildung 1  zusammengestellte Vorgehensweise vor.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Laurent Spahr
Unité d'Hépatologie
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie
HUG
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève 14
[Laurent.Spahr\[at\]hcuge.ch](mailto:Laurent.Spahr[at]hcuge.ch)

Literatur

- 1 Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2000;31(2):345–8.
- 2 Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005;54(5):691–7.
- 3 Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(6):448–51.
- 4 Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):776–83.
- 5 Senzolo M, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(6):919–27.
- 6 Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1253–60/1251–4.