

Gastroenterologie 2021 · 16:90–101
<https://doi.org/10.1007/s11377-021-00506-6>
Angenommen: 12. Januar 2021
Online publiziert: 10. Februar 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

J. Mayerle, München
F. Tacke, Berlin

**A. Queck · J. Trebicka**

Sektion Translationale Hepatologie, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

Nichtzirrhotische portale Hypertension – Ursachen und praktisches Management

Hintergrund

Die portale Hypertension (PHT) beschreibt eine pathologische Erhöhung des Pfortaderdrucks, die in Europa am Häufigsten durch eine Erhöhung des sinusoidalen Widerstands im Rahmen des Fortschreitens einer chronischen Lebererkrankung entsteht [1]. Die PHT ist als eine Erhöhung des Druckgradienten zwischen der Vena (V.) cava inferior und der Portalvene über 5 mm Hg definiert. Die am besten validierte Methode der Annäherung dieses Druckgradienten ist der Lebervenenenddruckgradient („hepatic venous pressure gradient“, HVPG), der in der Lebervene mittels einer Wedge-Position (Ballon- oder Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt [TIPS]) gemessen wird. Als schwerwiegende Komplikationen der klinisch signifikanten portalen Hypertension (HVPG ≥ 10 mm Hg) entstehen Ösophagusvarizen mit dem Risiko einer gastrointestinalen Blutung, eine Splenomegalie mit konsekutiver Thrombozytopenie, Aszites mit dem Risiko einer spontan bakteriellen Peritonitis, die hepatische Enzephalopathie und eine portopulmonale Hypertonie [2].

» Vaskuläre Erkrankungen der Leber sind selten

Im Krankheitsbild der nichtzirrhotischen portalen Hypertension (NCPH) wird eine PHT jedoch durch eine heterogene Gruppe von Erkrankungen ausgelöst, die nicht zu einem zirrhotischen

Umbau der Leber führen. Diese werden den vaskulären Erkrankungen der Leber zugeordnet. Insgesamt sind vaskuläre Erkrankungen der Leber seltene Krankheitsbilder (jeweils $< 5/10.000$ Patienten). Aufgrund der Seltenheit von vielen der einzelnen Grunderkrankungen oder aber der seltenen Entstehung der NCPH bei diesen Grunderkrankungen richten sich die Empfehlungen an Patientenserien und Kohortenstudien [4].

NCPH-Klassifikation nach anatomischer Lage der Portaldruckerhöhung

In der Klassifikation der NCPH wird zwischen prä-, intra- und posthepatischer Genese unterschieden, wobei die intrahepatische NCPH wiederum in präsinusoidal, sinusoidal und postsinusoidal aufgeteilt wird [3]. Die NCPH prähepatischen Ursprungs entsteht durch proximal der Leber gelegene Gefäßveränderung, wie z. B. eine Pfortaderthrombose [5] oder eine extrahepatische Obstruktion der Pfortader (EHPVO; [6]). Das Krankheitsbild der Pfortaderthrombose wird im selben Heft gesondert bearbeitet (siehe Beitrag von Dr. Steib, Prof. Dr. Seidensticker, Prof. Dr. Guba).

Die posthepatische NCPH entsteht durch Veränderungen im venösem Abstromgebiet der Leber, wie eine Obstruktion der hepatischen Venen oder der V. cava inferior z. B. durch das Budd-Chiari-Syndrom [7]. Auch kardiale Erkrankungen, die zu einem Rückstau des venösen Bluts in die Leber führen, können eine nichtzirrhotische Ursache portaler Hy-

pertension darstellen. Wichtige Vertreter sind hierbei die konstriktive Perikarditis, eine restriktive Kardiomyopathie oder eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz [8].

Intrahepatische NCPH

Es sind diverse Erkrankungen bekannt, die durch Veränderungen der Portalvenolen und/oder auch der Lebersinusoiden zu einer nichtzirrhotischen portalen Hypertension führen können, sog. präsinusoidale und sinusoidale NCPH. Neben angeborenen Defekten, wie der polyzystischen Lebererkrankung [11] oder der kongenitalen hepatischen Fibrose [12], können intrahepatische Infiltrationen der Pfortader durch Lymphome oder chronische lymphatische Leukämie [13] sowie granulomatöse Erkrankungen, wie die Sarkoidose [14] und die Schistosomiasis, zur NCPH führen [15]. Zusätzlich können auch Speichererkrankungen, wie Amyloidose oder Morbus Gaucher, eine sinusoidale NCPH auslösen [16, 17]. Trotzdem sind die Schistosomiasis und die idiopathische Form der NCPH (NCIPH) die häufigsten Ursachen, letztere meist durch inflammatorische oder medikamentös-toxische Geschehen getriggert [16, 17].

» Ein Abflusshindernis der Lebersinusoiden bedingt eine NCPH postsinusoidaler Genese

Dagegen führt ein Abflusshindernis der Lebersinusoiden zur Entwicklung einer NCPH postsinusoidaler Genese. Hierbei

sind das sinusoidale Obstruktionssyndrom, die Phlebosklerose hepatischer Venen (ausgelöst z. B. durch Alkohol oder Bestrahlung), die venookklusive Erkrankung und granulomatöse Phlebitiden (Sarkoidose) zu nennen [9, 10]. Die Krankheitsbilder des sinusoidalen Obstruktionssyndroms und der venookklusiven Erkrankung werden hierbei im selben Heft gesondert abgehandelt (siehe Beitrag von Dr. Schulz, Prof. Dr. Wree).

Schistosomiasis

Im Fall der Schistosomiasis, die die häufigste Ursache portaler Hypertension weltweit ist, kann die Entstehung sowohl durch prä- als auch sinusoidale Widerstandserhöhung aufgrund einer krankheitsassoziierten Fibrosierung entstehen [15]. Die Schistosomiasis ist eine parasitäre Erkrankung, die durch verschiedene Protozoenspezies (*Schistosoma* [S.] *mansoni*/*S. haematobium*/*S. intercalatum*/*S. mekongi*/*S. japonicum*) ausgelöst werden kann [26]. Hierbei ist eine Infektion mit *S. mansoni* (Vorkommen:

Afrika und Südamerika) die häufigste Ursache der Schistosomiasis weltweit [27]. Der Lebenszyklus beginnt durch die Ausscheidung von Zerkarien (Larven des Saugwurms) aus Süßwasserschnecken in betroffenen Gewässern. Diese infiltrieren die menschliche Haut bei Kontakt. Die Larven reifen nun im menschlichen Blutsystem zu Würmern und siedeln sich in den Mesenterialvenen an. Hier leben sie paarweise und produzieren Eier, die über den Darm ausgeschieden, aber auch anteilig über die Pfortader in die Leber gelangen können. Über den Darm freigesetzte Eier lassen Mirazidien entstehen, die von Süßwasserschnecken aufgenommen werden.

» In die Leber gelangte Eier lösen eine chronische inflammatorische Reaktion aus

In die Leber gelangte Eier lösen eine chronische inflammatorische Reaktion aus, die zu intrahepatischer periportal-er Fibrose mit konsekutiver portaler

Hypertension führt [28, 29]. Klinisch präsentiert sich eine Infektion initial durch eine Dermatitis im Bereich der betroffenen Hautstellen, gefolgt von der akuten Schistosomiasis (Katayama-Syndrom: Fieber, Diarrhö, abdominelle Schmerzen und trockener Husten) nach etwa 2–10 Wochen [30]. In der chronischen Phase präsentieren die Patienten Beschwerden abhängig der betroffenen Organsysteme, z. B. blutige Diarrhö bei intestinaler Manifestation aufgrund einer granulomatösen Entzündung des Kolons, mukosaler Infiltration von Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten sowie submukosaler Fibrose [31]. Häufig fallen die Patienten mit Symptomen portalvenöser Komplikationen auf [27].

Nichtzirrhotische idiopathische portale Hypertension (NCIPH)

Unter NCIPH wird ein Krankheitsbild beschrieben, das durch Komplikationen portaler Hypertension manifest wird, ohne dass thrombotische Veränderungen

Hier steht eine Anzeige.

gen der Lebergefäße oder eine Lebergrunderkrankung, wie z. B. die primär biliäre Cholangitis, vorliegen [18]. Das Krankheitsbild kann ein weites Spektrum histopathologischer hepatischer Befunde aufweisen [19]. Aufgrund dieser unterschiedlichen Ausprägung ist man ursprünglich von verschiedenen Krankheitsbildern ausgegangen, die seit dem Jahr 2011 unter dem Begriff der NCIPH zusammengefasst werden [20]. Die Erkrankung tritt weltweit mit allerdings höherer Inzidenz in Entwicklungsländern auf [21], weshalb ein Zusammenhang mit den hygienischen Standards und möglichen inflammatorischen/mikrobiellen Triggern angenommen wird.

» Die exakte Pathogenese der NCIPH ist noch nicht bekannt

Die exakte Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht bekannt, es zeigte sich allerdings ein Zusammenhang mit immunologischen und hämatologischen Erkrankungen oder medikamenten-toxischen Geschehen (antiretroviraler Therapie; [22, 23]). Zur Diagnosestellung müssen 5 Kriterien erfüllt werden: Es muss mehr als ein klinisches Zeichen portaler Hypertension bestehen. Primäre Lebererkrankungen sowie das Vorliegen einer Leberzirrhose müssen ausgeschlossen sein. Des Weiteren dürfen keine anderen Erkrankungen, die eine NCPH verursachen, vorliegen und die Pfortader und Lebervenen müssen frei perfundiert sein [4]. Histologische Charakteristika der NCIPH sind sinusoidale Erweiterungen, Phlebosklerose, noduläre Regeneration, paraportale Shunts und perisinusoidale Fibrose. Die einzelnen Merkmale können in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen.

Portosinusoidale vaskuläre Erkrankung (PSVD)

Die Diagnose der NCIPH impliziert das Vorliegen einer portalen Hypertension. Die typischen histologischen Veränderungen können jedoch auch ohne Zeichen portaler Hypertension auftreten. Zudem konnte gezeigt werden, dass während des Fortschreitens

der NCIPH ein erhöhtes Risiko für Pfortaderthrombosen besteht und auch vermehrt Koinzidenzen mit Lebererkrankungen (alkoholische Hepatitis/Hepatitis-C-Infektionen) auftreten. Per definitionem würden diese Patienten allerdings von der Diagnose einer NCIPH ausgeschlossen werden. Daher definierte die Arbeitsgruppe der vaskulären Lebererkrankungen (VALDIG) im Jahr 2019 eine Krankheitsentität unter dem Namen portosinusoidale vaskuläre Erkrankung. Die Namensgebung erfolgte aufgrund der charakteristischen histologischen Befunde, die allesamt die portalen Venolen oder Sinusoide betreffen [24].

» Ungefähr jede 3. portosinusoidale Erkrankung manifestiert sich durch eine Varizenblutung

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn neben einer aussagekräftigen Leberbiopsie (≥ 2 cm, kein Nachweis einer Zirrhose) spezifische histologische Veränderung der PSVD (1. obliterative portale Venopathie 2. nodulär regenerative Hyperplasie 3. inkomplette septale Fibrose) oder spezifische Zeichen einer portalen Hypertension ([1] gastrische, ösophageale oder ektipe Varizen [2], portalhypertensive Blutungen [3], portosystemische Kollaterale) vorliegen. Des Weiteren gilt die PSVD als gesichert, wenn nichtspezifische histologische Läsionen (z. B. Portaltraktveränderungen, milde perisinusoidale Fibrose) und unspezifische Zeichen einer portalen Hypertension ([1] Aszites [2] Thrombozytopenie $< 150.000/\mu\text{l}$ [3] Splenomegalie ≥ 13 cm) vorliegen. Ausschlusskriterien sind posthepatische Genesen nichtzirrhotischer portaler Hypertension wie das Budd-Chiari-Syndrom oder kardiale Erkrankungen. Zudem schließen maligne Infiltrationen der Leber, das Vorliegen einer Schistosomiasiserkrankung oder Sarkoidose, chronische cholestatische Lebererkrankungen oder angeborene Defekte (Abernathy-Syndrom, kongenitale hepatische Fibrose) eine PSVD aus. Das Positionspapier der European Association for the Study of the Liver (EASL) und VALDIG beschreibt ein mittleres Diagnosealter der Erkrankung von

38–46 Jahren, die überwiegend Männer betrifft. Ungefähr jede 3. Erkrankung manifestiert sich durch eine Varizenblutung, die Mehrheit der Erkrankungen wird allerdings zufällig, z. B. aufgrund moderater Transaminasenerhöhungen oder einer Thrombozytopenie, diagnostiziert. Bei Fortschreiten der Erkrankung entwickeln 20–50 % der Patienten Aszites und etwa 30 % eine Pfortaderthrombose [25].

Praktisches Management

Diagnostik

Asymptomatische Patienten fallen initial oft durch eine moderate Erhöhung der Transaminasen, alkalischen Phosphatase oder γ -Glutamyltransferase auf. Zudem kann sich eine Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie zeigen. Die Lebersynthese hingegen ist meist uneingeschränkt (Bilirubin und Albumin oft normwertig, Quick-Wert meist > 50 %; [32, 33]). Die Anamnese kann hierbei sowohl Hinweise auf eine zugrunde liegende Lebererkrankung liefern (z. B. Alkoholkonsum, metabolisches Syndroms, gehäuftes Vorkommen von Lebererkrankungen in der Familie) als auch auf eine NCPH (Azathioprineinnahme, mögliche Expositionen gegenüber Noxe [z. B. Arsen], Vorliegen einer Zöliakie oder Aufenthalt in Risikogebieten für Schistosomiasis).

» Im Rahmen der Abklärung ist eine Abdomensonographie indiziert

Im Rahmen der Abklärung ist eine *Abdomensonographie* inklusive *Doppler-Sonographie* der hepatischen und abdominalen Gefäße indiziert. Hinweise auf das Vorliegen einer NCPH liefern splanchnische Thrombosen sowie Zeichen portaler Hypertension wie Splenomegalie, Aszites ohne Hinweise für eine Leberzirrhose. Typisch für eine NCPH sind normale oder leichtgradig erhöhte Messwerte in der nichtinvasiven Lebersteifigkeitsmessung (< 10 – 13 kPa) trotz klinischer Zeichen einer portalen Hypertension [34]. Im nächsten diagnostischen Schritt er-

Hier steht eine Anzeige.



folgt eine *endoskopische Abklärung* zum Nachweis oder Ausschluss intestinaler Varizen oder einer portal-hypertensiven Gastropathie [35].

Bei bestätigter portaler Hypertension werden eine primäre Lebererkrankung (z. B. Virushepatitis, primär biliäre Cholangitis etc.) und ein zirrhotischer Umbau der Leber ausgeschlossen. Deshalb sind eine *Leberbiopsie* und auch die *HVPG-Messung* obligat.

» Eine Leberbiopsie und die HVPG-Messung sind obligat

Das Vorliegen von sinusoidalen Erweiterungen, Phlebosklerose, nodulärer Regeneration (ggf. durch Medikamenten-toxizität, z. B. Azathioprin), paraportalen Shunts oder perisinusoidaler Fibrose liefert weitere Hinweise auf das Vorliegen einer NCPH [20, 36]. Eine invasive Messung des hepatovenösen Druckgradienten (HVPG) liefert insbesondere Hinweise zur Differenzierung zwischen nichtzirrhotischer und zirrhotischer PHT. Bei der NCPH zeigt sich oft ein im Verhältnis zum klinischen Bild nur leichtgradig erhöhter Gradient (um die 10 mm Hg) im Gegensatz zur zirrhotischen Genese [37].

Zudem wird eine kardiologische Untersuchung hinsichtlich des Vorliegens von Anomalien (Ventrikel- oder Vorhofseptumdefekt), einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz und einer pulmonalen Hypertonie empfohlen. Aufgrund bekannter Assoziation der NCPH (insbesondere beim Vorliegen eines thrombotischen Verschlusses) mit hämatologischen Erkrankungen, soll eine hämatologische Abklärung prothrombotischer Faktoren, wie die angeborene oder erworbene Hämophilie, von Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes), eines myeloproliferativen Syndroms (*JAK2[V617F]*-Mutation, somatisches Calreticulin, Knochenmarkbiopsie), der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie und abdomineller bzw. metastasierter Tumorerkrankungen erfolgen. Einen Algorithmus der notwendigen Diagnostik beim Verdacht auf das Vorliegen einer NCPH ist in **Abb. 1** dargestellt.

Gastroenterologie 2021 · 16:90–101 <https://doi.org/10.1007/s11377-021-00506-6>
© Der/die Autor(en) 2021

A. Queck · J. Trebicka

Nichtzirrhotische portale Hypertension – Ursachen und praktisches Management

Zusammenfassung

Unter dem Krankheitsbild der nichtzirrhotischen portalen Hypertension (NCPH) wird eine heterogene Gruppe nichtzirrhotischer Pathogenesen portaler Hypertension zusammengefasst. Es wird anhand der korrespondierenden anatomischen Veränderungen zwischen einer prä-, intra- und posthepatischen Genese unterschieden. Gefäßveränderung proximal der Leber (z. B. Pfortaderthrombose) führen zu einer prähepatischen, distal der Leber gelegene (z. B. Budd-Chiari-Syndrom) zu einer posthepatischen NCPH. Intrahepatisch kann die NCPH durch angeborene Defekte (z. B. kongenitale hepatische Fibrose), granulomatöse Erkrankungen (Schistosomiasis, Sarkoidose), Malignome, Medikamente, das sinusoidale Obstruktionsyndrom, Speichererkrankungen (Amyloidose), idiopathisch und durch die portosinusoidale vaskuläre Erkrankung ausgelöst werden. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch Komplikationen portaler Hypertension, jedoch häufig auch als Zufallsbefund (Varizen; leichtgradige

Blutbildveränderungen; Transaminasen-/γ-Glutamyltransferase-Erhöhung). Die Basisdiagnostik umfasst den laborchemischen und histologischen Ausschluss einer Lebergrunderkrankung und Zirrhose, die abdominelle Sonographie und die Gastroskopie. Aufgrund einer Assoziation zu hämato- und immunologischen Erkrankungen ist eine interdisziplinäre Abklärung indiziert. Neben der Therapie der Grunderkrankung ist beim Vorliegen einer Thrombose oder einer prothrombotischen Veranlagung eine Antikoagulation empfohlen. Komplikationen der portalen Hypertension werden ähnlich wie bei der zirrhotischen portalen Hypertension behandelt, jedoch findet die Shunttherapie als endgültige Therapie bei erhaltener Leberfunktion mehr Verwendung.

Schlüsselwörter

Lebererkrankungen · Pfortader · Schistosomiasis · Sarkoidose · Amyloidose · Varizenblutung

Noncirrhotic portal hypertension—pathogenesis and practical management

Abstract

Noncirrhotic portal hypertension (NCPH) describes a disease pattern which leads to portal hypertension in the absence of liver cirrhosis. Distinguished by the corresponding anatomic changes of disease origin, NCPH is categorized as pre-, intra- or posthepatic. Vascular changes proximal to the liver (e.g., portal vein thrombosis) lead to prehepatic and distal changes to posthepatic NCPH (e.g., Budd-Chiari syndrome). Intrahepatic NCPH can be caused by congenital defects like liver fibrosis. Moreover, granulomatous diseases (schistosomiasis, sarcoidosis), intrahepatic tumors, drugs, sinusoidal obstruction syndrome, amyloid disease, idiopathic NCPH and portosinusoidal vascular disease induce NCPH. Clinical signs are due to complications of portal hypertension, but often this disease is an incidental finding. The diagnostic approach targets exclusion of primary

liver diseases and cirrhosis, including liver biopsy. Moreover, abdominal ultrasound and endoscopy are recommended. Because NCPH is associated with several hematological and immunological diseases, evaluation needs to be interdisciplinary. In addition to treatment of the underlying disease, anticoagulation therapy is recommended in patients with thrombosis or prothrombotic conditions. Complications of portal hypertension are treated similar to the management of cirrhotic portal hypertension. However, shunt therapy may be more commonly used as curative therapy in patients with preserved liver function.

Keywords

Liver diseases · Portal vein · Schistosomiasis · Sarcoidosis · Amyloidosis · Variceal hemorrhage

Hier steht eine Anzeige.



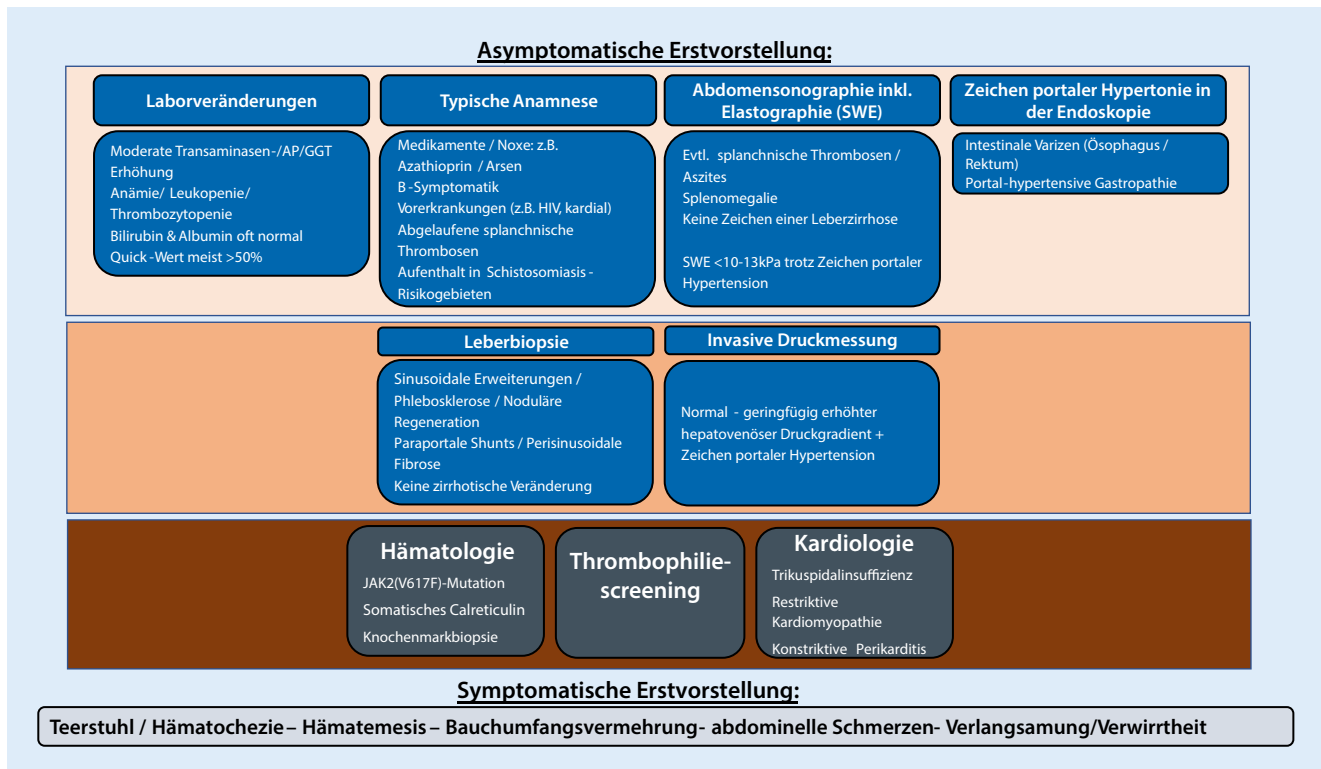


Abb. 1 ▲ Diagnostischer Algorithmus beim Verdacht auf das Vorliegen einer nichtzirrhotischen portalen Hypertension. AP alkalische Phosphatase, GGT γ-Glutamyltransferase

Therapie

Die Therapie der NCPH richtet sich auf die

- Behandlung der Grunderkrankung und damit die Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens der NCPH,
- Senkung der Wahrscheinlichkeit der Entstehung oder Zunahme einer splanchnischen Thrombose,
- Risikoreduktion und Behandlung der portal-hypertensiven Komplikationen (Blutung, Aszites).

Zur Therapieplanung ist ein interdisziplinärer und multimodaler Therapieansatz notwendig, was insbesondere an spezialisierten Zentren möglich ist. Das betrifft auch die strukturierte Nachsorge [20]. Ein Therapiealgorithmus der nicht-zirrhotischen portalen Hypertension ist in **Abb. 2** dargestellt.

Behandlung der Grunderkrankung

Schistosomiasis

Bei Diagnose einer Schistosomiasis empfiehlt die deutsche Leitlinie eine Therapie mit Praziquantel über 3 Tage, dosisabhängig von der nachgewiesenen Spezies (S. haematobium/mansoni: 40 mg/kgKG pro Tag und S. intercalatum/mekongi/guineensis/japonicum: 60 mg/kgKG pro Tag; [43]).

Medikamentöse Genese der NCPH

Eine langfristige kombinierte antiretrovirale Therapie mit Didanosin zeigte eine Assoziation mit dem Auftreten einer NCPH bei HIV-infizierten Patienten [40]. Bei Diagnosestellung wird daher ein Therapieregimewechsel empfohlen. Weitere Medikamente zeigten eine Assoziation mit dem Auftreten der NCPH (z. B. Amiodaron, Azathioprin). Bei Verdacht auf eine medikamentöse Ursache der NCPH sollte das mutmaßlich ursächliche Medikament abgesetzt und auf eine

andere Substanzklasse gewechselt werden. [41].

Sarkoidose

Bei Diagnosestellung einer Sarkoidose mit hepatischer Beteiligung und konsekutiver Entwicklung einer NCPH wird eine medikamentöse Therapie mit Prednisolon (initial: 0,5 mg pro kgKG) und ggf. auch Ursodesoxycholsäure (cave: „off-label“) empfohlen [42]. Bei fehlendem Ansprechen bzw. zur Kortisonreduktion kann im Verlauf die Hinzunahme weiterer Immunsuppressiva diskutiert werden (Methotrexat oder Azathioprin). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass insbesondere auch Azathioprin mit der NCPH assoziiert ist.

Leichtkettenamyloidose mit symptomatischem Organbefall

Bei signifikantem Organbefall ist die Therapie jeder Leichtketten(AL)-Amyloidose indiziert. Hierbei ist das Ziel, weitere Amyloidablagerungen zu verhindern. In Abhängigkeit der Mög-

lichkeit einer Hochdosistherapie wird eine Induktionstherapie (z. B. Bortezomib-Dexamethason), gefolgt von einer Hochdosismelphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation durch die aktuelle Leitlinie empfohlen. Sollte keine Hochdosistherapie möglich sein, bestehen die Alternativen in einer bortezomibhaltigen Kombinationstherapie oder einer Therapie mittels einer Melphalan/Dexamethason bzw. lenalidomid- oder daratumumabhaltigen Kombinationstherapie [45].

Morbus Gaucher

Beim Vorliegen eines Morbus Gaucher kommt es durch eine genetisch bedingte Störung statt des Abbaus zu einer Einlagerung von Glukozerebrosid in Makrophagen. Unbehandelt nimmt die Erkrankung einen chronisch progredienten Verlauf, der häufig mit ausgeprägter Hepatosplenomegalie einhergeht. Zur Therapie steht mit der Imiglucerase ein gentechnisch hergestelltes Enzym zur Verfügung, das das Glukozerebrosid abbaut.

Initial wird bei schwerem Skelettbefall oder massiver Hepatosplenomegalie und Panzytopenie eine hohe Dosis (60 E/kgKG alle 2 Wochen) empfohlen. Bei deutlicher Hepatosplenomegalie und/oder Panzytopenie und weniger schwerem Skelettbefall wird eine mittlere Dosis von 30–40 E/kgKG alle 2 Wochen empfohlen.

» Therapeutisch steht die Imiglucerase zum Abbau des Glukozerebrosids zur Verfügung

Liegt nur eine Hepatosplenomegalie ohne wesentlichen Knochenmark- und Skelettbefall vor, ist eine niedrige Dosis indiziert (20 E/kgKG alle 2 Wochen). Alternativ steht für Patienten, bei denen eine Enzymsubstitutionstherapie nicht infrage kommt, eine Substratreduktionstherapie mittels Miglustat (3-mal 200 mg/Tag) zur Verfügung [46].

Myelodysplastisches Syndrom

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) ist ei-

ne Vorstellung in einem hämatonkologischen Zentrum zu empfehlen. Die Therapie des MDS erfolgt in Abhängigkeit der Prognose des Gesamtüberlebens und des Risikos einer Progression in eine akute myeloische Leukämie. Diese kann anhand von Analysen des peripheren Bluts, des Knochenmarks und der Zytogenetik mittels Risikoscores evaluiert werden. Bei einer Niedrigrisikokonstellation reichen die Therapieoptionen von der Verlaufskontrolle über eine symptomatische Therapie einer Anämie mittels hämatopoetischer Wachstumsfaktoren, immunmodulatorischer und antiinflammatorischer Substanzen (Lenalidomid) bis hin zur immunsuppressiven Therapie (z. B. Cyclosporin) und einzig kurativen Option, der allogenen Stammzelltransplantation (SZT). Bei einer Hochrisikokonstellation wird zunächst die Option einer SZT geprüft. Alternativ besteht die Möglichkeit einer intensiven Chemotherapie oder Therapie mittels Azacitidin [44].

Myeloproliferative Neoplasie (MPN)

Bei Vorliegen einer MPN besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung arterieller und venöser Thrombosen. Die 3 häufigsten Vertreter stellen die essenzielle Thrombozythämie, die Polycythaemia vera und die primäre Myelofibrose dar. Bei der essenziellen Thrombozythämie besteht risikoadaptiert die Option der Verlaufskontrolle, Behandlung mit Azetylsalizylsäure (ASS, 50–100 mg/Tag), Hydroxyurea (20 bis maximal 40 mg/kgKG) oder Anagrelid (Anfangsdosis 1 mg/Tag). Zu Behandlung der Polycythaemia vera werden der Aderlass (500 ml 1–2/Woche bis zu einem Hämatokrit < 45 %) sowie ASS (100 mg/Tag), risikoabhängig Hydroxyurea (Anfangsdosis: 15–20 mg/kgKG/Tag) und Interferon(IFN)- α (z. B. IFN- α_2a : durchschnittliche Dosierung 90 μ g pro Woche) eingesetzt. Bei der primären Myelofibrose werden abhängig von der Risikokonstellation Verlaufskontrollen oder Ruxolitinib (Dosis abhängig von Thrombozytenzahl 2-mal 5–20 mg/Tag) empfohlen. Insbesondere die Behandlung mit Ruxolitinib (oder mögliche weitere JAK2-Inhibitoren) könnten eine

Besserung der portalen Hypertension hervorrufen. Die Evaluation einer allogenen Stammzelltransplantation ist Ultima Ratio bei diesen Patienten [47].

Lymphome/chronische lymphatische Leukämie

Die onkologische Therapie bei Vorliegen eines Lymphoms oder einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ist Stadien- und Subtypenabhängig. Die Therapieoptionen bei Diagnosestellung einer CLL beginnen bei einer reinen Verlaufsbeobachtung bis hin zur Durchführung einer Immunchemotherapie (siehe S3-Leitlinie CLL; [48]). Zur Therapie z. B. eines Hodgkin-Lymphoms stehen die kombinierte Radiochemotherapie sowie komplexe Chemotherapieprotokolle bis hin zur Stammzelltransplantation im Rezidiv zur Verfügung (siehe S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom; [49]).

Antikoagulation

Eine prophylaktische Antikoagulation zur Prävention von thrombotischen Ereignissen ohne Vorliegen einer prothrombotischen Konstellation kann aufgrund fehlender Daten eines Überlebensvorteiles nicht empfohlen werden [50]. Ein Screening bezüglich Thrombosen der venösen Gefäße wird alle 6 Monate mittels Sonographie empfohlen. Beim Vorliegen einer Thrombose oder einer eindeutigen prothrombotischen Kondition kann diese jedoch durchgeführt werden.

» Eine orale Antikoagulation scheint sicher und effektiv zu sein

Auch wenn in den Baveno-VI- und EASL-Richtlinien noch keine Empfehlung bezüglich des Einsatzes einer oralen Antikoagulation bei der NCPH gegeben wird, scheinen diese sicher und effektiv zu sein [51, 52]. Falls eine Antikoagulation begonnen wird, sollte diese bei Patienten ohne eindeutige prothrombotische Kondition mindestens für 6 Monate und längerfristig bei Patienten mit eindeutiger prothrombo-

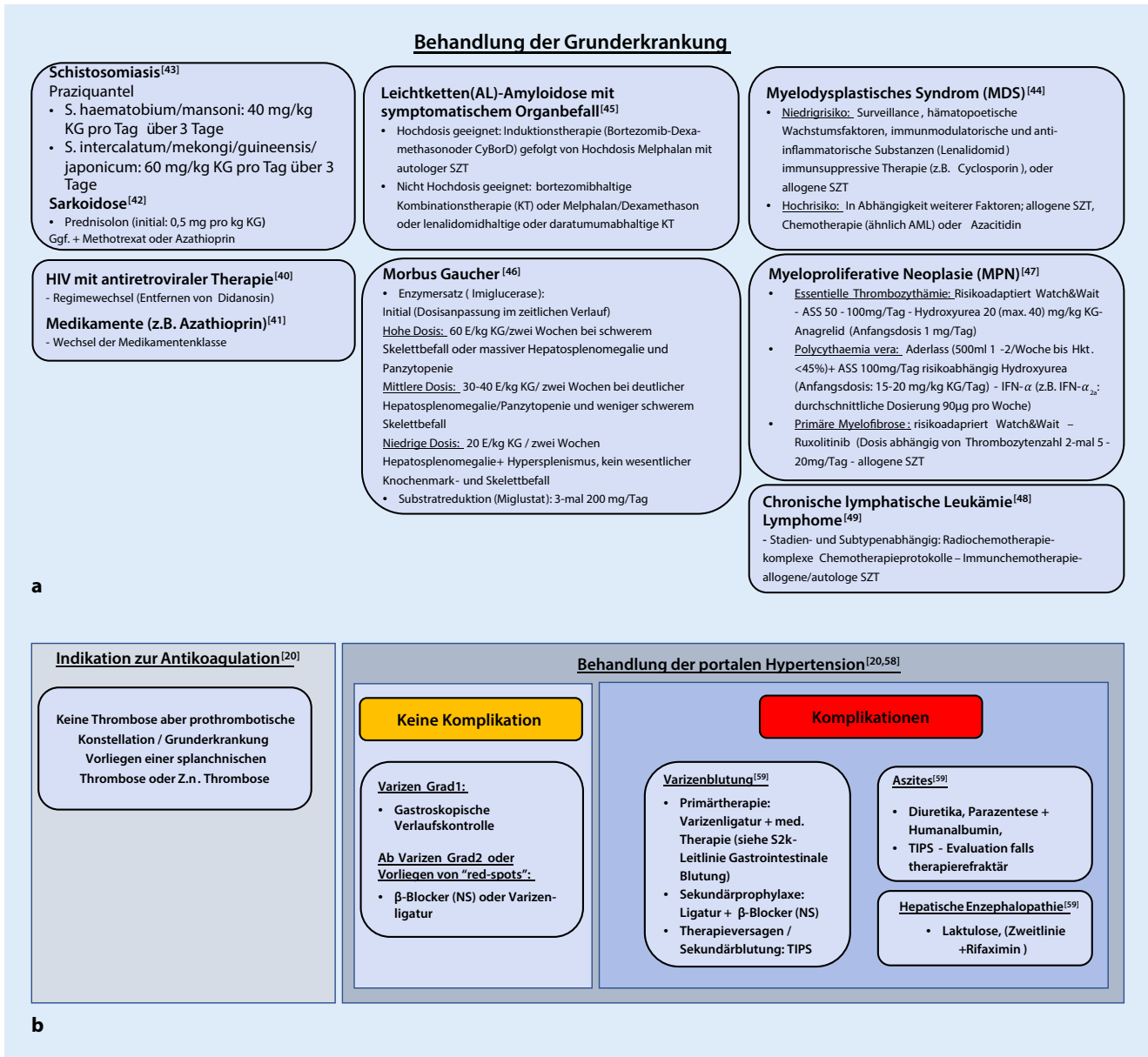


Abb. 2 ▲ Therapiealgorithmus der nichtzirrhosen portalen Hypertension, **a** Behandlung der Grunderkrankung, **b** Behandlung der portalen Hypertension. AML akute myeloische Leukämie; ASS Azetylsalizylsäure; CyBorD Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason; Hkt. Hämatokrit; IFN Interferon; NS nichtselektiv; SZT Stammzelltransplantation, TIPS transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

tischer Kondition durchgeführt werden [53].

Behandlung der Komplikationen der PHT

Die Empfehlungen zur Prävention und Behandlung der portalvenösen Komplikationen der NCPH orientieren sich stark an der zirrhosen PHT und damit an der Baveno-VI-Konferenz [20] und den EASL-Empfehlungen [4]. Aufgrund

mangelnder Daten beruhen diese Empfehlungen allerdings auf einem geringen Evidenzlevel und einer Expertenmeinung. Ein anzunehmender Überlebensvorteil von Patienten mit PHT nichtzirrhoser Genese im Vergleich zur Genese auf dem Boden einer kompensierten Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassifikation A) konnte nicht gezeigt werden. Das Risiko einer Varizenblutung und die Entstehung einer Portalvenenthrombose waren sogar vergleichsweise erhöht, wo-

hingegen Aszites häufiger bei Zirrhose auftrat [38].

» Der Einsatz nichtselektiver β -Blocker in der NCPH ist zu hinterfragen

Dies gibt Hinweise auf eine unterschiedliche Pathogenese, mutmaßlich führend auf einer Erhöhung des Portaldrucks, im Vergleich zur hyperdynamischen

Blutzirkulation in der dekompensierten Zirrhose mit reduziertem effektivem Blutfluss und renaler Minderperfusion. Daher muss der Einsatz nichtselektiver β -Blocker, die durch Blockade der extrahepatischen zirkulatorischen Dysfunktion eine Verbesserung der PHT in der Zirrhose zeigten, in der NCPH hinterfragt werden [39]. Zur evidenzbasierten Behandlung der NCPH werden dringend Register- und weitere klinische Studien benötigt. Unter anderen hat die EASL-VALDIG sich dies zum Ziel gesetzt und führt aktuell viele klinische Studien durch.

Prävention der portalhypertensiven Blutung

Da die Varizenblutung eine lebensbedrohliche Komplikation der PHT darstellt und bei fortschreitender Erkrankung gehäuft auftritt, ist die Prävention dieser Komplikation sowohl in der nichtzirrhosischen [54] als auch zirrhosischen PHT das primäre Ziel [55]. Eine Therapie zur Prävention einer Varizenblutung in der NCPH wird aktuell analog zur zirrhosischen PHT empfohlen. Eine Indexgastroskopie bei Erstdiagnose bzw. bei Verdacht auf eine NCPH ist indiziert. Bei Vorliegen von „Hochrisikovarizen“ (Vorliegen von „red spots“ oder mittelgroße Varizen) wird eine Therapie entweder mittels nichtselektivem β -Blocker (NSBB; Carvedilol oder Propranolol) oder endoskopischer Ligatur (EBL) in Abhängigkeit der Patienten- bzw. Behandlerpräferenz und des Nebenwirkungsspektrums empfohlen. Bei Abwesenheit von Varizen wird eine Verlaufsgastroskopie nach einem Jahr empfohlen. Sollte bereits ein Blutungsereignis aus intestinalen Varizen vorliegen, wird zur Prävention einer Rezidivblutung eine Kombinationstherapie aus NSBB und EBL empfohlen [4, 20, 56–58].

Anlage eines interventionellen oder operativen Shunts

Bei endoskopisch nichtstillbarer Varizenblutung und auch bei behandlungsbedürftigen Aszites besteht die Möglichkeit der Implantation eines transjugulären

intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS; [59]). Hierbei zeigten sich gute Ergebnisse bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, wenn keine schwerwiegenden extrahepatischen Komorbiditäten vorlagen. Insbesondere die Komplikation der hepatischen Enzephalopathie scheint nach TIPS-Anlage bei der NCPH aufgrund der meistens guten Leberfunktion der Patienten selten aufzutreten [60]. Portosystemische Shuntoperationen wurden durch die Möglichkeit einer TIPS-Anlage fast vollständig verdrängt. In Einzelfällen wurde bei der NCPH eine Splenektomie bei therapierefraktären Blutungen, Anämien oder Milzinfarkten durchgeführt. Dies sind aber sicherlich Einzelfälle, die in einer interdisziplinären Konferenz diskutiert und entschieden werden müssen [61]. Zudem besteht bei Leberversagen die Möglichkeit der Lebertransplantation. Hierbei müssen die Risiken der Transplantation und lebenslangen Immunsuppression mit denen der NCPH abgewogen werden, zumal auch hier die Datenlage äußert begrenzt ist.

Fazit für die Praxis

- Bei klinischen Zeichen einer portalen Hypertension ohne Zeichen einer Lebererkrankung muss an die nichtzirrhosische portale Hypertension (NCPH) gedacht werden – ein Krankheitsbild mit hoher Morbidität.
- Die NCPH ist mit hämatologischen, (auto-)immunologischen und neoplastischen Erkrankungen assoziiert.
- Die Vorstellung an einem hepatologischen Zentrum zur interdisziplinären Behandlung wird empfohlen.
- Neben der Behandlung der auslösenden Erkrankung ist das Primärziel der Behandlung die (Rezidiv-)Prophylaxe einer Varizenblutung.
- Hierfür können β -Blocker und/oder die endoskopische Varizenligatur angewendet werden.
- Bei Therapieversagen der konservativen Blutungsprophylaxe oder bei Aszites sollte die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts evaluiert werden.

- Beim Vorliegen einer Thrombose wird eine Antikoagulation (für mindestens 6 Monate) empfohlen.
- Eine Evaluation zur Lebertransplantation kann äquivalent zur zirrhosischen portalen Hypertension erfolgen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. J. Trebicka
Sektion Translationale
Hepatology, Medizinische
Klinik 1, Universitätsklinikum
Frankfurt, Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7,
60590 Frankfurt am Main,
Deutschland
jonel.trebicka@kgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Queck gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. J. Trebicka hat Vortrags- und Beratertätigkeiten für die Firmen Gore, Bayer, Alexion, MSD, Gilead, Intercept, Norgine, Grifols, Versantis und Martin Pharmaceutical durchgeführt, diese hatten jedoch keinen Einfluss auf Inhalte dieses Artikels.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V (2008) Portal hypertension and its complications. Gastroenterol

- ology 134:1715–1728. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.007>
2. García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J (2012) Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 57:458–461. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.007>
 3. Khanna R, Sarin SK (2014) Non-cirrhotic portal hypertension—diagnosis and management. *J Hepatol* 60:421–441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.013>
 4. European Association for the Study of the Liver (2016) EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 64:179–202. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.040>
 5. Hoekstra J, Janssen HLA (2009) Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 67:46–53
 6. Sarin SK, Agarwal SR (2002) Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 22:43–58. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23206>
 7. Janssen HLA, García-Pagán J-C, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla D-C (2003) Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 38:364–371. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00434-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00434-8)
 8. Troughton RW, Asher CR, Klein AL (2004) Pericarditis. *Lancet* 363:717–727. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15648-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15648-1)
 9. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giralt S et al (2010) Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:157–168. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.08.024>
 10. Moreno-Merlo F, Wanless IR, Shimamatsu K, Sherman M, Greig P, Chiasson D (1997) The role of granulomatous phlebitis and thrombosis in the pathogenesis of cirrhosis and portal hypertension in sarcoidosis. *Hepatology* 26:554–560. <https://doi.org/10.1002/hep.510260304>
 11. Bernts LHP, Drenth JPH, Tjwa ETTL (2019) Management of portal hypertension and ascites in polycystic liver disease. *Liver Int* 39:2024–2033. <https://doi.org/10.1111/liv.14245>
 12. Zhu B, Du Z, Wang Z, Li Y, Zhang J, Zhu H (2020) Congenital hepatic fibrosis in children and adults: clinical manifestations, management, and outcome—case series and literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2020:1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/8284274>
 13. Wanless IR, Godwin TA, Allen F, Feder A (1980) Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with a hypothesis on the pathogenesis. *Medicine* 59:367–379
 14. Rossi G, Zioli M, Roulot D, Valeyre D, Mahévas M (2020) Hepatic sarcoidosis: current concepts and treatments. *Semin Respir Crit Care Med* 41:652–658. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713799>
 15. Andersson KL, Chung RT (2007) Hepatic schistosomiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 10:504–512. <https://doi.org/10.1007/s11938-007-0050-y>
 16. Carubbi F, Cappellini MD, Fargion S, Fracanzani AL, Nascimbeni F (2020) Liver involvement in Gaucher disease: a practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Dig Liver Dis* 52:368–373. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.01.004>
 17. Takayasu V, Silva Laborda L, Bernardelli R, Pinesi HT, Polo Minguete e Silva M, Chiavelli V, Simões AB, Felipe-Silva A (2016) Amyloidosis: an unusual cause of portal hypertension. *Autops Case Rep* 6:9–18. <https://doi.org/10.4322/acr.2016.035>
 18. Hillaire S, Bonte E, Denninger M-H, Casadevall N, Cadranet J-F, Lebrech D, Valla D, Degott C (2002) Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 51:275–280. <https://doi.org/10.1136/gut.51.2.275>
 19. Schouten JNL, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HLA (2011) Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 54:1071–1081. <https://doi.org/10.1002/hep.24422>
 20. de Franchis R, Baveno VI Faculty (2015) Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 63:743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
 21. Okuda K (2002) Non-cirrhotic portal hypertension: why is it so common in India? *J Gastroenterol Hepatol* 17:1–5. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02660.x>
 22. Chang P-E, Miquel R, Blanco J-L, Laguno M, Bruguera M, Abralde J-G, Bosch J, Garcia-Pagan J-C (2009) Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 104:1707–1714. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.165>
 23. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, Cadiot G, Bouhnik Y, De Vos M, Bourelle A et al (2007) Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 56:1404–1409. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.114363>
 24. De Gottardi A, Rautou P-E, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad SD, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F et al (2019) Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4:399–411. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30047-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30047-0)
 25. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, Francoz C, Denninger M-H, Durand F, Bedossa P et al (2011) Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 54:455–461. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.038>
 26. Sturrock RF (2001) The Schistosomes and their intermediate hosts. *Trop Med Sci Pract*. https://doi.org/10.1142/9781848161511_0002
 27. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH (2014) Human schistosomiasis. *Lancet* 383:2253–2264. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61949-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61949-2)
 28. Messmann H, Andus T, Baum K (Hrsg) (2012) Klinische Gastroenterologie: das Buch für Fort- und Weiterbildung. Thieme, Stuttgart
 29. Burke ML, Jones MK, Gobert GN, Li YS, Ellis MK, McManus DP (2009) Immunopathogenesis of human schistosomiasis. *Parasite Immunol* 31:163–176. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01098.x>
 30. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP (2007) Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* 7:218–224. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70053-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70053-1)
 31. Cao J (2010) Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of colonic schistosomiasis: a report of 46 cases. *World J Gastroenterol* 16:723. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i6.723>
 32. Görtzen J, Hunka LM, Vonnahme M, Praktiknjo M, Kaifé A, Fimmers R, Jansen C, Heine A, Lehmann J, Goethert J et al (2016) γ -glutamyl transferase is an independent biomarker of splanchnic thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasm. *Medicine* 95:e3355. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003355>
 33. Sarin SK, Khanna R (2014) Non-cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 18:451–476. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.01.009>
 34. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E (2008) Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134:960–974. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.034>
 35. Kovacs TOG, Jensen DM (2019) Varices: esophageal, gastric, and rectal. *Clin Liver Dis* 23:625–642. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.005>
 36. Kage M (2017) Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Hepatol Int* 11:409–411. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9823-0>
 37. Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abralde JG, Bosch J, Garcia-Pagan JC (2012) Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 44:855–860. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.005>
 38. Gioia S, Nardelli S, Pasquale C, Pentassuglio I, Nicoletti V, Aprile F, Merli M, Riggio O (2018) Natural history of patients with non-cirrhotic portal hypertension: comparison with patients with compensated cirrhosis. *Dig Liver Dis* 50:839–844. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.01.132>
 39. Trebicka J (2018) Non-cirrhotic portal hypertension: a possibly benign but complicated disease. *Dig Liver Dis* 50:845–846. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.018>
 40. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, Calmy A, Mueller NJ, Muellhaupt B, Weber R et al (2009) Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 49:626–635. <https://doi.org/10.1086/603559>
 41. Seo JW, Kim ES, Han M-H, Kwon YO (2020) A case of non-cirrhotic portal hypertension related to azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease. *Intest Res*. <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00016>
 42. Prasse A (2016) The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0565>
 43. AWMF online (2017) S1-Leitlinie 042-005 „Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose)“
 44. Hofmann W-K, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thol F, Stauder R, Passweg J, Germsing U (2020) Myelodysplastische Syndrome (MDS) (Onkopedia Leitlinie)
 45. Hegenbart U, Agis H, Nogai KA, Schwotzer R, Schönland S (2020) Amyloidose (Leichtketten (AL) –Amyloidose) (Onkopedia Leitlinie)
 46. Beck M, vom Dahl S, Mengel E, Niederau C, Poll L, Rolfs A (2006) Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher der
 47. Lengfelder E, Griebhammer M, Petrides PE (2019) Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (Onkopedia Leitlinie)
 48. AWMF online (2017) S3-Leitlinie Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) (AWMF-Registernummer: 018-0320L)
 49. AWMF online (2019) S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom (AWMF-Registernummer: 018/029)
 50. Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI (2007) Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic

portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 102:2536–2540. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01428.x>

51. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, Mascarenhas J (2020) The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv* 4:655–666. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001310>
52. Priyanka P, Kupec JT, Krafft M, Shah NA, Reynolds GJ (2018) Newer oral anticoagulants in the treatment of acute portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Int J Hepatol* 2018:1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/8432781>
53. Plessier A, Rautou P-E, Valla D-C (2012) Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 56:S25–S38. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(12\)60004-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(12)60004-X)
54. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, Kumar A (2010) Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 139:1238–1245. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.017>
55. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group (2003) Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 38:599–612. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50385>
56. European Association for the Study of the Liver (2018) EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 69:406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
57. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2007) Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 46:922–938. <https://doi.org/10.1002/hep.21907>
58. Lynen Jansen P, Götz M, Trebicka J (2017) S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung: AWMF-Register Nr. 021–028. *Z Gastroenterol* 55:937–946. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116861>
59. Lynen Jansen P, Gerbes A, Labenz J, Jungnitsch J, van Leeuwen P (2019) Leitlinienreport zur aktualisierten S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zu Komplikationen der Leberzirrhose: AWMF-Register Nr. 021-017. *Z Gastroenterol* 57:e121–e129. <https://doi.org/10.1055/a-0873-4682>
60. Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, Nault J-C, Carbonell N, Cervoni J-P, Abdel Rehim M et al (2016) Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension: LIVER failure/cirrhosis/portal hypertension. *Hepatology* 64:224–231. <https://doi.org/10.1002/hep.28547>
61. Sarin S, Kapoor D (2002) Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol* 17:526–534. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02764.x>

Infektionsrisiken nach einer Transplantation vermeiden

Nach Organ- oder Stammzelltransplantation haben Patientinnen und Patienten ein hohes Risiko für schwere Infektionen. Die Zahl dieser Komplikationen ist groß, doch über die Zusammenhänge zwischen Transplantation und Infektionen ist bisher zu wenig bekannt. Im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) wurde eine Kohorte etabliert, die eine exzellente Grundlage für Forschungen in diesem Problembereich bietet: Die Transplantationskohorte des DZIF stellt umfassende medizinische Daten und biologische Proben von transplantierten Patient*innen in ganz Deutschland zur Verfügung.

Die DZIF-Transplantationskohorte, die seit 2014 eingerichtet wird, enthält derzeit 21.025 Blutproben und 6.605 weitere Bioproben; insgesamt konnten bisher 1.661 Patientinnen und Patienten in die Datenbank aufgenommen werden. Dazu gehören Empfänger von Organen wie Herz, Nieren, Leber, Bauchspeicheldrüse sowie von Stammzellen. Sie alle sind nach einer Transplantation durch Krankheitserreger hochgradig gefährdet, da ihre Immunabwehr unterdrückt wird, um das neue Organ vor Abstoßung zu schützen. Daten aus anderen Registerstudien wie der Swiss Transplant Cohort Study zeigen, dass Infektionen bei bis zu 52 Prozent aller Todesfälle nach einer Organtransplantation als ursächlich gelten.

Eine soeben veröffentlichte Publikation beschreibt den Aufbau und die spezielle Zielsetzung der DZIF-Transplantationskohorte. „Wir müssen besser verstehen, wie es zu Infektionen kommt, welche Faktoren beim Spender und beim Empfänger eine Rolle spielen und wie man das Risiko verringern kann“ sind sich die Erstautoren, Dr. Daniela Schindler und Prof. André Karch, einig. Viel zu viele Fragen seien noch offen, der Forschungsbedarf sei nach wie vor groß. Mehr als 3.500 Organtransplantationen und 7.000 Stammzelltransplantationen werden jedes Jahr in Deutschland durchgeführt.

Obwohl es viele etablierte Kohortenstudien und Register in der Transplantationsmedizin gibt, fehlte es bisher an Daten, die das Infektionsgeschehen genauer in den Blick nehmen, und an der Möglichkeit, diese Daten mit Probenmaterial zu kombinieren. „Die Gewinnung von medizinischen Daten und Proben, nicht nur zu festen Zeitpunkten, sondern auch im Falle einer Infektion, ist die besondere Stärke der DZIF-Transplantationskohorte“, betont Schindler, die das Projekt koordiniert. Da mehrere Universi-

tätskliniken und Transplantationszentren über das DZIF an der Kohorte beteiligt sind, können ausreichend viele Patientinnen und Patienten rekrutiert sowie Proben gesammelt werden. Nach der Aufnahme zum Zeitpunkt der Transplantation werden im ersten Jahr alle drei Monate medizinische Daten erhoben, anschließend jährlich. Dazu gehören Informationen zu Vorerkrankungen, bestehenden Infektionen, dem Verlauf der Transplantation, der Medikation und auftretenden infektiösen Ereignissen. Als Biomaterialien werden Blut-, Urin- und Stuhlproben in Biobanken nach höchsten Qualitätsstandards gesammelt.

Diese Datenbasis steht nun Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus dem DZIF sowie externen Forscherinnen und Forschern für ihre Untersuchungen zur Verfügung. „Indem wir detaillierte Informationen zu den verwendeten Medikamenten zur Immunsuppression sammeln und die Komplikationen sowie die Behandlungen genau dokumentieren, bieten wir ein breites Spektrum an Forschungsmöglichkeiten in diesem Feld an“, erklärt Daniela Schindler. Zukünftige Studien mit Proben und Daten der Kohorte können beispielsweise bestimmte virale Infektionen mit Komplikationen bei den Transplantierten in Verbindung bringen und die langfristige Wirkung von antiviralen Therapien als Vorsorgemaßnahme untersuchen. Bis 2023, so das Ziel der Beteiligten, sollen 3500 Patientinnen und Patienten in die Kohorte eingeschlossen und bis mindestens 2025 nachverfolgt werden.

Quelle: Karola Neubert, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung