



UniversitätsKlinikum Heidelberg



---

# Hämostaseologische Therapie von Blutungen in der Neurochirurgie

---

13. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin

Sitzung „Gerinnungsmanagement in der Neurochirurgie“  
Leipzig, 6. Dezember 2013

---

Christopher Beynon  
Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

# Gerinnungsstörungen in der Neurochirurgie

## *Traumatic Head Injury in the Anticoagulated Elderly Patient: A Lethal Combination*

AMIR KARNI, M.D. ROBERT HOLTZMAN, M.D., F.A.C.S., THOMAS BASS, M.D., GREG ZORMAN, M.D., F.A.C.S.,

Am Surg 2001



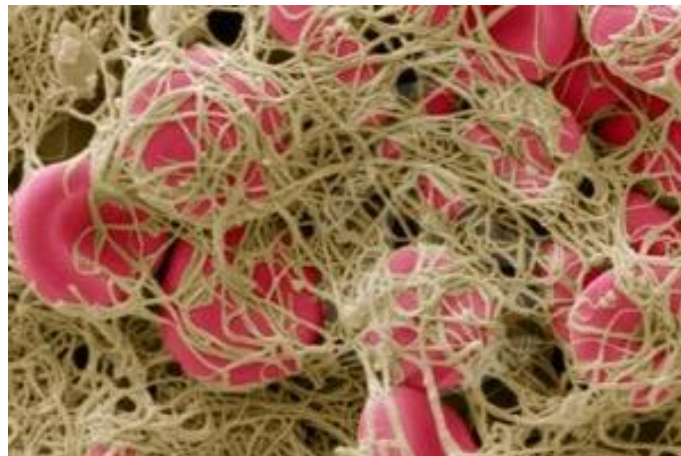
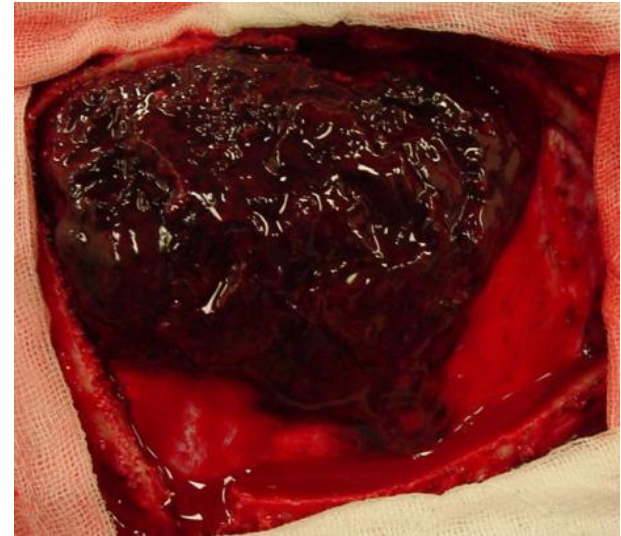
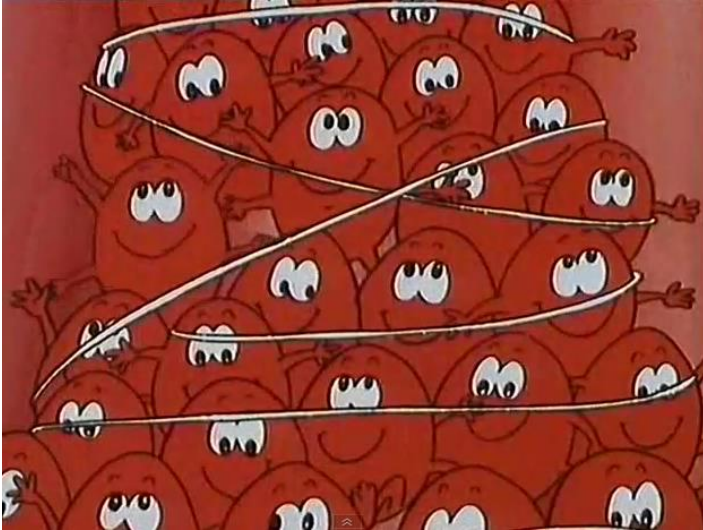
# Übersicht

---

- Pathophysiologische Grundlagen
- Koagulopathie bei Trauma und Blutverlust
- Therapie von Blutungen bei Patienten mit
  - oralen Antikoagulantien
  - Thrombozytenaggregationshemmern
  - ‚Neuen / Direkten‘ Antikoagulantien

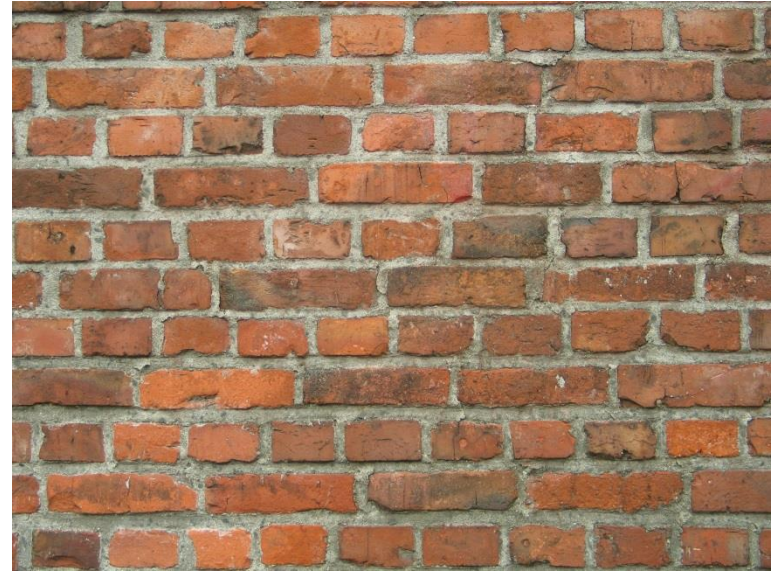
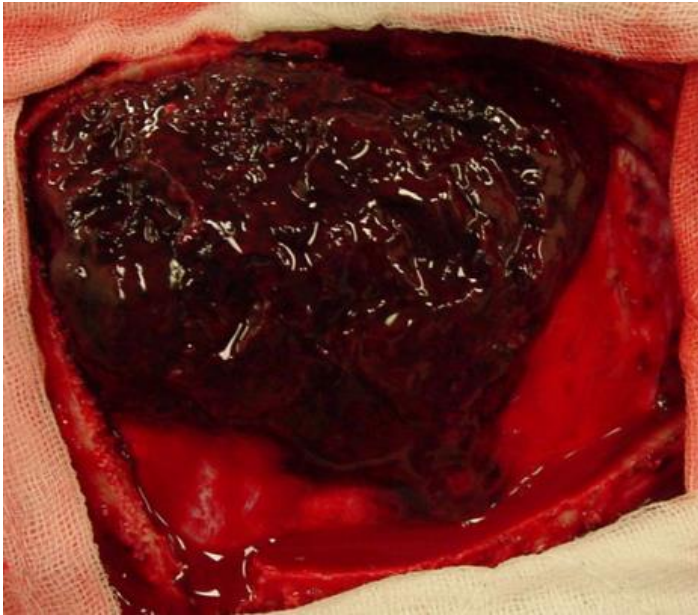
# Pathophysiologie der Hämostase

---



# Hämostase: Das ‚Backstein + Mörtel‘ - Konzept

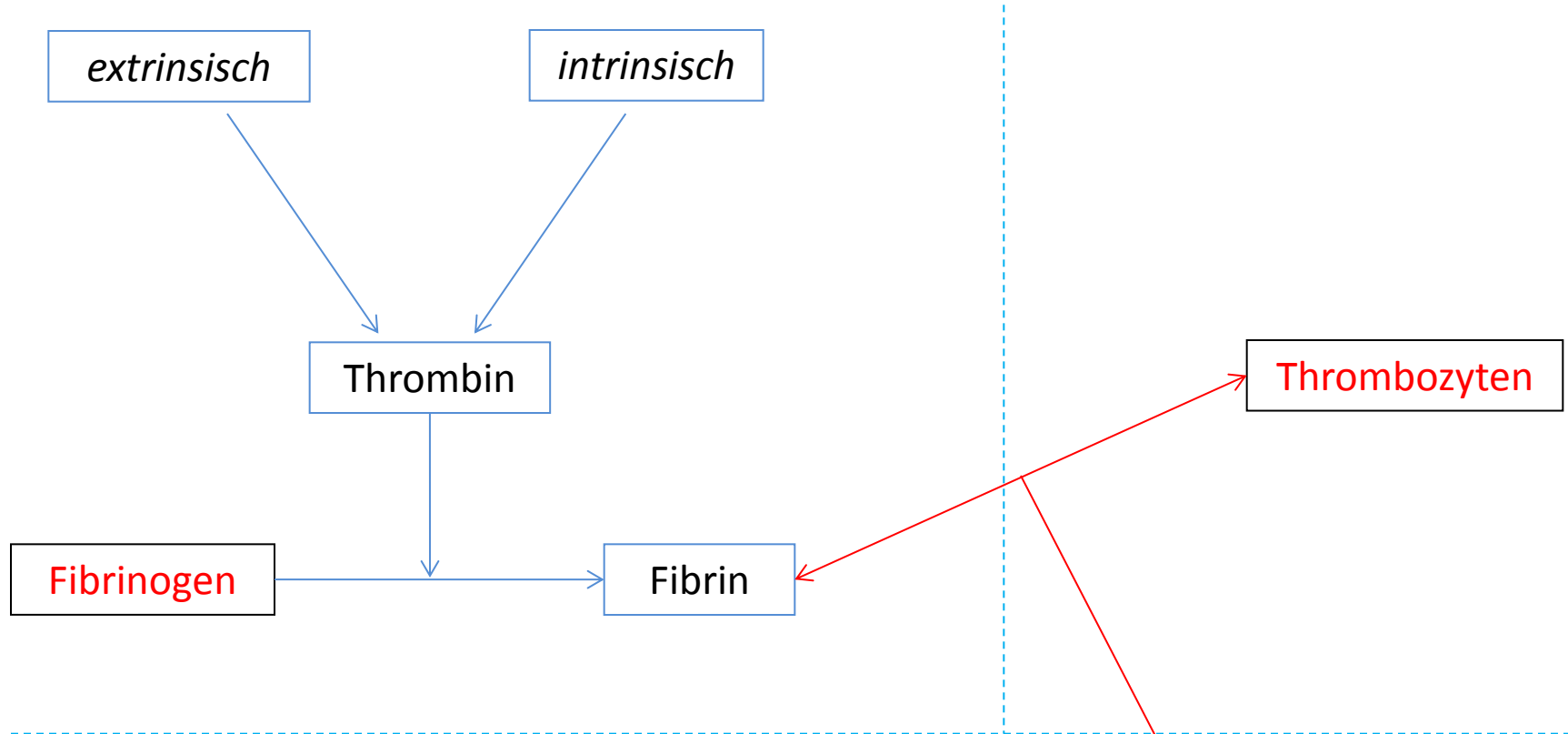
---



# Pathophysiologie der Hämostase

## PLASMATISCH

## THROMBOZYTÄR



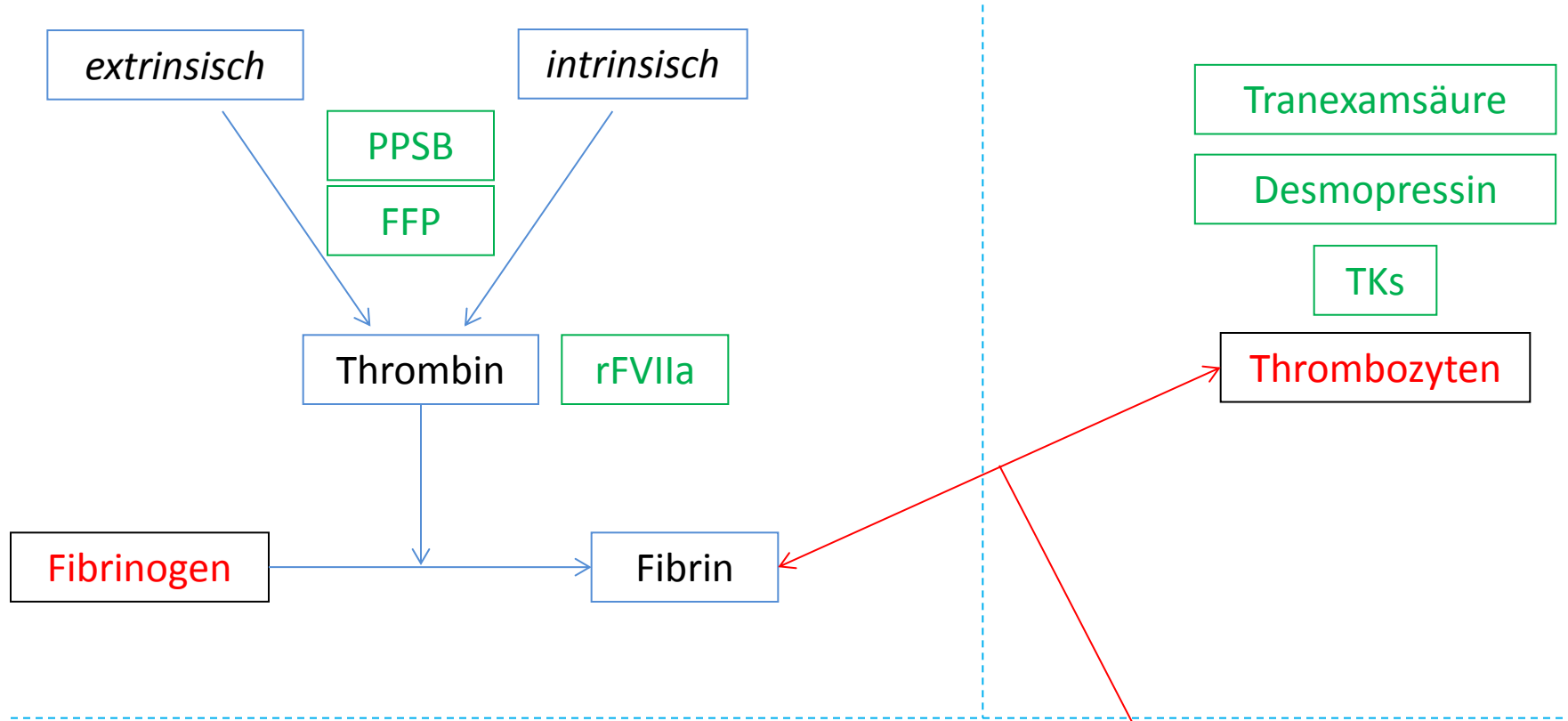
## FIBRINOLYSE



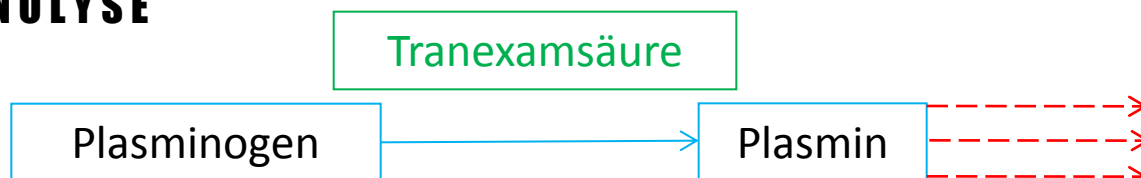
# Pathophysiologie: Hämostatische Therapie

## PLASMATISCH

## THROMBOZYTÄR



## FIBRINOLYSE



# Hämostaseologische Therapie: Laboranalysen

---

- Anamnese entscheidend bei elektiven Eingriffen
- Standardparameter und Zielwerte:
  - Prothrombinzeit (INR): < 1.5
  - aPTT: < 45 Sekunden
  - Fibrinogen: > 1.5 g/L
  - Thrombozyten: > 100'000/nL
- Ggf. weitere Untersuchungen (ROTEM<sup>®</sup>, Multiplate<sup>®</sup>)





# Ursachen einer erhöhten Blutungsneigung

---

- Hereditäre Koagulopathie
  - Anamnese
  - häufigste: Von Willebrand-Jürgens-Syndrom
- Medikamenteninduziert
  - Aspirin, Clopidogrel
  - NSAR (Ibuprofen<sup>®</sup>, Voltaren<sup>®</sup>)
  - Antikoagulantien
- Aktiver Blutverlust (z.B. intraoperativ, Trauma)
  - aktive Blutungsquellen
  - hoher Blutverlust (Faktorenverbrauch, Hyperfibrinolyse)
- Systemische Ursachen
  - Hypothermie, Azidose, Hypokalzämie

# Voraussetzungen für eine optimale Hämostase

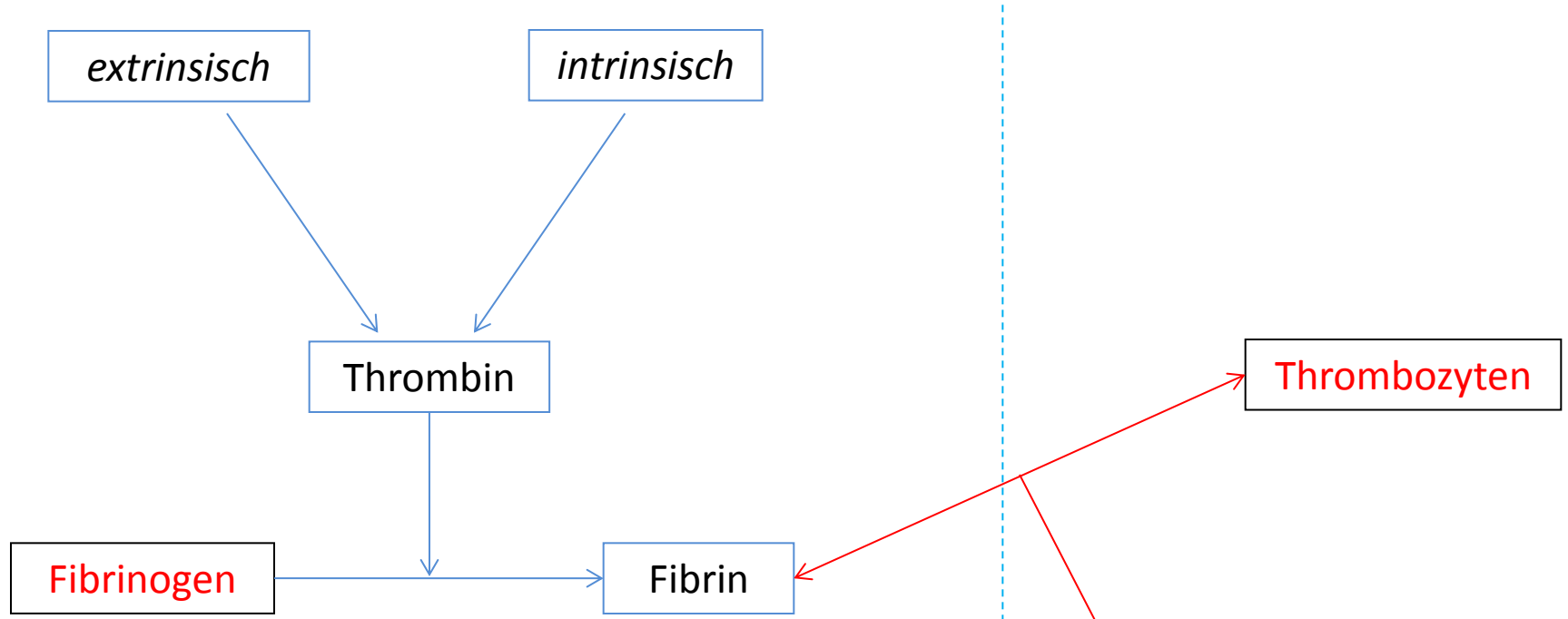
---

- Bei aktiven Blutungen
  - Blutungen stoppen (Kompression, Chirurgie)
  - frühzeitiger Volumenersatz mit Gefrierfrischplasma
- Normothermie anstreben
- Arterielle Hypertension vermeiden
- pH / Elektrolyte normalisieren
- Fibrinogenmangel / Thrombozytopenie vermeiden
- Frühe Identifikation einer Koagulopathie durch geeignete Tests

# Pathophysiologie: Hyperfibrinolyse

## PLASMATISCH

## THROMBOZYTÄR

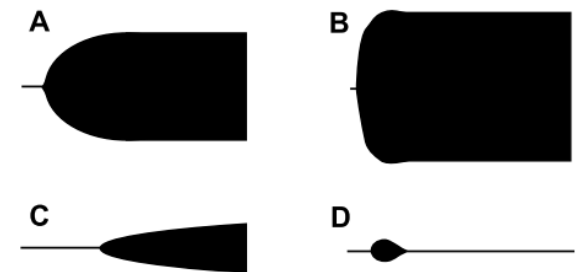
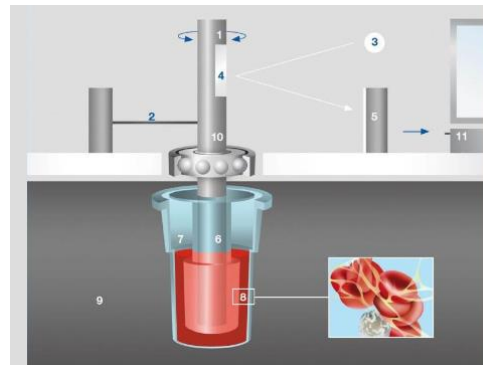


## FIBRINOLYSE



# Identifikation der Hyperfibrinolyse

- Hirngewebe: hoher Gehalt an tissue plasminogen activator (tPA)
- Inzidenz der Hyperfibrinolyse beim SHT und Polytrauma hoch
- Keine Identifikation einer Hyperfibrinolyse durch Standardlabor
- Geeignet: ROTEM<sup>®</sup> Analyse



**Figure 2**  
Schematic presentation of various VHA tracings: A) Normal, B) Hypercoagulability, C) Hypocoagulability (thrombocytopenia/pathy) and D) Primary hyperfibrinolysis.

# Behandlung der Hyperfibrinolyse mit Tranexamsäure

---

- Hemmung der Fibrinolyse durch Blockade von Plasminogen
- Einsatz u.a. Kardio / Leberchirurgie → Reduktion des Blutverlustes
- Einsatz bei unbehandelten rupturierten zerebralen Aneurysmen derzeit nicht empfohlen
- Günstiges Nebenwirkungsprofil
- Kostengünstig, kein Patentschutz



# Tranexamsäure bei Polytrauma: CRASH-2 Studie

## Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial



CRASH-2 trial collaborators\*

### Summary

**Background** Tranexamic acid can reduce bleeding in patients undergoing elective surgery. We assessed the effects of early administration of a short course of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and the receipt of blood transfusion in trauma patients.

**Methods** This randomised controlled trial was undertaken in 274 hospitals in 40 countries. 20211 adult trauma patients with, or at risk of, significant bleeding were randomly assigned within 8 h of injury to either tranexamic acid (loading dose 1 g over 10 min then infusion of 1 g over 8 h) or matching placebo. Randomisation was balanced by

Lancet 2010; 376: 23-32

Published Online

June 15, 2010

DOI:10.1016/S0140-

6736(10)60835-5

See [Comment](#) page 3

\*Members listed at end of paper

Lancet 2010

- Prospektive, kontrollierte, multizentrische Studie (n > 20'000)
- Gabe von Tranexamsäure vs. Placebo
- Tranexamsäure reduziert die Mortalität bei Patienten mit Blutungen nach Trauma

# Tranexamsäure bei Polytrauma: CRASH-2 Studie

---

RESEARCH

Open Access

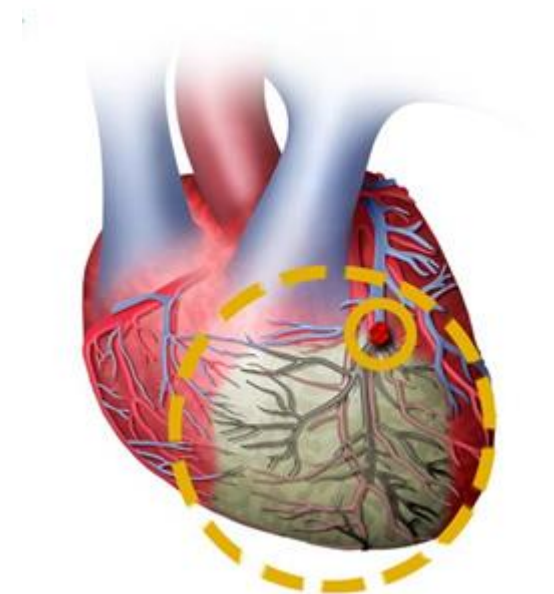
## Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Donat R Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4</sup>, Timothy J Coats<sup>5</sup>, Jacques Duranteau<sup>6</sup>, Enrique Fernández-Mondéjar<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Giuseppe Nardi<sup>11</sup>, Edmund Neugebauer<sup>12</sup>, Yves Ozier<sup>13</sup>, Louis Riddez<sup>14</sup>, Arthur Schultz<sup>15</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>16</sup> and Rolf Rossaint<sup>17\*</sup>

Crit Care 2013

- Aufnahme in die Leitlinien zur Behandlung des Polytraumas
- Frühe Gabe entscheidend
- Initiale Dosis 1 g, danach 1 g über 8 Stunden
- Nachfolgestudie: CRASH-3 (Tranexamsäure beim SHT)

# Gerinnungsstörungen durch antithrombotische Medikation



- Lebenserwartung kontinuierlich steigend
- Leitlinienempfehlungen werden nur unzureichend erfüllt  
=> mehr Patienten müssten mit antithrombotischen Medikamenten behandelt werden



# Behandlung mit Antikoagulantien: Fallbeispiel

---



- 87 Jahre, Bagateltrauma unter Behandlung mit Marcumar®
- Schmales akutes Subduralhämatom
- GCS 15, keine Kopfschmerzen, keine neurologischen Defizite

# TED-Abstimmung

---

Wie würden Sie bei diesem Patienten handeln?

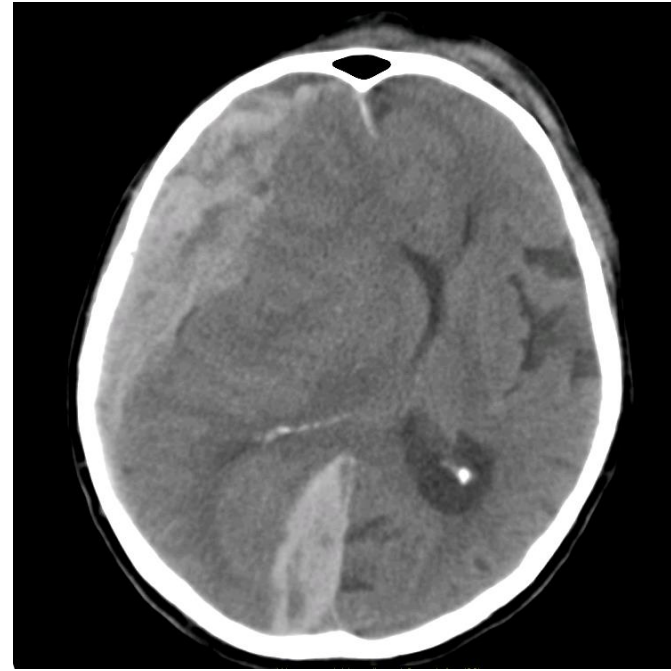
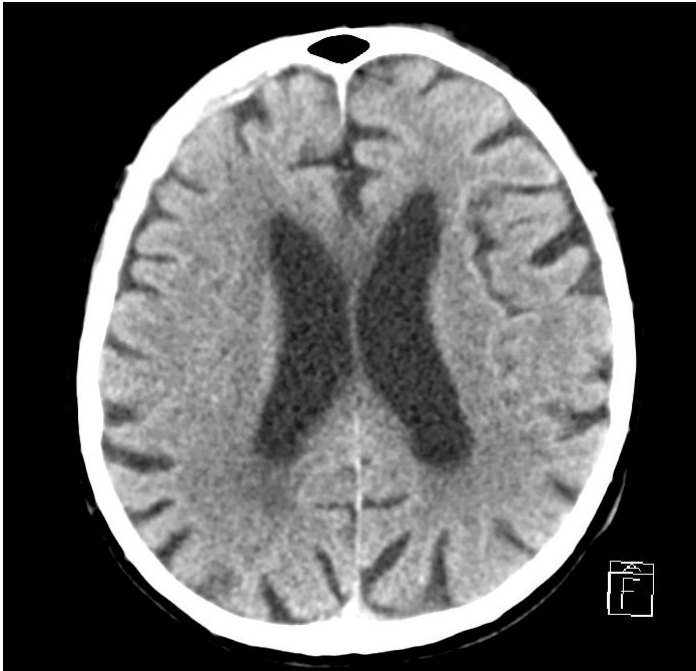
Stationäre Aufnahme, Medikation pausieren und:

- (1) Keine weiteren Maßnahmen
- (2) Vitamin K
- (3) Vitamin K + PPSB
- (4) Vitamin K + rekombinanter Faktor VIIa
- (5) andere Maßnahmen



# Behandlung mit Antikoagulantien: Fallbeispiel

---



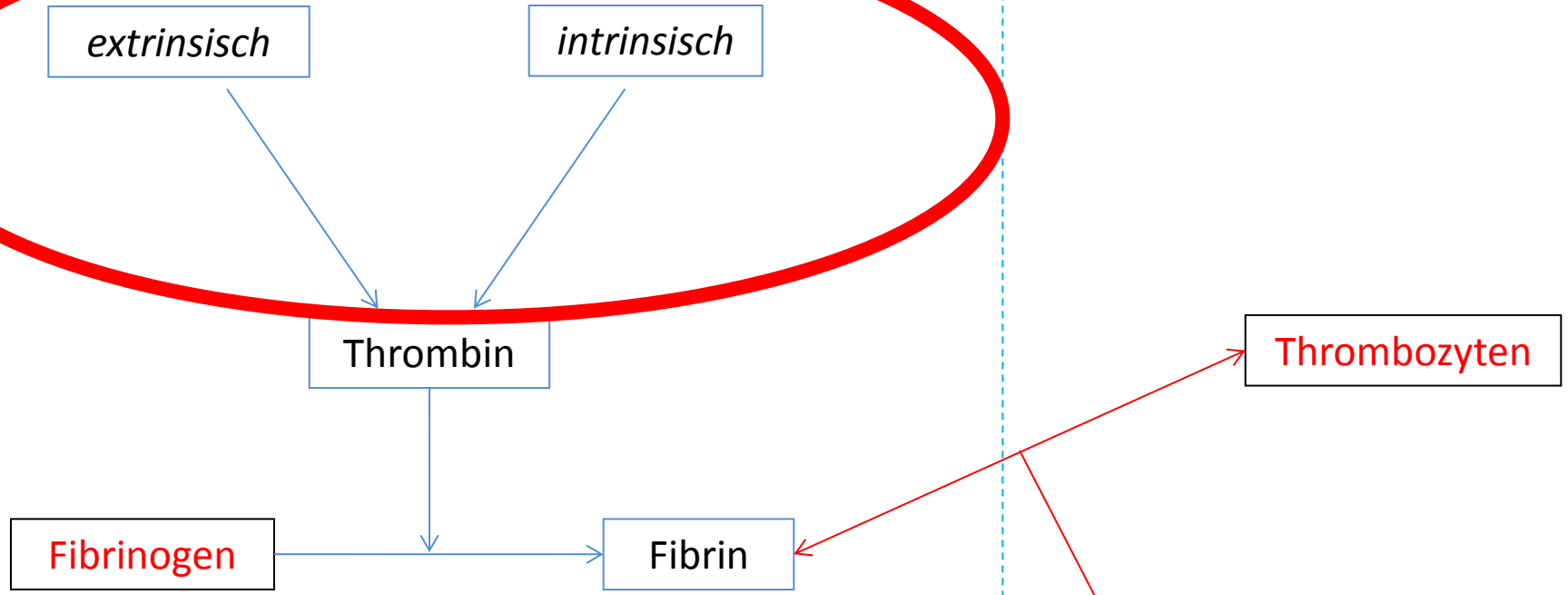
- Nach 15 Stunden:

Zerebrale Einklemmung, letaler Verlauf

# Pathophysiologie: Behandlung mit oralen Antikoagulantien

**PLASMATISCH**

**THROMBOZYTÄR**



**FIBRINOLYSE**



# Behandlung von Blutungen unter oraler Antikoagulation

---

- Mehrere Möglichkeiten zur Wiederherstellung der Hämostase:
  - > Pausieren der Medikation
  - > Vitamin K (p.o., i.v.)
  - > Transfusion von Gefrierfrischplasma (FFP)
  - > Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB)
  - > Aktivierter Faktor VIIa (NovoSeven<sup>®</sup>)

# Behandlung von Blutungen unter oraler Antikoagulation

---

- Alle intrakraniellen Blutungen sind potentiell lebensbedrohlich

-> **Pausieren der Medikation**

-> **Vitamin K (p.o., i.v.)**

-> Transfusion von Gefrierfrischplasma (FFP)

-> **Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB)**

-> Rekomb. Faktor VIIa (NovoSeven®)

RESEARCH

Open Access

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Donat R Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4</sup>, Timothy J Coats<sup>5</sup>, Jacques Duranteau<sup>6</sup>, Enrique Fernández-Mondéjar<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Giuseppe Nardi<sup>11</sup>, Edmund Neugebauer<sup>12</sup>, Yves Ozier<sup>13</sup>, Louis Riddez<sup>14</sup>, Arthur Schultz<sup>15</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>16</sup> and Rolf Rossaint<sup>17\*</sup>

Crit Care 2013

---

**Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage**

The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee

Cerebrovasc Dis 2006

# Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB)

---

- Kombination aus:
  - Faktoren II, VII, IX, X, Protein C, Protein S
  - Antithrombin, Heparin
- Anwendung zur Antagonisierung einer oralen Antikoagulation
- Substitution bei diversen Koagulopathien
- Thromboembolisches Risiko beachten



# Point-of-care (POC) Bestimmung des INR

---

## Rapid bedside coagulometry prior to urgent neurosurgical procedures in anticoagulated patients

Christopher Beynon<sup>1</sup>, Martin Jakobs<sup>1</sup>, Timolaos Rizos<sup>2</sup>, Andreas W. Unterberg<sup>1</sup> & Oliver W. Sakowitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany, and <sup>2</sup>Department of Neurology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

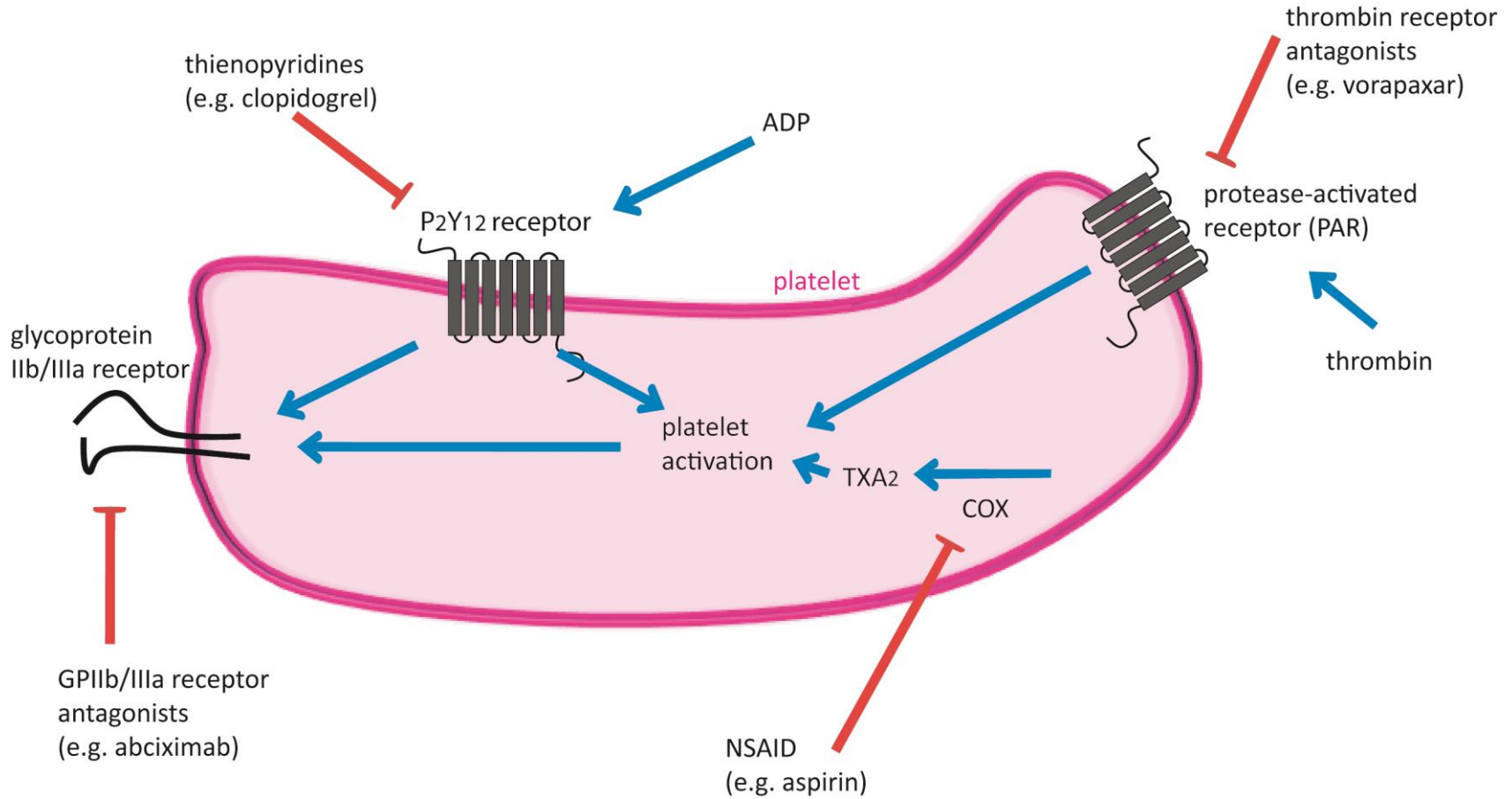
Br J Neurosurg 2013

- INR-Bestimmung innerhalb 2 Minuten
- Vergleich POC <-> Zentrallabor
- Abweichung INR:  $0.036 \pm 0.12$
- Zeitgewinn:  $47 \pm 6$  Minuten





# Thrombozytenaggregationshemmung



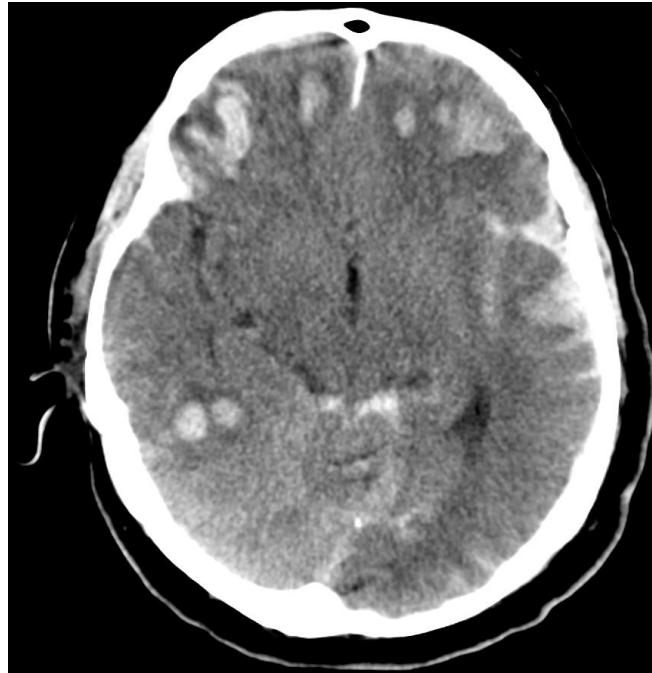
# Thrombozytenhemmer bei intrakraniellen Blutungen

---

- Behandlung mit Thrombozytenhemmern: Hauptrisikofaktor für postoperative Nachblutung (Palmer et al. 1994, retrospektiv, n=6600)
- Erhöhtes Risiko einer Größenprogredienz spontaner intrazerebraler Blutungen
- Erhöhtes internistisches Risiko durch Begleiterkrankungen

# Thrombozytenhemmer bei intrakraniellen Blutungen

---



- 46 Jahre, schweres Schädel-Hirn-Trauma
- Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS/ Plavix

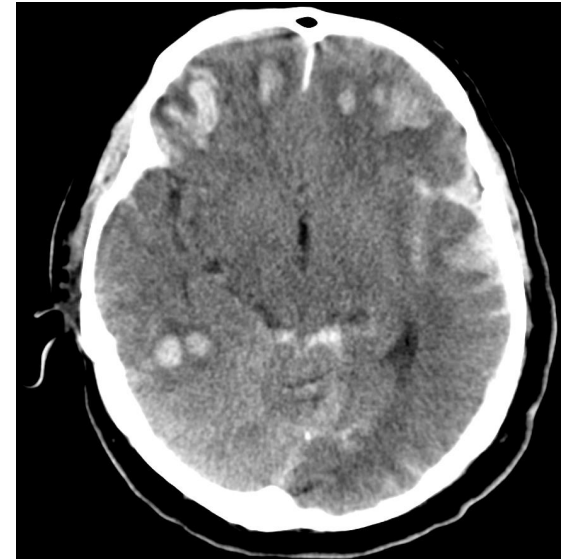
# TED-Abstimmung

---

Wie würden Sie bei diesem Patienten handeln?

Stationäre Aufnahme:

- (1) Keine weiteren Maßnahmen
- (2) Transfusion Thrombozytenkonzentrate
- (3) Desmopressin
- (4) Tranexamsäure
- (5) Kombination aus (2), (3), und (4)



# Thrombozytopathie bei Schädel-Hirn-Trauma

---

RESEARCH

Open Access

## Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury: the Italian SIMEU study

Andrea Fabbri<sup>1\*</sup>, Franco Servadei<sup>2</sup>, Giulio Marchesini<sup>3</sup>, Carolina Bronzoni<sup>2</sup>, Danilo Montesi<sup>4</sup> and Luca Arietta<sup>4</sup>, for of the Società Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza Study Group

Crit Care 2013

- Retrospektive Analyse (multizentrisch, n=537)
- SHT mit traumatischer ICB unter Thrombozytenhemmung:
  - Größenprogredienz traumatischer ICB ↑
  - Notwendigkeit neurochirurgischer Operation ↑
  - neurologisches Outcome ↓

# Hämostatische Therapie bei Thrombozytenhemmern?

---



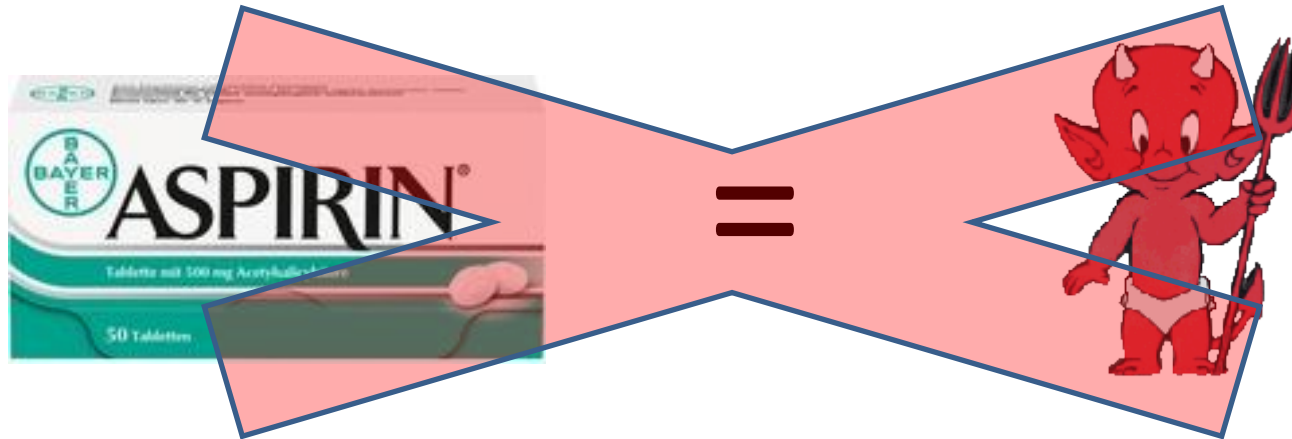
=



?

# Hämostatische Therapie bei Thrombozytenhemmern?

---



- Diverse neuroprotektive Effekte durch Aspirin beschrieben
- Traumatische Koagulopathie: Auftreten von Mikrothrombosen
- Transfusion bei Trauma: Verbessertes Outcome bei Vorbehandlung mit Aspirin
- Relevante Begleiterkrankungen dieses Patientenkollektivs

# Hämostatische Therapie bei Thrombozytenhemmern?

---



Inzidenz intrakranieller Blutung  
Größenprogredienz Hämatome  
Blutungsrisiko bei Operation  
Postoperative Nachblutung

Myokardinfarkt  
zerebrale Ischämie  
periphere Ischämie  
Stentthrombose

→ Anamnese und individuelle Risikoeinschätzung entscheidend



# Transfusion von Thrombozytenkonzentraten

---

- Indikation zur Transfusion bei Thrombozytopenie ( $<100'000\text{T/nL}$ )
- TK-Transfusion bei Schädel-Hirn-Tauma unter Aspirin:
  - Downey 2009,  $n=328$ , kein Unterschied
  - Washington 2011,  $n=113$ , Outcome bei Transfusion: ↓
  - Derzeit prospektive multizentrische Studie (USA)
- TK-Transfusion bei spontaner ICB unter Aspirin:
  - Reduktion der Hämatomprogredienz beschrieben
  - uneinheitliche Studienlage
  - Derzeit prospektive multizentrische Studie (NL)

# Transfusion von Thrombozytenkonzentraten

---



## A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage

---

John S Batchelor, Alan Grayson

BMJ Open 2012

- Metaanalyse von 6 retrospektiven Studien
- Trend zu erhöhter Mortalität nach Transfusion
- Derzeit keine Empfehlung einer ‚prophylaktischen‘ TK-Transfusion

# Hämostatische Therapie: Desmopressin (Minirin®)

---

- Von Willebrand Faktor / Faktor VIII ↑
- Einsatz u.a. bei Hämophilie
- In-vivo-Blutungszeit unter Aspirin, Blutverlust: ↓
- Nebenwirkungen (z.B. Myokardinfarkt)
- Kein routinemäßiger Einsatz bei Blutungen, kann aber unter Thrombozytenhemmung erwogen werden
- Empfohlene Dosierung: 0.3 µg/kg KG, ggf. Wiederholung nach 8 h



# Hämostatische Therapie: Tranexamsäure (Cyklokapron®)

---

- Hemmung der Fibrinolyse
- Aktivierende Effekte auf die Thrombozytenfunktion beschrieben
- In-vivo-Blutungszeit unter Aspirin ↓
- Kardiochirurgische Eingriffe unter ASS / Clopidogrel: Reduktion des Blutverlustes durch Tranexamsäure
- Günstiges Nebenwirkungsprofil
- Empfohlene Dosierung: 20-25 mg/kg KG

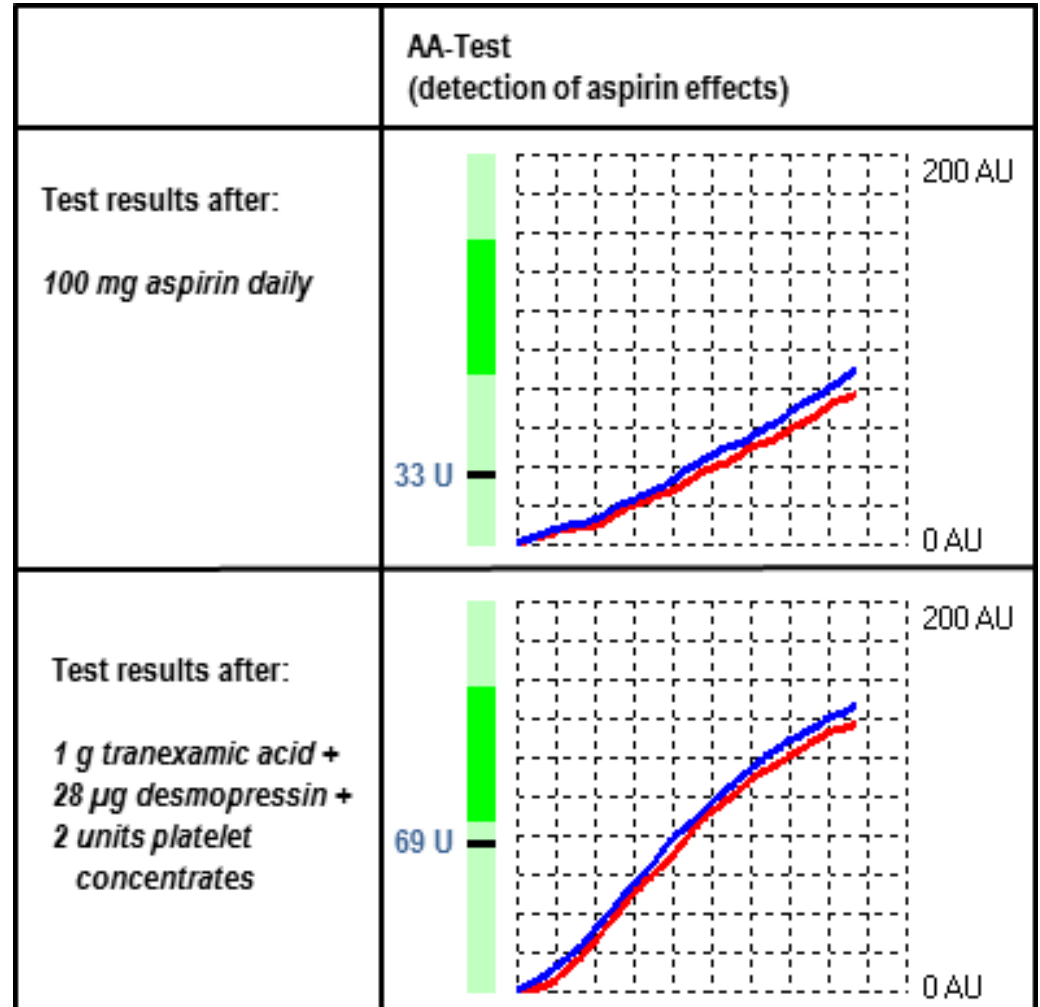


# Identifikation von Thrombozytenfunktionsstörungen

---

- Anamnese oft unzureichend (z.B. Patientencompliance)
- Standardlabor: keine Aussage über Thrombozytenfunktion
- ‚Non Responder‘ – Rate bei Clopidogrel: etwa 30 %
- POC Thrombozytenfunktionstests ermöglichen Quantifizierung der Thrombozytenhemmung
- Aufnahme in Leitlinien, z.B. der Kardiochirurgie

# Thrombozytenfunktionstests: Multiplate® Impedanzaggregometrie



# „Neue / Direkte“ Antikoagulantien

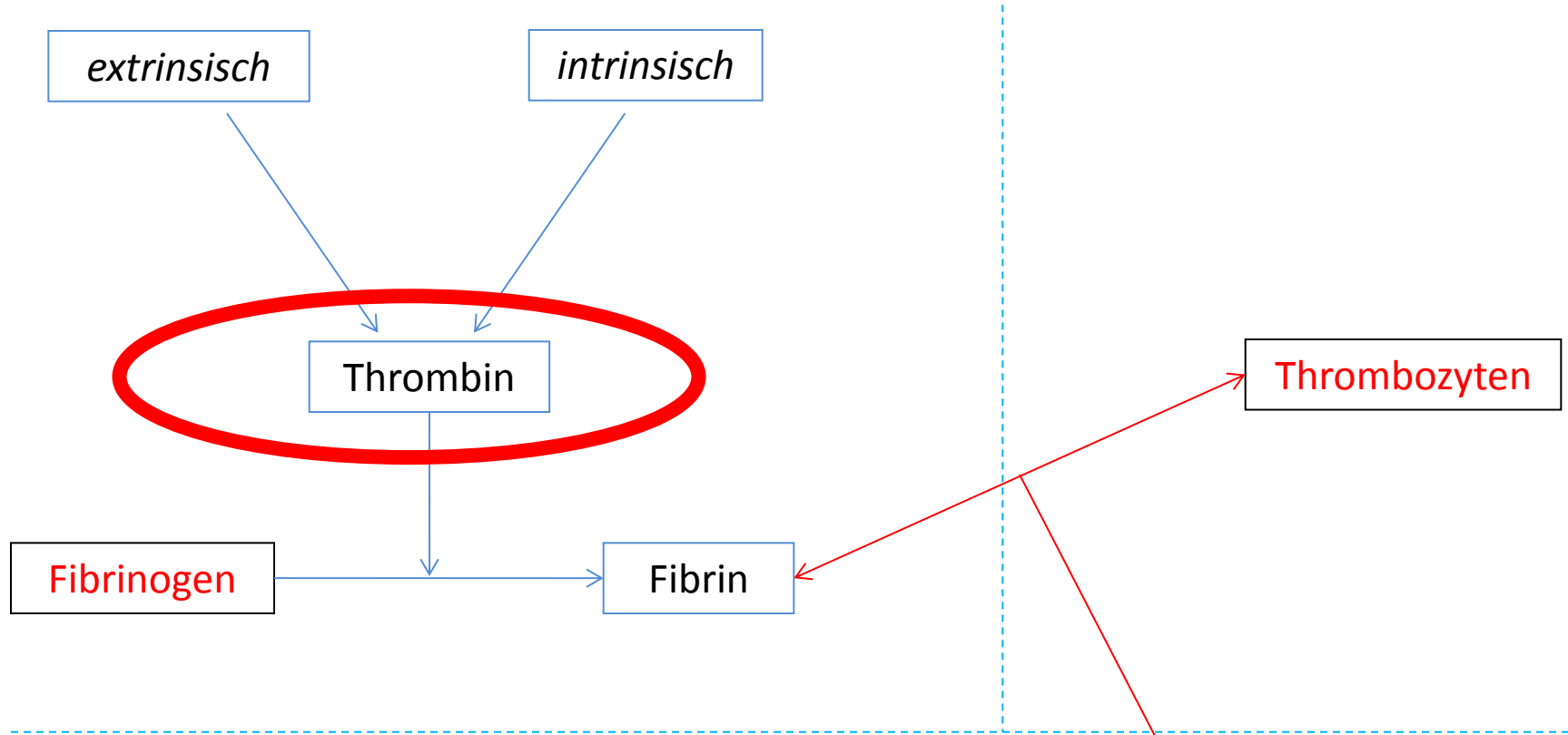
---

- Zulassungen für Vorhofflimmern, Thrombosen
- Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)
- Vorteile gegenüber Vitamin K Antagonisten
- Multizentrische Studien: Effektivität ↑ Nebenwirkungen ↓
- Standardlabortests (INR) nicht geeignet
- Spezifische „Antidots“ nicht verfügbar
- Orale Vitamin K Antagonisten immer noch mit Abstand am Weitesten verbreitet

# Pathophysiologie: Behandlung mit ‚neuen‘ Antikoagulantien

## PLASMATISCH

## THROMBOZYTÄR



## FIBRINOLYSE





# Therapie von Blutungen unter ‚Neuen / Direkten‘ Antikoagulantien

---

- Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme evaluieren
  - -> bei Einnahme < 3 Stunden Aktivkohle p.o.
- Spezifische Tests verfügbar
  - > z.B. Thrombinzeit, Hemoclot<sup>®</sup>, anti-Xa-Aktivität
  - > Normalwerte können Wirkung ausschließen
- Flüssigkeitsgabe und Diurese
  - -> Eliminierung von Dabigatran durch Hämodialyse
  - -> Eliminierung von Rivaroxaban/ Apixiban durch Plasmapherese
- Hämostatische Therapie
  - -> Einmalige Gabe von **30 I.U. PPSB pro kg Körpergewicht**
  - -> ggf. Gabe von rFVIIa bei Rivaroxaban und Apixaban

# Rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®)

---

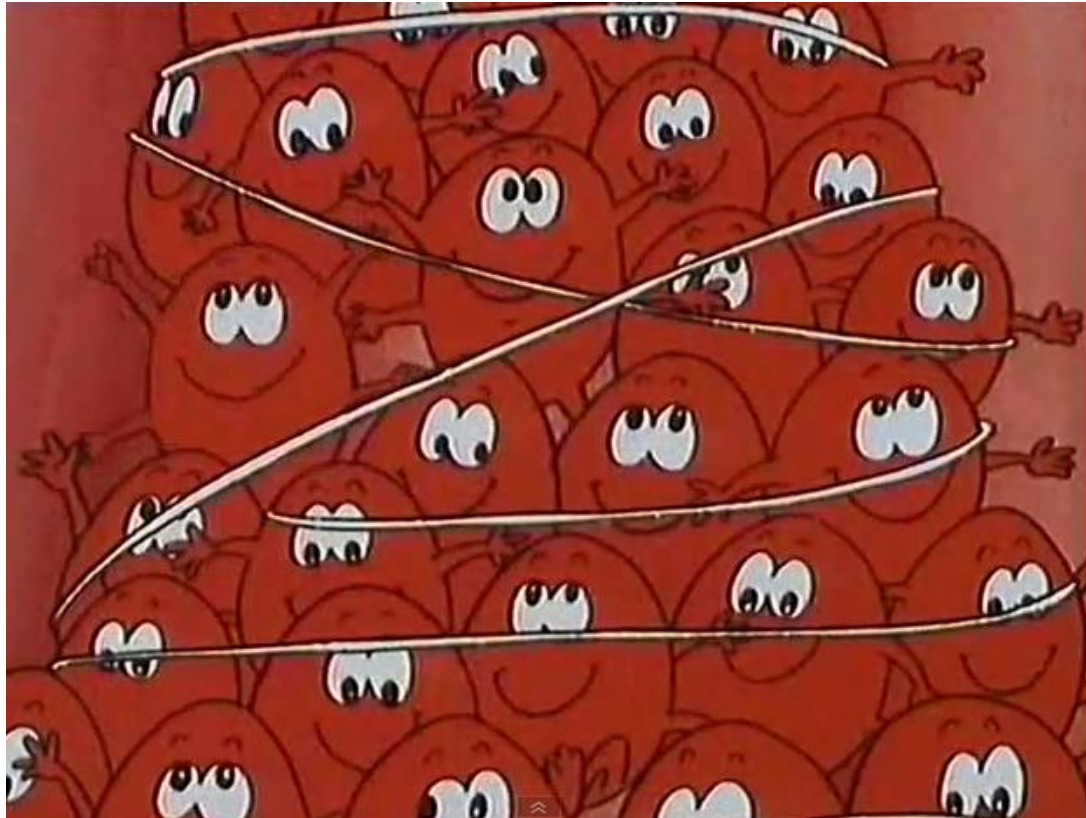
- Thrombin ↑
- Einsatz u.a. bei Hämophilie
- Spontane ICB: kein Benefit bezüglich Outcome
- Thromboembolische Ereignisse ↑
- Nur als ‚ultima ratio‘ falls Standardmaßnahmen nicht erfolgreich



# Zusammenfassung

---

- Blutungen spielen eine bedeutende Rolle in der Neurochirurgie
- Bei großen Blutverlusten (Trauma): an **Hyperfibrinolyse** denken
- Orale Antikoagulation: Antagonisierung mit **Vitamin K + PPSB**
- Thrombozytenhemmung:
  - > individuelles Konzept (**Begleiterkrankungen**)
  - > Thrombozytentestung erwägen (**Non-Responder**)
- Hämostatische Therapie:
  - -> Tranexamsäure (**günstiges Nebenwirkungsprofil**)
  - -> Desmopressin
  - -> rekombinanter Faktor VIIa als **ultima ratio**



**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit**