

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen

**Entwicklungsstufe: S2k**

**Federführend:** Prof. Dr. Thorsten Steiner,  
Frankfurt/Heidelberg  
Prof. Dr. Andreas Unterberg, Heidelberg

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e.V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 1**

AWMF-Versionsnr.: 6.1

Vollständig überarbeitet: 1. April 2021

Gültig bis: 31. März 2024

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

**02.02.2024: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.06.2025**

**Zitierhinweis**

Steiner T., Unterberg A. et al., Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

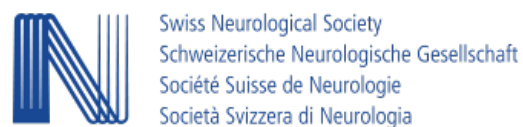
**Korrespondenz**

[thorsten\\_steiner@med.uni-heidelberg.de](mailto:thorsten_steiner@med.uni-heidelberg.de)  
[andreas.unterberg@med.uni-heidelberg.de](mailto:andreas.unterberg@med.uni-heidelberg.de)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)  
[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen



## Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

## Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- European Stroke Organisation (ESO)
- Deutsche Gesellschaft für Neuro-Intensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe

## Redaktionskomitee

PD Dr. Ronny Beer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. Martin Bendszus, Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Martin Dichgans, Institut für Schlaganfall und Demenzforschung, Interdisziplinäres Schlaganfallzentrum, LMU Klinikum München

Prof. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Klinikum Günzburg, Günzburg

Prof. Dr. Krassen Nedeltchev, Neurologische Klinik, Klinikum Aarau, Schweiz

Prof. Dr. Stefan Schwab, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. Volker Seifert, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Frankfurt

Prof. Dr. Thorsten Steiner MME, Neurologische Klinik, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt;  
Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Andreas Unterberg, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Dr. Markus Wagner, Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Gütersloh

### Federführende Autoren:

Prof. Dr. Thorsten Steiner MME, Neurologische Klinik, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt;  
Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Andreas Unterberg, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

**16. 03. 2022 – Bitte beachten Sie: Auf Seite 19 wurde die Dosierung für Andexanet alfa angepasst.**

## Was gibt es Neues?

### Blutdruck

- Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte der systolische Blutdruck möglichst innerhalb von 2 Stunden nach Beginn der Blutung auf Werte kleiner oder gleich 140 mmHg, jedoch nicht unter 110 mmHg gesenkt werden. Die maximale systolische Blutdrucksenkung sollte 90 mmHg nicht überschreiten.

### Hämostase

- Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten gegenwärtig nicht erfolgen.
- Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung kann die Gabe von Tranexamsäure (1 g Bolus intravenös (iv), 1 g iv Infusion über 8 Stunden) erwogen werden.
- Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung unter oralen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und erhöhter INR ( $> 1,2$ ) sollten VKA beendet, Vitamin K (10 mg iv) infundiert und die INR mittels intravenöser Gabe von Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB mindestens 30 U/kg, iv) normalisiert werden.
- Bei Patienten mit intrazerebraler Hirnblutung unter Dabigatran kann die Gabe von Idarucizumab (2 x 2,5 g iv) erwogen werden.
- Bei Patienten mit intrazerebraler Hirnblutung unter den Faktor-Xa-Hemmern Rivaroxaban und Apixaban kann die Gabe von Andexanet alfa in Abhängigkeit von der Dosis und des letzten Einnahmezeitpunkts dieser beiden Faktor-Xa-Hemmer (siehe Haupttext) erwogen werden.
- Bei Patienten mit intrakranieller Hirnblutung unter dem Faktor-Xa-Hemmer Edoxaban kann eine Therapie mit PPSB (50 IU/kg, iv) erwogen werden.

### Minimalinvasive Therapie

- Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung, die mindestens 30 ml beträgt, kann eine bildgesteuerte, minimalinvasive Katheteranlage mit Hämatomabsaugung und anschließender intrathekaler Applikation von Alteplase (1 mg alle 8 Stunden bis zu maximal 9 Applikationen oder bis zu einer Reduktion des Hämatomvolumens auf 15 ml) nach Stabilitätsnachweis im CCT gegebenenfalls auch im Rahmen einer klinischen Studie erwogen werden.

### Intraventrikuläre Blutung

- Bei Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller Blutung mit intraventrikulärer Ausdehnung, Verlegung des 3. und/oder 4. Ventrikels und klinischen oder radiologischen Zeichen eines Hydrozephalus können die Anlage einer externen Ventrikeldrainage und eine intrathekale Thrombolyse mit Alteplase (1 mg alle 8 Stunden) bis zur Durchgängigkeit des 3. und 4. Ventrikels oder bis zu maximal 12 Gaben erwogen werden.



- Bei Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller ICB mit intraventrikulärer Ausdehnung und durchgängigem 3. und 4. Ventrikel sollte bei weiterhin steigendem intrakraniell Druck bzw. klinischen oder radiologischen Zeichen eines Hydrozephalus trotz externer Ventrikeldrainage eine weitere Liquordrainage über eine lumbale Drainage mit 3 Abklemmvorsuchen nach 48-stündiger Drainage bis zu 14 Tagen erfolgen.

Tab. 1: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
Starke Empfehlung	Soll/soll nicht	↑↑/↓↓
Empfehlung	Sollte/sollte nicht	↑/↓
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	↔

Konsensstärken sind direkt im Leitlinientext aufgeführt.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung	Empfehlungsstärke
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>soll</u> die Behandlung auf einer Schlaganfallstation erfolgen.	↑↑
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> der systolische Blutdruck möglichst innerhalb von 2 Stunden nach Beginn der Blutung auf Werte kleiner oder gleich 140 mmHg, jedoch nicht unter 110 mmHg gesenkt werden. Die maximale systolische Blutdrucksenkung sollte 90 mmHg nicht überschreiten.	↑
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung unter Thrombozytenfunktionshemmern <u>sollte</u> der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten gegenwärtig <u>nicht</u> erfolgen.	↓
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> der Einsatz von rekombinantem Faktor VIIa gegenwärtig <u>nicht</u> außerhalb von randomisierten Studien erfolgen.	↓
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>kann</u> die Gabe von Tranexamsäure (1 g Bolus intravenös (iv), 1 g iv Infusion über 8 Stunden) innerhalb von 8 Stunden nach Beginn der Blutung erwogen werden.	↔
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung unter oralen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und erhöhter INR (> 1,2) <u>sollten</u> VKA beendet, Vitamin K (10 mg iv) infundiert und die INR mittels intravenöser Gabe von Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB mindestens 30 U/kg, iv) normalisiert werden.	↑
Bei Patienten mit intrazerebraler Hirnblutung unter Dabigatran <u>kann</u> die Gabe von Idarucizumab (2 x 2,5g iv) erwogen werden.	↔
Bei Patienten mit intrazerebraler Hirnblutung unter den Faktor-Xa-Hemmern Rivaroxaban und Apixaban <u>kann</u> die Gabe von Andexanet alfa in Abhängigkeit von der Dosis und des letzten Einnahmezeitpunkts dieser	↔

beiden Faktor-Xa-Hemmer (siehe Haupttext) erwogen werden.	
Bei Patienten mit intrakranieller Hirnblutung unter dem Faktor-Xa-Hemmer Edoxaban <u>kann</u> eine Therapie mit PPSB (50 IU/kg iv) erwogen werden.	⇔
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>kann</u> eine Hämatomevakuierung bei oberflächlich gelegener lobärer Blutung ohne Ventrikeleinbruch und einem GCS von 10–13 bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.	⇔
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>kann</u> die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) bei klinischem oder neuroradiologischem Hinweis auf einen Hydrozephalus erwogen werden.	⇔
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung, die mindestens 30 ml beträgt, <u>kann</u> eine bildgesteuerte, minimalinvasive Katheteranlage mit Hämatomabsaugung und anschließender intrathekaler Applikation von Alteplase (1 mg alle 8 Stunden bis zu maximal 9 Applikationen oder bis zu einer Reduktion des Hämatomvolumens auf 15 ml) nach Stabilitätsnachweis im CCT gegebenenfalls auch im Rahmen einer klinischen Studie erwogen werden.	⇔
Bei Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller Blutung mit intraventrikulärer Ausdehnung, Verlegung des 3. und/oder 4. Ventrikels und klinischen oder radiologischen Zeichen eines Hydrozephalus <u>können</u> die Anlage einer externen Ventrikeldrainage und eine intrathekale Thrombolyse mit Alteplase (1 mg alle 8 Stunden) bis zur Durchgängigkeit des 3. und 4. Ventrikels oder bis zu maximal 12 Gaben erwogen werden.	⇔
Bei Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller ICB mit intraventrikulärer Ausdehnung und durchgängigem 3. und 4. Ventrikel <u>sollte</u> bei weiterhin steigendem intrakraniellen Druck bzw. klinischen oder radiologischen Zeichen eines Hydrozephalus trotz externer Ventrikeldrainage eine weitere Liquordrainage über eine lumbale Drainage mit 3 Abklemmversuchen nach 48-stündiger Drainage bis zu 14 Tagen erfolgen.	↑
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>kann</u> auf der Basis indirekter Hinweise ein ICP von 19–20 mmHg als kritischer Schwellenwert für die Einleitung von therapeutischen Maßnahmen im individuellen Fall angenommen werden.	⇔
Bei Patienten mit spontaner zerebellärer Blutung über 15 ml und/oder klinischer Verschlechterung <u>kann</u> eine Hämatomausräumung in Erwägung gezogen werden.	⇔
Bei Patienten mit akuter Hirnblutung <u>können</u> antipyretische Maßnahmen angewendet werden.	⇔
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> eine intermittierende pneumatische Kompression zur Prophylaxe einer TBVT angewendet werden.	↑
Alternativ <u>kann</u> bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung die Thromboseprophylaxe mit subkutanem niedermolekularem Heparin (LMWH), intravenösem unfractioniertem Heparin (UFH) oder Heparinoiden	⇔

zu Beginn oder in Fortführung einer intermittierenden pneumatischen Kompression erfolgen.	
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> eine prophylaktische Gabe von Antiepileptika zur Vorbeugung von Frühanfällen <u>nicht</u> erfolgen.	↓
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> die prophylaktische Gabe von Antiepileptika zur Vorbeugung eines erneuten Anfalls nach einem Frühanfall erfolgen und nach 4 Wochen beendet werden, da nur ein kleiner unterdimensionierter RCT vorliegt und mehrere Beobachtungsstudien ein geringes Risiko für Frühanfälle zeigten (10–16 %).	↑
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> eine initiale und dauerhafte Gabe von Antiepileptika zur Primärprophylaxe von unprovozierten Anfällen <u>nicht</u> durchgeführt werden.	↓
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> eine initiale und zeitlich begrenzte Gabe von Antiepileptika zur Primärprophylaxe von unprovozierten Anfällen <u>nicht</u> durchgeführt werden.	↓
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung und einem unprovozierten Anfall <u>soll</u> eine antiepileptische Therapie zur Vorbeugung weiterer unprovozierter Anfälle eingeleitet werden, da das Risiko, einen weiteren Anfall ohne Prophylaxe zu erleiden, bis 70 % betragen kann.	↑↑
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>kann</u> auf die Anwendung von Antiepileptika zur Senkung der Sterblichkeit verzichtet werden.	↔
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> auf den Einsatz von Dexamethason <u>verzichtet</u> werden.	↓
Bei Patienten mit akuter Hirnblutung <u>sollte</u> auf die Anordnung zum Verzicht auf Wiederbelebensmaßnahmen (DNR), zum Abbruch der Behandlung (WOC) oder zur Reduktion der Behandlungsintensität innerhalb der ersten 48 Stunden <u>verzichtet</u> werden, sofern nicht initial bereits eindeutige Zeichen einer infausten Prognose vorliegen. Aspekte, die bei der Anordnung berücksichtigt werden sollten, sind: Alter der Patienten, Lage und Größe der Blutung und der prämorbid Zustand der Patienten.	↓
Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> zur Prävention einer erneuten ICB eine strikte Blutdrucksenkung erfolgen.	↑
Bei Patienten mit einer Hirnblutung unter oraler Antikoagulation <u>sollte</u> die Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation <u>nicht</u> früher als 4–8 Wochen nach der Hirnblutung erfolgen, wenn die Indikation für eine orale Antikoagulation gegeben ist und die Blutdruckwerte im Normbereich liegen.	↓
Bei Patienten mit einer Hirnblutung unter oraler Antikoagulation, weiter bestehendem Thromboserisiko und hohem Rezidivrisiko für eine Hirnblutung oder Kontraindikationen für eine Therapie mit oralen Antikoagulantien <u>kann</u> die Anwendung eines Vorhofohr-Okkluders erwogen werden.	↔



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie</b>	<b>11</b>
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	11
1.2	Ziele der Leitlinie	11
1.3	Patientenzielgruppe	11
1.4	Versorgungsbereich	11
1.5	Adressaten der Leitlinie	11
1.6	Schlüsselwörter	11
<b>2</b>	<b>Definition und Klassifikation</b>	<b>12</b>
2.1	Begriffsdefinition	12
2.2	Klassifikation der intrazerebralen Blutungen	12
2.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt	13
<b>3</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>13</b>
3.1	Präambel	13
3.2	Diagnostik	13
<b>4</b>	<b>Therapie</b>	<b>14</b>
4.1	Präambel	14
4.2	Behandlung in spezialisierten versus nicht spezialisierten Einrichtungen	14
4.3	Blutdrucktherapie	14
4.4	Hämostatische Akuttherapie	16
4.5	Neurochirurgische Interventionen bei supratentorieller Blutung	20
4.6	Behandlung eines Hydrozephalus	23
4.7	Überwachung des intrakraniellen Drucks	25
4.8	Hämatomevakuierung bei infratentorieller Blutung	26
4.9	Pharmakologische Vorbeugung und Behandlung des intrakraniellen Drucks	27
4.10	Behandlung von Fieber	27
4.11	Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose	28
4.12	Anfälle und intrazerebrale Blutungen	29
4.13	Kortikosteroide	31
4.14	Reanimation und Abbruch der Behandlung	32
4.15	Sekundärprophylaktische Blutdrucksenkung	35
4.16	Antithrombotische Behandlung zur Sekundärprophylaxe	36
<b>5</b>	<b>Versorgungskoordination (früher: ambulant/stationär)</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe</b>	<b>39</b>
6.1	Mitglieder	39
6.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	39
6.3	Patientenbeteiligung	40
<b>7</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung</b>	<b>40</b>
7.1	Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz	40

7.2	Strukturierte Konsensusfindung.....	41
7.3	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke.....	41
<b>8</b>	<b>Redaktionelle Unabhängigkeit.....</b>	<b>42</b>
8.1	Finanzierung der Leitlinie .....	42
8.2	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	42
<b>9</b>	<b>Externe Begutachtung und Verabschiedung .....</b>	<b>43</b>
<b>10</b>	<b>Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....</b>	<b>43</b>
<b>11</b>	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>43</b>
	<b>Literatur.....</b>	<b>44</b>

# **1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie**

## **1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie**

Die Inzidenz von intrazerebralen Blutungen hat sich in den vergangenen 10 Jahren nicht verändert. Sie liegt bei 25 bis 30 pro 100.000 Einwohnern [1]. Die Erkrankung hat eine hohe Sterblichkeit von bis zu 50 % innerhalb von 3 Monaten und von 60 % innerhalb eines Jahres.[2]

## **1.2 Ziele der Leitlinie**

Bereitstellung einer evidenzbasierten und konsentierten Grundlage für die Diagnostik und Therapie intrazerebraler Blutungen. Durch die Empfehlungen soll die Qualität der Behandlung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen verbessert werden (Qualitätssicherung).

## **1.3 Patientenzielgruppe**

Die Leitlinie bezieht sich auf die Versorgung von erwachsenen Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung (ICB, Definition vgl. 2).

## **1.4 Versorgungsbereich**

Ambulante, teilstationäre, stationäre Versorgung im Bereich der Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Begutachtung von spontanen intrazerebralen Blutungen.

## **1.5 Adressaten der Leitlinie**

Die Leitlinie richtet sich an Neurologen, Neurointensiv- und Notfallmediziner, Neurochirurgen, Neuroradiologen sowie Schlaganfallpatienten und dient zur Information für alle in der Akutversorgung, Regelversorgung und Rehabilitation von spontanen intrazerebralen Blutungen tätigen Mediziner.

Die Berechtigung zur Anwendung der verschiedenen Verfahren wird begrenzt durch die jeweiligen berufsrechtlichen Bestimmungen und Vorschriften. Es handelt sich um eine Leitlinie, in der die Besonderheiten der Versorgungssituation im deutschsprachigen Raum Berücksichtigung finden. Die Therapiestudien und Studien zu diagnostischen Methoden, auf die sich die Empfehlungen beziehen, stammen zum Teil jedoch aus angloamerikanischen Ländern.

## **1.6 Schlüsselwörter**

Intrazerebrale Blutungen, intrakranielle Blutungen, Blutdruckbehandlung, intrakranieller Druck, Antihypertonika, Antiepileptika, parenterale Antikoagulantien, orale Antikoagulantien

## 2 Definition und Klassifikation

### 2.1 Begriffsdefinition

Wir unterteilen akute intrazerebrale Blutungen (ICB) in spontane und sekundäre intrazerebrale Blutungen. Sekundäre ICBs sind Folge einer nachweisbaren Grunderkrankung (vgl. 2.2). Finden sich für intrazerebrale Blutungen keine Ursachen, werden sie als „spontane“ intrazerebrale Blutungen bezeichnet. Dabei können zwei Formen unterschieden werden: Bei der kryptogenen spontanen ICB findet sich mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden und nach dem jetzigen Kenntnisstand keine Ursache; es wird aber angenommen, dass prinzipiell eine Ursache vorliegt. Bei der idiopathischen spontanen ICB besteht gegenwärtig kein pathophysiologisches Konzept als Erklärung für diese Blutung.

### 2.2 Klassifikation der intrazerebralen Blutungen

#### Sekundäre intrazerebrale Blutungen

##### Arterielle Erkrankungen

- Erkrankungen der kleinen Gefäße
  - Erworbene Erkrankungen der kleinen Gefäße (Small Vessel Disease)
  - Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)
  - Genetisch bedingte Erkrankungen der kleinen Gefäße
- Erkrankungen der großen Gefäße
  - Zerebrales Aneurysma
  - Moyamoya-Erkrankung
  - Vaskulitis
  - Reversibles Vasokonstriktions-Syndrom
  - Sekundäre hämorrhagische Transformation

##### Venöse Erkrankungen

- Venen-/Sinusthrombose

##### Gefäßmissbildungen (Malformation)

- Arteriovenöse Malformation
- Dural arteriovenöse Fistel
- Zerebrale kavernöse Malformation

##### Gerinnungsstörungen

- Hämatologische Erkrankungen
- Iatrogene Gerinnungsstörungen

- Mit Antikoagulantien assoziierte Blutungen

#### **Intrazerebrale Blutungen im Kontext mit anderen Erkrankungen**

- Substanzmissbrauch
- Infektiöse Endokarditis
- Tumoren

#### **Spontane intrazerebrale Blutungen**

- Kryptogen: Ursache vermutet, aber nach jetzigem Kenntnisstand und/oder mit heutigen Methoden nicht nachweisbar
- Idiopathisch: Gegenwärtig besteht kein pathophysiologisches Konzept über die Ursache

## **2.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt**

Folgende Aspekte werden in dieser Leitlinie nicht behandelt.

- Sekundäre ICBs (z. B. bei Tumoren, Vaskulitiden, Moyamoya-Erkrankung) werden mit Ausnahme der Erkrankungen der kleinen Hirngefäße und der Blutungen im Rahmen von Gerinnungsstörungen nicht spezifisch abgehandelt. Bei sekundären ICBs sind die hier gegebenen Empfehlungen sinngemäß zu übertragen. Für einige Grunderkrankungen sekundärer ICBs wie z. B. SAB, Tumoren und Sinusvenenthrombose liegen gesonderte Empfehlungen vor, auf die hiermit verwiesen sei.
- Auf pathophysiologische Aspekte wird insoweit eingegangen, wie es die Diskussion der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dieser Leitlinie erfordert.

# **3 Diagnostik**

## **3.1 Präambel**

Voraussetzung für die Behandlung ist die zweifelsfreie Unterscheidung einer intrazerebralen Blutung von einem ischämischen Schlaganfall, da die therapeutischen Konzepte, insbesondere in der Akutphase, differieren. Anhand anamnestischer Angaben und klinischer Befunde ist eine zweifelsfreie Unterscheidung nicht möglich. [3] Eine Unterscheidung kann nur mit technischen Hilfsmitteln vorgenommen werden (vgl. 3.2).

## **3.2 Diagnostik**

Eine eindeutige Unterscheidung zwischen intrazerebraler Blutung und ischämischem Schlaganfall ist nur durch bildgebende neuroradiologische Verfahren möglich, und zwar mittels zerebraler Computertomographie (CCT) oder zerebraler Magnetresonanztomographie (CMRT). Zur weiteren ätiologischen Abklärung einer intrazerebralen Blutung kann dann im Einzelfall eine Darstellung der

Hirngefäße mittels zerebraler CT-Angiographie (CTA), MR-Angiographie (MRA) oder digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) erfolgen. Gerinnungstests gehören ebenfalls zur Akutdiagnostik. Sollte keine Ursachen gefunden worden sein, sind weiterführende Labortests notwendig, wie z. B. Drogenscreening, Marker für Gefäßentzündungen und Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen, Gentests u. a.

## 4 Therapie

### 4.1 Präambel

Knapp 40 % Prozent aller Patienten mit spontaner ICB erleiden innerhalb von 24 Stunden eine Nachblutung.[4] Nach derzeitigem Kenntnisstand über die Dynamik der Nachblutung ereignet sich der weitaus größte Teil dieser Nachblutungen (ca. 30 %) innerhalb der ersten 3 Stunden nach Beginn einer ICB.[4] Das Volumen der initialen Blutung korreliert mit dem Volumen der Nachblutung nach 24 Stunden.[4]

### 4.2 Behandlung in spezialisierten versus nicht spezialisierten Einrichtungen

PICO: Verbessert die Behandlung auf einer Schlaganfallstation (akuten Stroke Unit) [I] im Vergleich zu einer Behandlung auf einer Normalstation [C] das klinisch-funktionelle Ergebnis (Outcome) [O] bei erwachsenen Patienten mit einer akuten spontanen intrazerebralen Blutung (ICB) [P] ?

Die Metaanalyse von Langhorne et al. (13 Studien) betrachtete 3570 Patienten mit ICB und ischämischem Schlaganfall. Es ergab sich eine Reduktion der Sterblichkeit und funktionellen Abhängigkeit durch eine Behandlung auf einer Schlaganfallstation (RR 0,79; 95 % CI 0,61–1,00).[5]

#### Empfehlung:

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung soll die Behandlung auf einer Schlaganfallstation erfolgen.

Konsensstärke: Konsens

### 4.3 Blutdrucktherapie

PICO: Verbessert die Senkung [I] des Blutdrucks im Vergleich zur Nichtbehandlung [C] das klinisch-funktionelle Ergebnis nach 3 Monaten [O] bei erwachsenen Patienten mit einer akuten spontanen intrazerebralen Blutung [P]?

Die Begründung für eine Senkung des Blutdrucks bildet die Vorstellung, dass der Blutdruck die treibende Kraft für die Nachblutung ist.



3 größere (> 400 Patienten) RCTs gehen dieser Hypothese nach: der Intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial (INTERACT)[6] der INTERACT-2[7] und die Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II (ATACH-2)-Studie.[8]

INTERACT verglich die intensive Senkung des systolischen Blutdrucks (SBP < 140 mmHg) mit einer gemäßigten Senkung (140 < SBP < 180 mmHg). Verwendet werden sollten intravenöse Antihypertensiva nach einem vorab festgelegten länderspezifischen Protokoll. Häufigstes in der Gruppe mit intensiver Blutdrucksenkung eingesetztes Antihypertensivum war Urapidil mit 47 %. Der primäre Endpunkt – der mittlere proportionale Volumenzuwachs – war signifikant kleiner (22,6 %) bei intensiver Blutdrucksenkung, verglichen mit der gemäßigten Blutdrucksenkung (13,7 %, 5 % CI 0,6–44,5 %;  $p = 0,04$ ).

INTERACT-2 (N = 2700) wendete das gleiche Behandlungsschema an und untersuchte das klinisch-funktionelle Ergebnis an Tag 90 mit dem modified Rankin Score (mRS). Der Unterschied – mRS 0–2 vs. 3–6 – war nicht signifikant (0,87; 95 % Konfidenzintervall (CI), 0,75–1,01;  $p = 0,06$ ). Die prädefinierte Shift-Analyse des mRS zeigte jedoch eine signifikant größere Rate an Behinderung in der Gruppe der Patienten mit schwacher Senkung des SBP (OR 0,87; 95 % CI, 0,77–1,00;  $p = 0,04$ ).

Die ATACH-2-Studie untersuchte 1000 Patienten und unterschied sich von den INTERACT-Studien insofern, als auch eine Blutdruck-Untergrenze bei intensiver Blutdrucksenkung festgelegt wurde: 110 < SBP < 139 mmHg und 140 < SBP < 180 mmHg. In dieser Studie wurde in der Verum-Gruppe ausschließlich Nicardipin angewendet. In der ATACH-2 fand sich kein Unterschied im primären, klinischen Endpunkt – mRS 0–3 vs. mRS 4–6 (Relative Risk (RR): 1,04; 95 % CI, 0,85–1,27). Allerdings trat ein akutes Nierenversagen häufiger nach strenger Blutdrucksenkung auf.

Die Metaanalyse von Boulouis und Mitarbeitern umfasst diese 3 RCTs und 2 kleinere (N < 100) RCTs. Die Analyse findet keinen Unterschied im klinisch-funktionellen Ergebnis, wohl aber bzgl. der Reduktion der Blutvolumenzunahme, die nach strenger Blutdrucksenkung signifikant geringer ist.[9] Die Metaanalyse zeigt auch, dass es 2 wesentliche Ursachen für die negativen Ergebnisse gibt: 1. Die Senkung des Blutdrucks erfolgte im Mittel zu spät, nämlich außerhalb des 3-Stunden-Intervalls, und 2. die ICB-Volumina waren im Mittel zu klein, um zu einer Volumenreduktion zu führen, die klinisch relevant gewesen wäre. Große Blutungen, wie sie häufig bei Patienten auf Intensivstationen gesehen werden, wurden in Studien nicht berücksichtigt.

Zur Entwicklung eines akuten Nierenversagens führten Burgess und Mitarbeiter eine prospektive Kohortenstudie bei 448 Patienten mit akuter ICB durch.[10] Die Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit eines akuten Nierenversagens signifikant ansteigt, wenn die systolische Blutdrucksenkung mehr als 90 mmHg beträgt.

Zum Behandlungsintervall veröffentlichten Li und Mitarbeiter im Juni 2020 eine Post-hoc-Analyse der ATACH-2-Studie.[11] Diese Untersuchung ergab eine signifikante Reduktion der Blutvolumenzunahme innerhalb von 24 Stunden und ein signifikant besseres klinisch-funktionelles Ergebnis nach 3 Monaten, wenn die Blutdrucksenkung innerhalb von 2 Stunden nach Beginn einer ICB begonnen wurde.

Zu geeigneten Medikamenten ist Folgendes anzumerken: Eine schnelle und kontrollierte Senkung des Blutdrucks erfordert ein gut steuerbares Medikament, d. h. mit schnellem Wirkungseintritt und möglichst kurzer Halbwertszeit, um ein mögliches Überschießen der Wirkung kurz zu halten. Die gegenwärtig am häufigsten gebrauchten Medikamente – Urapidil, einige Betablocker, Nicardipin (außereuropäisch) – erfüllen diese Kriterien nicht befriedigend. Mit Clevidipin liegt ein Kalziumantagonist vor, der eine Halbwertszeit von 1,5 Minuten hat. Graffagnino und Mitarbeiter legten die bislang einzige prospektive Fallserie von Clevidipin bei 35 Patienten mit akuter ICB vor.[12] Die mittlere Zeit bis zum Erreichen des Zielblutdrucks zwischen 140 und 160 mmHg betrug 5,5 Minuten, wobei nur sehr kleine Blutvolumenzuwächse (im Mittel aller Patienten 0,01 ml) zu beobachten waren. Das Medikament ist in Deutschland zur Blutdrucksenkung zugelassen, wird allerdings aufgrund der hohen Kosten kaum eingesetzt. Wir empfehlen, den Einsatz von Clevidipin in weiteren Studien zu untersuchen.

#### **Empfehlungen:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte der systolische Druck möglichst innerhalb von 2 Stunden nach Beginn der Blutung auf Werte kleiner oder gleich 140 mmHg, jedoch nicht unter 110 mmHg gesenkt werden. Die maximale systolische Blutdrucksenkung sollte 90 mmHg nicht überschreiten.

Konsensstärke: starker Konsens

## **4.4 Hämostatische Akuttherapie**

PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung [P] die Gabe hämostatischer Medikamente [I] im Vergleich zur Standardbehandlung [C] das klinisch-funktionelle Ergebnis [O]?

Die Vorstellung, dass eine Erhöhung der Gerinnbarkeit des Blutes zu einer Reduktion der Nachblutung führt, liefert die Begründung für den Einsatz von hämostatisch wirkenden Medikamenten bei akuten spontanen Hirnblutungen.

Al-Shahi und Mitarbeiter veröffentlichten 2018 den letzten aktualisierten Cochrane Review zum Einsatz von Hämostatika bei spontaner ICB.[13] 12 RCTs mit 1732 Patienten waren für den Einschluss geeignet. 7 Studien (N = 1480) untersuchten die Wirkung von Gerinnungsfaktoren vs. Placebo oder offene Kontrollen.[14–19] 3 RCTs befassten sich mit dem Einsatz von Antifibrinolytika vs. Placebo oder offene Kontrollen [20–22], 1 Studie (N = 190) verglich den Einsatz von Thrombozytenkonzentraten mit offenen Kontrollen [23] und 1 Studie verglich die Gabe von Gerinnungsfaktoren mit Frischgefrorenenplasmen (N = 13).[24] In allen Studien fand sich ein mehr oder weniger schwerwiegender Bias.

Nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten fand sich eine signifikant erhöhte Rate für Tod oder schwere Behinderung. In allen übrigen RCTs fand sich kein Vorteil bei Gabe hämostatischer Medikamente.

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung unter Thrombozytenfunktionshemmern sollte der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten gegenwärtig nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Zwischenzeitlich wurde die kombinierte Analyse der beiden Faktor-VII-Studien SPOTLIGHT („Spot Sign“ Selection of Intracerebral Hemorrhage to Guide Hemostatic Therapy) und STOP-IT (The Spot Sign for Predicting and Treating ICH Growth Study) veröffentlicht. Die Patienten hatten entweder rFVIIa (80 µg/kg iv, N = 32) oder Placebo (N = 37) innerhalb von 6,5 Stunden nach Beginn der ICB erhalten. Das Neue an diesen Studien war die Einführung des Spot Signs als Selektionskriterium. Beide Studien waren aufgrund mangelnder Rekrutierung vorzeitig beendet worden. Der primäre Endpunkt – das klinisch-funktionelle Ergebnis an Tag 90 – war negativ, sowohl bei Patienten mit als auch ohne Spot Sign. Gründe für das negative Ergebnis waren die zu geringe Zahl von Patienten mit einem Spot Sign, das lange Einschlussintervall und die zu kleinen Volumina der Blutungen.

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte der Einsatz von rekombinantem Faktor VIIa gegenwärtig nicht außerhalb von randomisierten Studien erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Ebenfalls zwischenzeitlich veröffentlicht wurde die Studie „Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage“ (TICH-2).[25] In diesem RCT erhielten Patienten mit akuter spontaner ICB Tranexamsäure (N = 1161, 1g iv Bolus, 1g iv über 8 Stunden) oder Placebo (N = 1164) innerhalb von 8 Stunden nach Beginn der Blutung. Der primäre klinische Endpunkt – das klinisch-funktionelle Ergebnis an Tag 90 – war negativ. Es fand sich allerdings eine signifikante Reduktion der Nachblutungen nach 24 Stunden und der Sterblichkeit an Tag 7. Nebenwirkungen traten unter Gabe von Tranexamsäure seltener auf.

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung kann die Gabe von Tranexamsäure (1 g Bolus, 1 g iv Infusion über 8 Stunden) innerhalb von 8 Stunden nach Beginn der Blutung erwogen werden.

Konsensstärke: Konsens

Das klinisch-funktionelle Ergebnis von ICBs, die unter Therapie mit Antikoagulantien auftreten, ist schlechter als nach spontanen ICBs mit normalem Gerinnungsstatus.[26]

Die INCH-Studie (Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists) war ein RCT, in dem die Wirkgeschwindigkeiten von Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB, N = 28) und Frischgefrorenplasmen (FFP, N = 26) bei Patienten mit Hirnblutung unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen wurden.[27] Eingeschlossen wurden Patienten mit VKA-assoziiierter ICB, bestätigt durch eine CCT innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Blutung, wenn die INR (International Normalized Ratio)  $\geq 2$  war. Wenn die INR innerhalb von 3 Stunden nicht normalisiert war (INR  $> 1,2$ ), wurde PPSB als sog. Rescue-Therapie verabreicht. Primärer Endpunkt war die Geschwindigkeit der INR-Normalisierung, definiert als Anteil der Messungen mit einer INR  $\leq 1,2$  innerhalb von 3 Stunden. PPSB senkte die INR signifikant schneller innerhalb von 30 Minuten als FFP. Dies führte zu einer signifikanten Reduktion der Nachblutung nach 3 und 24 Stunden. Die Sterblichkeit in der PPSB- und in der FFP-Gruppe nach 30 Tagen betrug 19 % (5/27) und 35 % (8/23) ( $p = 0,14$ ). 5 Patienten in der FFP-Gruppe starben innerhalb der ersten 48 Stunden an der Nachblutung. In der PPSB-Gruppe starb der erste Patient an Tag 5 an einem Herzstillstand.

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit intrazerebraler ICB unter oralen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und erhöhter INR ( $> 1,2$ ) sollten VKA sofort beendet, Vitamin K (10 mg iv) infundiert und die INR mittels intravenöser Gabe von Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB mindestens 30 U/kg) normalisiert werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Die REVERSE-AD-Studie ist eine prospektive Fallserie (N = 504), die den Effekt von Idarucizumab (Praxbind®) bei Patienten mit Hirnblutung unter dem Thrombin-Hemmer Dabigatran (Pradaxa®) untersuchte (subdural N = 39 (13,0 %), subarachnoidal N = 26 (8,6 %), intrazerebral N = 53 (17,6 %)).[28] Idarucizumab (2 x 2,5 g iv) wurde entweder bei Patienten mit schweren Blutungen (N = 301, davon N = 98 mit ICB) oder zur Durchführung einer Notfallprozedur (N = 202) gegeben, wenn die Studienärzte die Notwendigkeit sahen, die Wirkung von Dabigatran neutralisieren zu müssen, um Nachblutungen zu verhindern oder damit Notfallprozeduren durchgeführt werden konnten. Der Zeitpunkt der letzten Einnahme von Dabigatran vor Gabe von Idarucizumab lag im Median bei 15,5 Stunden. Der primäre Endpunkt war die maximale prozentuale Aufhebung der Wirkung von Dabigatran innerhalb von 4 Stunden nach Applikation von Idarucizumab und wurde anhand der Gerinnungsparameter dTT (diluted Thrombin Time) und ECT (Ecarin Clotting Time) bestimmt. Bei allen Patienten waren die dTT und die ECT nach Idarucizumab-Applikation normalisiert. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Innerhalb der ersten 30 Tage traten thrombembolische Ereignisse bei 4,8 % (24 von 503) der Patienten auf, was in Zusammenschau mit dem Wirkprinzip auf keinen intrinsisch prothrombotischen Effekt hinweist. Die Therapie mit Idarucizumab ist seit 2016 weltweit zugelassen.

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit intrazerebraler Hirnblutung unter Dabigatran kann die Gabe von Idarucizumab (2 x 2,5 g iv) erwogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Die ANNEXA-4 (The Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors)-Studie war eine prospektive Fallserie zur Wirksamkeit und Sicherheit des rekombinant hergestellten Faktor X (Andexanet alfa) bei Patienten mit Hirnblutungen unter Therapie mit Faktor-Xa-Hemmern.[29] In diese Fallserie wurden Patienten mit schweren Blutungen (N = 352) eingeschlossen (u. a. intrazerebral N = 104, subdural N = 58, subarachnoidal N = 43). Als primärer Endpunkt waren der hämostatische Effekt nach 12 Stunden und die mediane prozentuale Veränderung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität (AXA) definiert worden. Von den 352 Patienten hatten 128 (36 %) Rivaroxaban und 194 (55 %) Apixaban eingenommen. Eine intrakranielle Blutung hatten 168 Patienten. Die substanzspezifisch kalibrierte AXA hatte sich am Ende des Andexanet-Bolus unter Apixaban von 149,7 ng/ml auf 11,1 ng/ml und unter Rivaroxaban von 211,8 ng/ml auf 14,2 ng/ml reduziert. Einen „exzellenten“ oder „guten“ hämostatischen Effekt beobachtete man bei 80 % der Patienten mit intrakranieller Blutung. Die Sterblichkeit an Tag 30 betrug 14 % (N = 49), thrombotische Ereignisse traten bei 34 (10 %) Patienten auf. Es sei außerdem darauf hingewiesen, dass nach dem Ende der zweistündigen Infusion ein Wiederanstieg der Faktor-Xa-Aktivität über das zu erwartende Maß beobachtet wurde. Die Bedeutung dieses Phänomens ist bislang nicht eindeutig geklärt.

Das Medikament wurde 2019 in den USA und Europa mit „conditional aproval“ zugelassen. Für eine abschließende Bewertung und die uneingeschränkte Zulassung wird Andexanet alfa aktuell in der randomisierten ANNEXA-I-Studie gegen „usual standard of care“ getestet. Zum Einsatz von Andexanet alfa hat die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) kürzlich ein Statement auf ihrer Homepage veröffentlicht.[30]

Dosierung: Andexanet alfa liegt als Trockensubstanz/Pulver in Durchstechflaschen mit je 200 mg zur intravenösen (iv) Applikation nach Auflösung vor. Es wird zwischen einer niedrigen Dosis (iv-Bolus von 400 mg über 15 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit 480 mg über 120 Minuten) und einer hohen Dosis (iv-Bolus von 800 mg über 30 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit 960 mg über 120 Minuten) unterschieden. Das niedrige Dosierungsschema wird bei  $\geq 8$  Stunden zurückliegender letzter Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban gegeben oder – sofern die letzte Einnahme weniger als 8 Stunden zurückliegt – wenn Rivaroxaban in einer Dosis von  $\leq 10$  mg pro Tag oder Apixaban in einer Dosis  $\leq 5$  mg 2-mal täglich eingenommen wurde. Das hohe Dosierungsschema kommt zur Anwendung, wenn Rivaroxaban in einer Dosis  $> 10$  mg oder Apixaban in einer Dosis von  $> 5$  mg 2-mal täglich und innerhalb von 8 Stunden eingenommen wurde.[31]

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit intrazerebraler Hirnblutung unter den Faktor-Xa-Hemmern – Rivaroxaban und Apixaban – kann die Gabe von Andexanet alfa in Abhängigkeit von der Dosis und des letzten Einnahmezeitpunkts dieser beiden Faktor-Xa-Hemmer (vgl. Haupttext) erwogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

In die ANNEXA-4-Studie wurden bis zur Veröffentlichung im Jahr 2019 lediglich 10 Patienten eingeschlossen, die zuvor Edoxaban eingenommen hatten. Evidenz für einen möglichen Einsatz von PPSB lässt sich der monozentrischen doppelblinden, prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten Cross-over-Studie von Zahir und Mitarbeitern an 87 Freiwilligen entnehmen. In dieser Untersuchung wurden die Blutungszeiten nach Hautstanze (Stichbiopsie) gemessen, nachdem Probanden, die mit Edoxaban (60 mg) vorbehandelt worden waren, entweder PPSB (in aufsteigender Dosierung 10, 25 oder 50 U/kg, oder Kochsalz erhalten hatten.[32] Die Gabe von PPSB in einer Dosierung von 50 U/kg führte zu einer Normalisierung der Blutungszeit, des endogenen Thrombin-Potenzials und aPTT. Es traten keine thrombembolischen Komplikationen oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit intrakranieller Hirnblutung unter dem Faktor-Xa-Hemmer Edoxaban kann eine Therapie mit PPSB (50 U/kg iv) erwogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

## 4.5 Neurochirurgische Interventionen bei supratentorieller Blutung

PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit spontaner, supratentorieller intrazerebraler Hirnblutung [P] die chirurgische Hämatomevakuuation [I] im Vergleich zur konservativen Behandlung [C] das klinische Outcome [O]?

Metaanalysen aus den Jahren 2008 (10 Studien, N = 2059) [33] und 2011 (13 Studien, N = 2783,[34] die den Effekt der Kombinationsbehandlung einer neurochirurgischen Hämatomausräumung plus medizinische Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen medizinischen Standardbehandlung bei Patienten mit CT-bestätigter ICB untersuchten, fanden keinen Vorteil der neurochirurgischen Intervention. Das Ergebnis der Metaanalyse wird wesentlich von der STICH (Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage)-Studie (N=1033) aus dem Jahr 2005 beeinflusst. In STICH erhielten fast ein Viertel der Patienten, die ursprünglich in die medizinische Standardtherapie randomisiert worden waren, später doch eine Hämatomausräumung aufgrund einer klinischen Verschlechterung.[35] Im Jahr 2013 folgte die STICH-II-Studie, die ebenfalls keinen generellen klinischen Vorteil einer



Hämatomausräumung nachweisen konnte. Allerdings fand sich ein Vorteil, wenn Patienten eine lobäre Blutung ohne intraventrikuläre Blutung hatten.[36] Im Jahr 2019 legten Gregson und Mitarbeiter eine neue Analyse der beiden STICH-Studien vor.[37] Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Grund für die negativen Ergebnisse der STICH-Studien in der Vermischung von Populationen zu suchen ist. Nach Anwendung einer neuen nicht parametrischen Methode zur Analyse der STICH-Daten finden die Autoren Vorteile einer Hämatomausräumung bei Patienten mit einem initialen GCS von 10–13 und großen Blutungen mit Volumina zwischen 60 und 110 ml.

Sondag und Co-Autoren veröffentlichten im Jahr 2020 eine Metaanalyse mit 21 Studien, die neurochirurgische Interventionen bei akuter ICB (4145 Patienten) untersucht hatten.[38] Die Qualität der Studien variierte stark, nur 4 Studien erfüllten alle Qualitätskriterien. Bei Einschluss aller Studien und Methoden fand sich ein Risikoverhältnis (Risk Ratio) für ein gutes klinisch-funktionelles Ergebnis von 1,40 (95 % Konfidenzintervall [CI] = 1,22–1,60,  $I^2$  = 46 %, in 20 Studien) und für das Ereignis Tod ein RR von 0,77 (95 % CI = 0,68–0,85,  $I^2$  = 23 %, in 21 Studien). Bei alleiniger Betrachtung der 4 Studien (STICH, STICH-II, MISTIE (s. u.), MISTIE-III (s. u.)) [35, 36, 39, 40], die alle Qualitätsmerkmale erfüllten, war ein Vorteil der neurochirurgischen Intervention allerdings nicht mehr nachweisbar. Interessant ist die Beobachtung in 12 Studien, die den Zeitpunkt der Intervention erfasst hatten. Hier kommt die Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass eine frühere Intervention mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert ist (Zeitraum: 6–60 Stunden,  $p$  = 0,04).

#### Empfehlung:

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung kann eine Hämatomevakuierung bei oberflächlich gelegener lobärer Blutung ohne Ventrikeleinbruch und einem GCS von 10–13 bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

**PICO:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit spontaner, supratentorieller intrazerebraler Hirnblutung [P] die minimalinvasive Hämatomausräumung mit anschließender Thrombolyse (MISTIE) [I] im Vergleich zur konservativen Behandlung [C] das klinisch-funktionelle Ergebnis [O]?

Grundsätzlich existiert eine Vielzahl verschiedener minimalinvasiver Verfahren zur Hämatomevakuierung wie einfache Absaugung der Blutung, stereotaktische Aspirationen mittels Schraub-/Absaugtechniken, Instillation von Thrombolytika mit Urokinase oder Alteplase oder endoskopische Verfahren mit Spülungen, Sonothrombolyse oder Photokoagulation, die in kleinen Beobachtungsstudien beschrieben wurden.

Die weitaus größte Zahl von Patienten wurde im Zuge der MISTIE (Minimally Invasive Surgery and Alteplase in ICH Evacuation)-Studien untersucht. MISTIE war eine Sicherheitsstudie und verglich die Kombinationstherapie aus bildgesteuerter, minimalinvasiver Hämatomabsaugung (MIS) plus Thrombolyse ( $N$  = 54) mit der Standardtherapie ( $N$  = 42).[39] Alteplase wurde in 2 Dosen – 0,3 mg und 1 mg – alle 8 Stunden bis zu 9-mal angewandt. Allerdings erhielten nicht alle Patienten im

Interventionsarm die vollständige Kombinationstherapie (vgl. Seite 17 im Anhang von [39]). Der primäre Endpunkt – alle Sicherheitsendpunkte (Sterblichkeit, nach 7 und 30 Tagen, symptomatische Blutungen, Katheter-assoziierte Ventrikulitis/Enzephalitis) – unterschied sich nicht. Asymptomatische Hirnblutungen fanden sich häufiger in der Interventions-Gruppe (12 [22,2 %; 95 % CI 12,0–35,6] vs. 3 [7,1 %; 1,5–19,5];  $p = 0,051$ ).

In die MISTIE-III wurden 506 Patienten eingeschlossen, wenn die folgenden Einschlusskriterien erfüllt waren [40]: Alter mindestens 18 Jahre, ICB-Volumen mindestens 30 ml, GCS 14 oder weniger oder NIHSS von 6 oder mehr, präorbider mRS 0–1, Stabilitätsnachweis der ICB (maximale Größenzunahme < 5 ml) frühestens 6 Stunden nach dem diagnostischen CT. 251 Patienten wurden randomisiert der Standardtherapie und 255 der Intervention zugeordnet. Die bildgesteuerte, minimalinvasive Katheteranlage mit Hämatomabsaugung mit anschließender intrathekalen Applikation von Alteplase folgte einem 10-Punkte-Protokoll, sodass mindestens 2/3 der Längsachse der Blutung durch den Katheter erreicht wurden. Alteplase (1 mg) wurde alle 8 Stunden intrathekal gegeben bis zu maximal 9 Applikationen oder bis sich das Hämatomvolumen auf 15 ml reduziert hatte. Der primäre Endpunkt war als „Favorable Outcome“ (mRS 0–3) nach 1 Jahr definiert worden und wurde von 44 % in der Interventions- und 42 % in der Standardtherapie-Gruppe erreicht. Zwar traten signifikant weniger Todesfälle in der Interventions-Gruppe auf (Hazard Ratio 0,67,  $P = 0,037$ ). Es fanden sich in dieser Gruppe allerdings auch mehr Patienten mit schwerer Behinderung. Das Therapieziel – Verkleinerung der Blutung auf  $\leq 15$  ml – wurde bei 60 % der Patienten erreicht. Für diese Patienten mit einer Verkleinerung der Blutung auf  $\leq 15$  ml fand sich in der Interventions-Gruppe ein signifikanter klinischer Nutzen nach 1 Jahr.

In der bereits oben erwähnten Metaanalyse von Sondag und Koautoren wurden 12 bzw. 13 RCTs berücksichtigt, die eine minimalinvasive Intervention ( $N = 1056$ ) mit Standardtherapie ( $N = 989$ ) verglichen hatten.[38] Das Risikoverhältnis für ein gutes funktionelles Ergebnis betrug 1,47 (95 % CI = 1,26–1,72;  $I^2 = 47$  %) und für das Ereignis Tod 0,68 (95 % CI = 0,56–0,83;  $I^2 = 14$  %).

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung, die mindestens 30 ml beträgt, kann eine bildgesteuerte, minimalinvasive Katheteranlage mit Hämatomabsaugung und anschließender intrathekalen Applikation von Alteplase (1 mg alle 8 Stunden bis zu maximal 9 Applikationen oder bis zu einer Reduktion des Hämatomvolumens auf 15 ml) nach Stabilitätsnachweis im CCT gegebenenfalls auch im Rahmen einer klinischen Studie erwogen werden.

Konsensstärke: Konsens

## 4.6 Behandlung eines Hydrozephalus

**PICO:** Verbessert die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) mit anschließender Applikation von Alteplase (I) bei erwachsenen Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller Blutung und obstruktivem Hydrozephalus [P] im Vergleich zu einer alleinigen Liquordrainage mittels EVD ohne Thrombolyse [C] das klinisch-funktionelle Ergebnis [O]?

Die Sterblichkeit von Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller ICB und intraventrikulärer Blutung (IVH) ist vierfach erhöht im Vergleich zu Patienten ohne IVH.[41]

Es erscheint daher plausibel, dass eine Drainage des intraventrikulären Bluts mittels externer Ventrikeldrainage (EVD) die Sterblichkeit verbessern könnte. Diese Hypothese wurde allerdings bisher nicht durch kontrollierte Studien belegt. Dies muss bei der Auslegung der Empfehlung berücksichtigt werden.

### Empfehlung:

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung kann die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) bei klinischem oder neuroradiologischem Hinweis auf einen Hydrozephalus erwogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Der Effekt einer EVD ließe sich möglicherweise nachweisen bzw. erweitern, wenn eine Drainage des intraventrikulären Bluts durch die Applikation eines intrathekalen Thrombolytikums beschleunigt wird.

Dieser Hypothese ging die CLEAR (Clot Lysis: Accelerated Resolution of Intraventricular Haemorrhage)-III-Studie nach.[42] In dieser Studie wurden 249 Patienten in den Studienarm EVD/Liquordrainage plus Thrombolyse und 251 in den Studienarm EVD/Liquordrainage plus Kochsalzlösung randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller Hirnblutung (nicht größer als 30 ml), Hydrozephalus aufgrund eines mit Blut verlegten 3. und 4. Ventrikels, angelegter EVD und mit einem Kontroll-CCT, das frühestens 6 Stunden nach Anlage der EVD keine wesentliche Größenzunahme (< 5ml) der primären Blutung bzw. um die EVD bestätigte (= „Stabilitäts-CCT“). Der primäre Endpunkt – ein gutes klinisch-funktionelles Ergebnis, definiert als mRS von 3 oder weniger an Tag 180 – unterschied sich in beiden Gruppen nicht: 48 % Alteplase vs. 45 % Kochsalz (Risk Ratio [RR] 1,06 [95 % CI 0,88–1,28; p = 0,554]). Zwar war die Sterblichkeit nach 180 Tagen in der Alteplase-Gruppe signifikant kleiner (46 [18 %] Alteplase vs. 73 [29 %] Kochsalz, Hazard Ratio 0,60 [95 % CI 0,41–0,86], p = 0,006). Dafür war der Anteil schwerbehinderter Patienten (mRS = 5) signifikant größer (42 [17 %] Alteplase vs. 21 [9 %] Kochsalz; RR 1,99 [95 % CI 1,22–3,26], p = 0,007). Symptomatische Blutungen fanden sich bei 6 (2 %) und 5 (5 %) in der Alteplase- bzw. Kochsalz-Gruppe (RR 1,21 [95 % CI 0,37–3,91], p = 0,771). Ventrikulitiden (17 [7 %] Alteplase vs. 31 [12 %] Kochsalz; RR 0,55 [95 % CI 0,31–0,97], p = 0,048) und schwere

Nebenwirkungen (114 [46 %] Alteplase vs. 151 [60 %] Kochsalz; RR 0,76 [95 % CI 0,64–0,90],  $p = 0,002$ ) traten seltener in der Alteplase-Gruppe auf.

Denkbar ist, dass eine weitere Verbesserung der Therapie – EVD plus intraventrikuläre Thrombolyse (IVT) – dadurch erreicht werden kann, dass der natürliche Abflussweg des Liquors über den Spinalkanal – als einer der beiden Abflusswege neben der Resorption über die Paccioni-Granulationen – nach initialer Ableitung über die EVD durch eine anschließende lumbale Drainage (LD) wiederhergestellt wird. Dies würde sich in einer Reduktion der Notwendigkeit einer Shunt-Anlage messen lassen. Dieser Hypothese gingen die Untersuchung von Staykov und Mitarbeitern nach, die die geschilderte Prozedur in einem RCT untersuchten.[43] Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: präorbider mRS von 3 oder weniger, spontane, supratentorielle ICB von weniger als 60 ml, GCS von weniger als 9, Hydrozephalus mit Verschluss des 3. und 4. Ventrikels, aufgrund dessen die Anlage einer EVD notwendig war. Die Indikation für einen Shunt ergab sich dann, wenn es nach 3-maligem Abklemmversuch (mit Drainage von 48 Stunden) innerhalb von 14 Tagen erneut zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks bzw. zu einem Hydrozephalus kam. Die Studie wurde nach Einschluss von 30 Patienten vorzeitig abgebrochen, weil in der Gruppe der Patienten, die keine LD erhalten hatten, 7 von 16 (43 %) einen dauerhaften Shunt benötigten. Zu diesem Zeitpunkt musste kein Patient der Interventions-Gruppe (0 von 14,  $p = 0,007$ ) mit einem dauerhaften Shunt versorgt werden. Gleichzeitig legten die Autoren eine Metaanalyse aus Daten von 97 Patienten vor, die in Vorläufer-Studien untersucht worden waren. Diese Analyse ergab eine absolute Risikoreduktion für die Notwendigkeit einer Shunt-Anlage von 24 % (LD [1/45] 2,2 % vs. keine LD [11/42] 26,2 %; OR 0,062, 95%CI 0,011–0,361,  $p = 0,002$ ).

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller ICB mit intraventrikulärer Ausdehnung, Verlegung des 3. und/oder 4. Ventrikels und klinischen oder radiologischen Zeichen eines Hydrozephalus können die Anlage einer externen Ventrikeldrainage und eine intrathekale Thrombolyse mit Alteplase (1 mg alle 8 Stunden) bis zur Durchgängigkeit des 3. und 4. Ventrikels oder bis zu maximal 12 Gaben erwogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner, supratentorieller ICB mit intraventrikulärer Ausdehnung und durchgängigem 3. und 4. Ventrikel sollte bei weiterhin steigendem intrakraniellen Druck bzw. klinischen oder radiologischen Zeichen eines Hydrozephalus trotz externer Ventrikeldrainage eine weitere Liquordrainage über eine lumbale Drainage mit 3 Abklemmversuchen nach 48-stündiger Drainage bis zu 14 Tagen erfolgen.

Konsensstärke: Konsens

## 4.7 Überwachung des intrakraniellen Drucks

PICO: Verbessert bei Patienten mit einer intrazerebralen Blutung [P] die Überwachung des intrakraniellen Drucks (ICP) [I] im Vergleich zu keiner Überwachung [C] das Outcome [O]?

Der intrakranielle Druck steigt durch zusätzliche Volumina, wie z. B. Tumore oder Hirnblutungen, wenn die physiologischen Kompensationsmöglichkeiten, wie Abnahme des Liquor- und/oder Blutvolumens, erschöpft sind. In der Folge nimmt der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ab. Daraus resultiert eine weitere Schädigung des Gehirns mit Verschlechterung des klinisch-funktionellen Ergebnisses und erhöhter Sterblichkeit.[44] Es scheint daher plausibel, den ICP zu messen, um kritische Werte des ICP und des CPP als Indikatoren für Interventionen zu erkennen, Gegenmaßnahmen einleiten und so einer weiteren Hirnschädigung vorbeugen zu können.[45, 46] Ein wesentliches Problem liegt darin, dass die Schwelle zwischen normalem und pathologischem ICP oder CPP bisher nicht eindeutig identifiziert werden konnte. Allerdings stellt sich die grundsätzliche Frage, ob diese Werte bei verschiedenen Erkrankungen und Pathomechanismen vergleichbar sein können. Da es keine prospektiven Untersuchungen zu ICP- oder CPP-Messungen bei Hirnblutungen gibt, können wir uns lediglich indirekter Evidenz bedienen:

Hawryluk und Mitarbeiter veröffentlichten 2020 die Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie bei 523 Intensivpatienten mit Messung des intrakraniellen Drucks.[47] Eingeschlossen wurden Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT, N = 383) ohne Kraniotomie, Hirnblutungen (N = 74), Subarachnoidalblutungen (N = 27), Hirntumoren (N = 8), ischämischen Infarkten (N=6), hypoxischem Hirnschaden (N = 6) und sonstigen Erkrankungen (N = 19). Für Patienten mit SHT fand sich eine Schwelle des ICP von 19 mmHg – Werte oberhalb dieser Schwelle sagten ein schlechtes klinisch-funktionelles Ergebnis bei Entlassung voraus.

Ziai und Mitarbeiter analysierten die Hirndruckdaten bei den Patienten der CLEAR (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage)-III-Studie, deren intrathekaler Druck mittels externer Ventrikeldrainage in Intervallen gemessen wurde.[48] In dieser Untersuchung fand sich eine Abhängigkeit des klinisch-funktionellen Ergebnisses von sowohl der Ausprägung als auch der Dauer der Abweichung des ICP (über 20 bzw. 30 mmHg) und des CPP (unterhalb von 65 bis 90 mmHg).

Eine retrospektive monozentrische Untersuchung bei 116 Patienten mit ICB fand ein besseres klinisch-funktionelles Ergebnis nach 6 Monaten dann, wenn ein ICP-Monitoring (N = 50) durchgeführt worden war.[49]

Die retrospektive Analyse der Daten aus der ERICH (Ethnic/Racial variations of Intracerebral Hemorrhage)-Studie ergab keinen Vorteil für die Anwendung eines ICP-Monitorings in der Routine.[50]

Zusammenfassend: RCTs oder Metaanalysen von RCTs oder systematische Reviews zu dem Effekt von ICP-Messungen und dem klinisch-funktionellen Ergebnis von Patienten mit einer intrazerebralen Blutung wurden nicht gefunden. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma wird ein ICP von 19 bis 20 mmHg als Schwellenwert für die Indikation hirndrucksenkender Maßnahmen empfohlen.

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung kann aufgrund indirekter Hinweise ein ICP von 19 bis 20 mmHg als kritischer Schwellenwert für die Einleitung von therapeutischen Maßnahmen im individuellen Fall angenommen werden.

Konsensstärke: Konsens

## 4.8 Hämatomevakuuation bei infratentorieller Blutung

PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer spontanen, infratentoriellen ICB [P] die chirurgische Hämatomevakuuation [I] im Vergleich zu einer konservativen Behandlung [C] das Outcome [O]?

Bis heute wurden keine RCTs publiziert, die einen Vorteil der neurochirurgischen gegenüber der konservativen Behandlung gezeigt hätten. Im Jahr 2019 legten Kuramatsu und Mitarbeiter eine Metaanalyse individueller Patientendaten aus 4 Beobachtungsstudien (N = 6580) vor, die in Deutschland und den USA durchgeführt worden waren.[51] Bei diesen Studien handelt es sich um 2 Registerstudien zu Patienten mit Blutungen, die mit oralen Antikoagulantien assoziiert waren,[52–54] eine Einzel-Zentrums-Beobachtungsstudie bei spontaner ICB [55] und eine nordamerikanische prospektive Registerstudie zur Bestimmung von Unterschieden der Risikofaktoren, des kernspintomographischen Erscheinungsbilds und des klinisch-funktionellen Ergebnisses in 3 genetischen Gruppen von Patienten mit spontaner ICB.[56] Nach Anwendung der Propensity-Score-Methode konnten die Daten von 152 Patienten mit und ohne Hämatomevakuuation verglichen werden. Der primäre Endpunkt – die funktionelle Behinderung mRS 0–3 vs. 4–6 nach 3 Monaten – unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht (30,9 % vs. 35,5 %; adjustierte Odds Ratio, 0,94 [95 % CI, 0,81 bis 1,09], P = 0,43). Allerdings waren die Überlebensraten nach 3 Monaten (78,3% vs 61,2%; AOR 1,25 [95%CI 1,07 - 1,45] P = 0,005; ARD 18,5% [95%CI 13,8% - 23,2%]) und 12 Monaten (71,7% vs 57,2%; AOR 1,21 [95%CI 1,03 - 1,42] P = 0,02; ARD 17,0% [95%CI 11,5% - 22,6%]) signifikant erhöht, wenn die Patienten operiert worden waren. Darüber hinaus war die Überlebensrate signifikant erhöht, wenn das Volumen vor Operation 15 ml oder mehr betrug. Das Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung hatte keinen Einfluss auf das klinisch-funktionelle Ergebnis nach 3 Monaten, wohl aber auf die Überlebensrate.

Chen und Co-Autoren veröffentlichten 2019 eine Post-hoc-Analyse zur Bedeutung der Lokalisation von infratentoriellen Blutungen für das klinisch-funktionelle Ergebnis in den Studien INTERACT-1 und INTERACT-2 (s. o.).[57] Es wurden 92 Patienten mit Hirnstammb Blutung und 103 Patienten mit Kleinhirnblutung eingeschlossen. Patienten mit Hirnstammb Blutungen waren jünger, hatten höhere NIHSS bei Aufnahme, seltener ventrikuläre Blutungen, eine höhere Sterblichkeit und eine schlechtere Lebensqualität nach 90 Tagen als Patienten mit Kleinhirnblutungen.



**Empfehlung:**

Bei Patienten mit spontaner zerebellärer Blutung über 15 ml und/oder klinischer Verschlechterung kann eine Hämatomevakuierung in Erwägung gezogen werden.

Konsensstärke: Konsens

## 4.9 Pharmakologische Vorbeugung und Behandlung des intrakraniellen Drucks

Zur Vorbeugung und Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Drucks bei akuter Hirnblutung mittels pharmakologischer Therapien verweisen wir auf die Leitlinie der DGN zum Thema „Intrakranieller Druck (ICP)“ (<https://dgn.org/leitlinien/II-030-105-2018-intrakranieller-druck-icp/>).

## 4.10 Behandlung von Fieber

PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer spontanen intrazerebralen Blutung [P] die Prävention oder frühe Therapie von Fieber (mittels pharmakologischer oder physikalischer Therapie) (I) im Vergleich zur konventionellen Behandlung [C] das Outcome [O]?

Das Auftreten von Fieber führt zu einer Verschlechterung des Outcomes bei akuten zerebrovaskulären Krankheiten inklusive intrazerebraler Blutungen.[58] In Tierversuchen war die Hyperthermie eindeutig mit einer Zunahme der zerebralen Schädigung bei Schlaganfällen verbunden.

Bislang liegt eine große, prospektiv randomisierte Interventionsstudie vor, die Fieber bei ischämischen Schlaganfällen und ICBs untersuchte.[59] Es wurden 1400 Patienten eingeschlossen, von denen 11 % (N = 273) eine ICB erlitten hatten. Die Intervention bestand aus der Gabe von Paracetamol, welches prophylaktisch verabreicht wurde. Es ließ sich kein signifikanter Effekt auf das Outcome nachweisen, obwohl die mittlere Körpertemperatur in der Therapiegruppe signifikant niedriger war. Es zeigte sich ein Trend für einen positiven Effekt bei Patienten mit ICB mit sehr weiten Konfidenzintervallen. Das Studiendesign sah jedoch keine separate Untersuchung von Patienten mit einer ICB vor. Die Subgruppe der Patienten mit ICB ist zu klein, um hieraus eine starke Empfehlung abzuleiten. Mittlerweile wurde die PAIS (Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke)-II-Studie begonnen (Trial Number: NTR2365), aber bislang nicht beendet.[60]

Eine Reihe kleiner Studien untersuchte die Machbarkeit und die Effekte von verschiedenen Kühlstrategien bei ICBs [61–74]. Die meisten dieser Studien, welche verschiedene physikalische Methoden und Geräte zur Kühlung verwendeten, untersuchten die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie und waren nicht speziell auf die Fieberkontrolle angelegt. Obwohl man daraus folgern kann, dass sowohl Normothermie als auch Hypothermie bei Patienten mit ICB erreicht werden können, liegen keine Erkenntnisse darüber vor, ob diese Maßnahmen das klinisch-funktionelle Ergebnis verbessern. Eine Machbarkeitsstudie (N = 12) ergab, dass eine 10-tägige Hypothermie bei

35°C bei Patienten mit akuter Hirnblutung über 25 ml das perihämorrhagische Ödem reduzieren kann.[69]

Zusammenfassend: Es finden sich in RCTs keine Hinweise dafür, dass die Behandlung von Fieber das klinisch-funktionelle Ergebnis nach einer Hirnblutung verbessert. Allerdings ist Fieber mit erhöhter Sterblichkeit und stärkerem Behinderungsgrad nach Schlaganfällen assoziiert und es gibt keine Daten, die zeigen, dass sich dies bei ICBs anders verhält.

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter Hirnblutung können antipyretische Maßnahmen angewendet werden.

Konsensstärke: Konsens

## **4.11 Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose**

PICO: Verbessern bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung [P] physikalische oder pharmakologische Maßnahmen, die tiefen Beinvenenthrombosen (TBVT) oder pulmonalen Embolien (PE) vorbeugen [I], im Vergleich zur Standardbehandlung [C] das klinisch funktionelle Ergebnis [O]?

Eine frühe Mobilisation von Patienten wird als beste Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen (TBVT) und pulmonalen Embolien (PE) angesehen.

In einer randomisierten Studie wurden 150 Patienten mit ICB entweder mit einer Kombination aus intermittierender pneumatischer Kompression (IPK) plus elastischen Kompressionsstrümpfen (KS) oder nur mit elastischen Strümpfen behandelt. Eine asymptomatische TBVT wurde mittels Kompressionsultraschall bei insgesamt 14 Patienten nachgewiesen, 3 (4,7 %) in der IPK-plus-KS-Gruppe (alle distal) und 11 (15,9 %) in der KS-Gruppe (3 proximal und 8 distal). Die Kombination von IPK plus KS ging mit einem reduzierten Risiko für asymptomatische TBVT im Vergleich zur KS-Gruppe einher: relatives Risiko 0,29 (95 % CI 0,08 bis 1,00,  $p = 0,03$ ). Die absolute Risikoreduktion lag bei 0,11 (95 % CI 0,00 bis 0,22).[75]

Orken und Mitarbeiter führten eine prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie bei 75 Patienten mit ICB durch. Sie untersuchten, ob sich die Volumenzunahme der ICB nach Gabe von subkutanem niedermolekularem Heparin (LMWH, Enoxaparin 40 mg/d) oder Anwendung von langen (inkl. Oberschenkel) Kompressionsstrümpfen (KS) nach den ersten 48 Stunden unterschied.[76] In keiner Gruppe wurde eine Volumenzunahme der ICB zu den definierten Zeitpunkten (Tag 3, 7, 21) nachgewiesen. Symptomatische TBVTs traten in keiner Gruppe auf, eine symptomatische PE fand sich am 17. Tag in der KS-Gruppe. Asymptomatische TBVTs traten häufiger in der LMWH-Gruppe ( $N = 3$ ) als in der KS-Gruppe ( $N = 1$ ) auf; der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 1$ ).

Eine Metaanalyse schloss sowohl 2 randomisierte als auch 2 nicht randomisierte Studien mit 1000 Patienten ein.[77] Unter Thromboseprophylaxe mit unfractioniertem Heparin (UFH), LMWH oder Heparinoiden fand sich im Vergleich zu anderen Maßnahmen (KS, IPK oder Placebo) eine signifikante

Reduktion von pulmonalen Embolien (1,7 % vs. 2,9%; RR = 0,37; 95 % CI, 0,17 bis 0,80; p = 0,01), eine TBVT-Rate von 4,2 % im Vergleich zu 3,3 % (RR = 0,77; 95 % CI, 0,44 bis 1,34; p = 0,36), eine nicht signifikant erhöhte Rate der Hämatomzunahme (8,0 % vs. 4,0 %; RR = 1,42; 95 % CI 0,57 bis 3,53; P = 0,45) und eine nicht signifikante Reduktion der Mortalität (16,1 % vs. 20,9 %; RR, 0,76; 95 % CI, 0,57 bis 1,03; P = 0,07). In dieser Untersuchung wurde Heparin zwischen Tag 1 und 6 begonnen.

Das Problem der TBVT-Prophylaxe ist bei Patienten mit ICB möglicherweise ähnlich wie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall gelagert. Aus diesem Grund erwähnen wir hier auch die CLOTS-Studie, eine randomisiert kontrollierte Studie zum Effekt von Kompressionsstrümpfen innerhalb von 7 Tagen nach einem akuten Schlaganfall bei 2500 immobilen Patienten. In CLOTS zeigte sich kein Effekt bezüglich der Prävention von TBVTs, allerdings erhöhten Kompressionsstrümpfe das absolute Risiko von Hautdefekten, Bläschenbildung, Wunden und Nekrosen signifikant von 1 % auf 5 %. [78]

Zusammenfassung: Die Kombination von elastischen Strümpfen und intermittierender pneumatischer Kompression senkte signifikant das Auftreten von TBVT bei Patienten mit einer ICB (Single Center RCT).[75] Allerdings erhöhten elastische Strümpfe das Risiko von Bläschenbildung und anderen Hautschäden bei ischämischen Schlaganfallpatienten.[78] In 2 kleinen randomisierten Studien (3, 4) fanden sich Hinweise darauf, dass die frühe Gabe von Heparin oder niedermolekularem Heparin bei Patienten mit einer ICB sicher ist und nicht mit einem signifikanten Wachstum des Hämatoms einhergeht.[76, 79] Im Vergleich zu anderen Behandlungen zeigten Antikoagulantien eine signifikant erniedrigte Rate an pulmonalen Embolien,[77] wenn innerhalb der ersten 2 Tage bei immobilen Patienten mit ICB verabreicht. Der frühe Einsatz von Antikoagulantien bei akuten intrazerebralen Hämatomen könnte ein erhöhtes Risiko für ein Hämatomwachstum bergen. In weiteren Studien sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden: Schweregrad der Hirnblutung, Grad der Immobilität, Blutdruck, Hämatomgröße und Blutvolumenzunahme.

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte eine intermittierende pneumatische Kompression zur Thromboseprophylaxe angewendet werden.

Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung

Alternativ kann bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung die Thromboseprophylaxe mit LMWH, UFH oder Heparinoiden zu Beginn oder in Fortführung einer intermittierenden pneumatischen Kompression durchgeführt werden.

Konsensstärke: Konsens

## **4.12 Anfälle und intrazerebrale Blutungen**

Der natürliche Verlauf von epileptischen Anfällen bei Patienten mit ICB ist weithin unbekannt. Die berichtete Inzidenz von Anfällen nach einer ICB ist abhängig vom Studiendesign, von den diagnostischen Kriterien, der Dauer der Nachbeobachtung und der untersuchten Population. Sie

variiert zwischen 3 und 17 % [80–85] und erreicht 42 %, wenn klinisch inapparente elektrophysiologisch nachweisbare Anfälle hinzugenommen werden.[86]

Wir folgen der Einteilung der International League Against Epilepsy, die akute symptomatische Anfälle (ASS) von unprovzierten Anfällen (US) unterscheidet. Erstere werden auch als Frühanfälle bezeichnet und treten definitionsgemäß innerhalb von 7 Tagen nach einem Schlaganfall auf. Letztere werden auch als Spätanfälle bezeichnet und manifestieren sich nach mehr als 1 Woche.

Im Folgenden fassen wir die Empfehlungen der European Stroke Organisation (ESO) zum Management von epileptischen Anfällen zusammen. Grundlage dieser Empfehlung bildet eine systematische Literatursuche, die sowohl ischämische Schlaganfälle als auch akute Hirnblutungen berücksichtigte. Die Leitlinie wurde im Jahr 2017 veröffentlicht. Eine im August 2020 durchgeführte Suche (Suchkriterien: „stroke“ – „seizure“ – „prohylaxis“ – „randomized controlled trial“) ergab, dass zwischenzeitlich keine Ergebnisse veröffentlicht wurden, die die Gültigkeit der ESO-Leitlinie einschränken oder modifizieren.

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte eine prophylaktische Gabe von Antiepileptika zur Vorbeugung von Frühanfällen nicht erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte die prophylaktische Gabe von Antiepileptika zur Vorbeugung eines erneuten Anfalls nach einem Frühanfall erfolgen und nach 4 Wochen beendet werden, da nur ein kleiner unterdimensionierter RCT vorliegt und mehrere Beobachtungsstudien ein geringes Risiko für Frühanfälle zeigten (10–16 %).

Konsensstärke: starker Konsens

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte eine initiale und dauerhafte Gabe von Antiepileptika zur Primärprophylaxe von unprovzierten Anfällen nicht durchgeführt werden.

Konsensstärke: starker Konsens

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte eine initiale und zeitlich begrenzte Gabe von Antiepileptika zur Primärprophylaxe von unprovozierten Anfällen nicht durchgeführt werden.

Konsensstärke: starker Konsens

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung und einem unprovozierten Anfall sollte eine antiepileptische Therapie zur Vorbeugung weiterer unprovozierter Anfälle eingeleitet werden, da das Risiko für einen weiteren Anfall ohne Prophylaxe bis 70 % beträgt.

Konsensstärke: Konsens

**Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung kann auf die Anwendung von Antiepileptika zur Senkung der Sterblichkeit verzichtet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

## 4.13 Kortikosteroide

PICO: Verbessert bei Erwachsenen mit intrazerebralen Hämatomen [P] die Gabe von Kortikosteroiden [I] im Vergleich zur Standardbehandlung [C] das Outcome [O]?

Kortikosteroide reduzieren das vasogene Ödem bei Hirntumoren und führen zu einer Verbesserung oder Beseitigung von Symptomen. Es gibt einige Hinweise dafür, dass das Ödem um ein intrazerebrales Hämatom eher vasogen als zytotoxisch bedingt ist. Aus diesen Gründen wurde Dexamethason häufig bei Patienten mit ICB eingesetzt. Dies führte zu 6 randomisierten klinischen Studien, welche einen möglichen positiven Effekt der Steroidbehandlung auf das Outcome von Patienten mit ICB fanden. 5 [87–91] dieser 6 Studien wurden 2005 in einer Cochrane-Analyse [92] behandelt, die sechste Studie wurde 2008 veröffentlicht.[93]

Ein CT zur Bestätigung der ICB war eine Voraussetzung in 3 Studien.[87, 90, 93] Infratentorielle ICBs waren in 3 Studien ausgeschlossen worden,[87, 89, 90] stellten allerdings 27,5 % der Patienten in der Studie von Tellez und Mitarbeitern [91] dar. In 2 Studien wurde nicht spezifiziert, ob Patienten mit infratentoriellen Hämatomen eingeschlossen worden waren.[88, 93]

Die absolute Zahl der eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 20 und 30 in den 5 Studien der Cochrane-Analyse [92] und 200 in der sechsten Studie.[93]

Die Dauer der Nachbeobachtung lag zwischen 2 und 5 Wochen in 4 Studien, [87, 90, 91, 93] zwischen 2 und 4 Monaten in einer Studie [89] und betrug 6 Monate in der letzten Studie.[88]

In allen Studien wurde Dexamethason allerdings in unterschiedlichen Dosierungen und über verschiedene Zeiträume verabreicht: 48 Stunden, [89] 9–10 Tagen, [88, 90, 91, 93] oder 16 Tage.[87]

Die Metaanalyse der 4 Studien, in denen die 1-Monats-Sterblichkeit angegeben war, ergab, dass die Letalität der mit Dexamethason behandelten Patienten 62 % (57 von 92 Patienten) und in der Kontrollgruppe 53 % (50 von 94 Patienten) betrug (RR 1,14, 95 % CI 0,91–1,42).[92] In der Studie von Sharafadinzadeh verstarben 49 % der Patienten mit Dexamethason-Behandlung nach 21 Tagen im Vergleich zu 23 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,05$ ).[93] Diese Studie ist nicht eindeutig zu interpretieren, da im Methodenteil von 200 Patienten (100 in jedem Behandlungsarm) berichtet wird, wohingegen im Ergebnisteil die Anzahl der Patienten der Dexamethason-Gruppe mit 144 und die der Placebo-Gruppe mit 81 angegeben wird. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 48 Stunden verstarben, wobei unklar ist, ob die Anzahl in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist.

Eine kleine Studie, welche die Sterblichkeit nach 6 Monaten untersuchte, zeigte, dass 3 von 10 Patienten in der Dexamethason-Gruppe im Gegensatz zu 5 von 10 in der Kontrollgruppe verstorben waren (Risk Ratio 0,60, 95 % CI 0,19–1,86).[88] Basierend auf 3 Studien mit einer Gesamtzahl von 146 Patienten, zeigte der Cochrane Review keinen Effekt des Dexamethasons auf ein Outcome nach einem Monat (Risk Ratio 0,95, 95 % CI 0,83–1,09).[87, 89, 90, 92]

Basierend auf dem Cochrane Review, waren die häufigsten Nebenwirkungen von Dexamethason Infektionen, Blutzuckerentgleisungen bei Diabetikern und gastrointestinale Blutungen; allerdings zeigte keine dieser Nebenwirkungen einen signifikanten Unterschied in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe.[92]

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte auf den Einsatz von Dexamethason verzichtet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

## **4.14 Reanimation und Abbruch der Behandlung**

PICO: Reduziert bei Erwachsenen mit intrazerebraler Blutung [P] der Verzicht auf Wiederbelebungsmaßnahmen (Do Not Resuscitate, DNAR) oder die Anordnung zum Abbruch der Behandlung (Withdrawal of Care, WOC) [I] im Gegensatz zur Ablehnung von DNR- oder WOC-Anordnungen [C] weiteres Leiden der Patienten[O]?



Die Sterblichkeit nach einer ICB liegt nach 1 Jahr bei über 60 % [2]. In einer prospektiven Kohortenstudie resultierte der Hirntod a) aus einer transtentoriellen Herniation, b) aus dem Beenden lebenserhaltender Maßnahmen oder c) aus medizinischen Gründen zu bestimmten Zeitpunkten nach stattgehabter Blutung. Während der Abbruch der Behandlung (WOC, Withdrawal of Care) bei Patienten mit höheren ICH-Scores (vgl. [94, 95]) früher durchgeführt wurde und der ICH-Score sowohl mit höherer Letalität als auch mit einer kürzeren Zeit bis zum Tod assoziiert war, sagten höhere ICH-Scores einen Abbruch der Behandlung (WOC) nicht voraus.[96]

Es gibt konzeptionelle Unterschiede zwischen den Vorgaben beim Verzicht auf Wiederbelebung (DNR: Do Not Resuscitate), beim Abbruch der Behandlung (WOC) und bei der Begrenzung der Behandlungsintensität. Während die DNR-Anordnung häufig auf Wiederbelebungsversuche bei Herzstillstand beschränkt wird, basieren der Grad der Behandlungsintensität und die WOC-Anordnung häufig auf den mutmaßlichen Prognosen, den Vorerkrankungen, der ärztlichen Expertise und auf den individuellen Wünschen der Patienten und Angehörigen. Während DNR und WOC relativ eindeutig vorgegeben sind und aus den meisten Patientenakten und -verfügungen abgeleitet werden können, ist der initial eingesetzte Grad der Behandlungsintensität außerdem von den verfügbaren Ressourcen und der Expertise der Behandler abhängig. Unabhängig hiervon besteht die Gefahr, beobachtbare und vorhersagbare Prognosen zu verwechseln,[97] und zu selbsterfüllenden Prophezeiungen zu tendieren.[98, 99]

Der Großteil der Todesfälle im Krankenhaus ereignet sich in den meisten europäischen Ländern nach Aufnahme auf Intensivstationen. Die Behandlung von kritisch kranken Patienten ist zu einer Schlüsselkompetenz von Intensivpersonal geworden. Die Kombination von rationalem Denken und mitfühlender Behandlung sowie effektiver Entscheidungsfähigkeit und außergewöhnlicher Sterbebegleitung basiert allerdings generell auf niedrigem Evidenzgrad.[100] Das Ziel der Entscheidungen bei Sterbebegleitung ist, den Wünschen und Bedürfnissen der Patienten durch die Auswahl an geeigneten Maßnahmen zu entsprechen. In Europa werden diese Entscheidungen in einem ethischen Rahmen getroffen, welcher auf dem Respekt vor der Autonomie des Patienten, dem hippokratischen Eid und der Pflicht zu einer gerechten Verteilung der Ressourcen des Gesundheitswesens beruht.[101] Die Komplexität, die durch die Vielzahl dieser Variablen entsteht, hat die Durchführung von Studien in diesem Bereich bisher verhindert.

Laut einer Befragung zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen Medizinern und der öffentlichen Meinung über Entscheidungen zur Sterbehilfe in Schweden sind Ärzte eher dazu geneigt, spezifische Maßnahmen wie eine Kraniotomie bei einem hoffnungslos Erkrankten zurückzuhalten, während die öffentliche Meinung dazu tendiert, solche Maßnahmen durchzuführen. Es existiert jedoch Einigkeit zwischen Ärzten und der Öffentlichkeit zugunsten eines Abbruchs der Lebenserhaltung bei hoffnungslos erkrankten Patienten.[102]

Obwohl verschiedene Modelle zur Prognoseabschätzung vorliegen,[95, 103, 104] ist die wichtigste einzelne Variable zur prognostischen Abschätzung des Outcomes nach einer ICB der Grad der medizinischen Versorgung.[98, 105] In einer prospektiven Kohortenstudie von Becker und Mitarbeitern verfälschte ein Abbruch der Behandlung (WOC) – als prognostisches Zeichen – bei Patienten, bei denen ein „schlechtes Outcome“ angenommen wurde, das Prognosemodell und führte

zu selbsterfüllenden Vorhersagen. Manche Patienten, bei denen ein „schlechtes Outcome“ angenommen wird, haben ein akzeptables Outcome, wenn sie intensiv behandelt werden. In einem neueren, retrospektiv zugeschnittenen prognostischen Outcome-Modell, das die Auswirkung von DNR-Anordnungen auf die prognostische Einschätzung bei intraparenchymalen Hämatomen untersuchte, waren die Einschätzungen signifikant pessimistischer bei Patienten ohne und optimistischer bei Patienten mit DNR-Anordnung. Zukünftige prognostische intraparenchymatöse Blutungsmodelle sollten auf große intraparenchymatöse Blutungskohorten ohne DNR-Anordnungen bezogen verwendet werden.[99]

Eine weitere wichtige Überlegung bei Entscheidungen über das Lebensende sind geschlechtliche, ethnische und kulturelle Unterschiede. Obwohl keine relevanten Forschungsergebnisse zu diesem wichtigen Thema über europäische Minderheiten vorliegen, werfen Ergebnisse von Studien über US-Minderheiten etwas Licht auf die offensichtlichen Unterschiede. In einem großen, mehrere 100.000 Patienten beinhaltenden retrospektiven Review über Patienten, die in nicht bundeseigene kalifornische Gesundheitseinrichtungen eingewiesen worden waren, zeigte sich, dass bei Frauen und nicht lateinamerikanischen Weißen eher DNR-Anordnungen ausgesprochen worden waren. Außerdem beeinflusste der DNR-Status das Ausmaß von geschlechtsethnischen Unterschieden des Sterberisikos. Während Nichtweiße eine niedrigere Krankenhaus-Sterblichkeit nach einer ICB aufwiesen, zeigten asiatische Minderheiten nach Adjustierung für den DNR-Status eine höhere Sterblichkeitsrate, während Afroamerikaner und Lateinamerikaner ähnliche Sterblichkeitsraten wie Weiße aufwiesen.[106] Im Gegensatz dazu fand eine bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie in Südtexas heraus, dass bei mexikanischen Amerikanern weniger häufig als bei nicht hispanischen Weißen DNR-Anordnungen nach ICB verordnet worden waren, wobei dieser Zusammenhang weniger stark war, nachdem eine Adjustierung für Alter und andere Störvariablen erfolgte.[107]

Die Krankenhaussterblichkeit nach ICB wird signifikant von der DNR-Rate in einzelnen Krankenhäusern beeinflusst, selbst nach Adjustierung des Case Mix. Dies ist nicht nur auf den individuellen DNR-Status der Patienten zurückzuführen, sondern vielmehr auf andere Aspekte der Gesamtversorgung.[97]

Zusammenfassung: Die derzeitige Evidenz aus prospektiven Serien und retrospektiven Analysen deutet darauf hin, dass bestehende DNR- und WOC-Anordnungen die Sterblichkeit von erwachsenen Patienten mit ICB erhöhen bzw. beschleunigen. Während DNR- und WOC-Anordnungen aufgrund der Informationen aus medizinischen Unterlagen eingeschätzt werden können, sind Kriterien, die die Wahl der medizinischen Behandlungsintensität bei erwachsenen Patienten mit einer ICB beeinflussen, nicht gleichwertig transparent. Die Vorstellungen über die Angemessenheit des initialen Grades der Behandlungsintensität bei ICB-Patienten variiert zwischen Fachpersonal und Laien, wohingegen die Vorstellungen von DNR- und WOC-Anordnungen im Allgemeinen ähnlich sind. Möglicherweise existieren ethnische und geschlechtliche Unterschiede, allerdings wurden diese bisher in der europäischen Bevölkerung nicht untersucht.

Diese Aspekte sollten bei der Behandlung von Patienten mit ICB berücksichtigt werden.

**Empfehlung (unverändert):**

Bei Patienten mit akuter Hirnblutung sollte auf die Anordnung zum Verzicht auf Wiederbelebungsmaßnahmen (DNR), zum Abbruch der Behandlung (WOC) oder zur Reduktion der Behandlungsintensität innerhalb der ersten 48 Stunden verzichtet werden, sofern nicht initial bereits eindeutige Zeichen einer infausten Prognose vorliegen. Aspekte, die bei der Anordnung berücksichtigt werden sollten, sind: Alter der Patienten, Lage und Größe der Blutung und der prämorbid Zustand des Patienten.

Konsensstärke: starker Konsens

#### 4.15 Sekundärprophylaktische Blutdrucksenkung

PICO: Verbessert bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung [P] die nachfolgende blutdrucksende Therapie [I] im Vergleich zur Standardtherapie [C] das Outcome [O]?

Die pharmakologische Blutdrucksenkung verbesserte das Outcome durch die Reduzierung des Rezidivrisikos eines Schlaganfalls um 28 % (95 % CI 17–38 %) in einer gemischten Population von Patienten mit Schlaganfällen (Infarkt oder ICB) oder TIA in der PROGRESS-Studie.[108] In der Subgruppen-Analyse der Patienten mit ICB zeigte sich ein positiver Trend für ein reduziertes Rezidivrisiko einer ICB (tiefe und lobäre Lokalisation) aufgrund der Blutdrucksenkung mit einer adjustierten Hazard Ratio von 0,37 (95 % CI 0,1–1,38).

Eine weitere Subgruppen-Analyse von Patienten mit ICB bestätigte die Ergebnisse für ätiologische Untergruppen von ICBs (zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), blutdruckassoziierte ICB, nicht klassifizierbare ICB) mit der größten Wirkung in der Subgruppe mit CAA.[109]

In einer Post-hoc-Subgruppen-Analyse der LIFE-Studie (Losartan vs. Atenolol), basierend auf den 8 % der eingeschlossenen Patienten mit vorherigem Schlaganfall (inklusive ICB), zeigte sich ein vergleichbarer Trend in der Teilmenge der Patienten mit vorherigem Schlaganfall (inklusive ICB) und TIA mit einer 25%igen Risikoreduktion.[110] In weiteren Studien, welche Antihypertonika und vaskuläre Ereignisse als Endpunkte untersuchten, ist die Anzahl von Patienten mit vorangegangenen Hirnblutungen zu gering, um eine separate Analyse zu rechtfertigen.[111–113]

Ein Cochrane Review untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Erreichen bestimmter Zielblutdruckwerte und der Sterblichkeit. Eine Senkung des Blutdrucks unter Werte von 140/90 mmHg führte nicht zu einer Reduktion von Sterblichkeit und Morbidität.[114] Allerdings wurden in diese Untersuchungen Patienten mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen eingeschlossen.

Zusammenfassend: Bisher gibt es keine Beweise für einen möglichen Klasseneffekt von Antihypertonika bei ICBs. Basierend auf den klaren Beweisen für eine ICB-Risikoreduktion durch Blutdrucksenkung aus den Studien zur Primärprävention, die von den Trends aus placebokontrollierten Sekundärpräventionsstudien untermauert werden, sind weitere placebokontrollierte Studien zur Wirkung einer Blutdrucksenkung auf die sekundäre Prävention von

Rezidiv-ICBs aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Ein relevanter Klasseneffekt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden und der optimale Zielbereich für die Blutdruckeinstellung ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Die blutdrucksenkende Therapie nach einer ICB verbessert das klinisch-funktionelle Ergebnis. Dieses Vorgehen wird durch Ergebnisse aus Primärpräventions-Studien unterstützt.

Der Effekt der Reduktion des Risikos für eine erneute Hirnblutung nach ICB durch eine prophylaktische Blutdrucksenkung lässt sich aus Subgruppen-Analysen von RCTs schätzen und beträgt etwa 25 %.

#### **Empfehlung (unverändert):**

Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte zur Prävention einer erneuten ICB eine strikte Blutdrucksenkung erfolgen.

Konsensstärke: Konsens

## **4.16 Antithrombotische Behandlung zur Sekundärprophylaxe**

PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer ICB, die aufgrund von thrombotischen Erkrankungen vor einer ICB eine antithrombotische Behandlung erhalten hatten [P], die Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie [P] im Vergleich zum Abbruch der antithrombotischen Therapie [C] das klinisch-funktionelle Ergebnis [O]?

Im Frühjahr 2020 wurden die ersten Ergebnisse der Studie NASPAF-ICH (NOACs for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Previous ICH) vorgestellt.[115] Es handelt sich um eine kanadische Machbarkeitsstudie in 2 Phasen (Phase 1: Ausschluss von Patienten mit CAA, Phase 2: Einschluss von Patienten mit CAA), deren primäre Endpunkte die Rekrutierungsrate und der kombinierte Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall und erneuter Hirnblutung nach Wiederaufnahme einer Sekundärprophylaxe mit Aspirin oder NOACs sind. Die Patienten werden nach einem strikten Blutdruckprotokoll behandelt mit Zielwerten von < 130/80 mmHg. Bislang wurden 30 Patienten eingeschlossen, 9 Patienten begannen eine Therapie mit ASS im Median nach einer Zeit von 123 (37–329) Tagen und 21 Patienten erhielten NOAC im Median nach 131 (61–296) Tagen. Bislang (Stand N = 30) wurden keine erneuten Hirnblutungen und 1 ischämischer Schlaganfall in der ASS-Gruppe registriert. Weitere 7 RCTs mit ähnlicher Fragestellung rekrutieren gegenwärtig Patienten.[116–122]

2017 veröffentlichten Biffi und Mitarbeiter eine Metaanalyse mit Daten aus drei Registerstudien, die 633 Patienten mit nicht lobärer und 379 Patienten mit lobärer OAC-ICB umfasst.[123] Nach einem Beobachtungsintervall von 1 Jahr hatte die Wiederaufnahme der OAC zu einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit, zu einem signifikant besseren klinisch-funktionellen Ergebnis und zu einer signifikant reduzierten Rate an ischämischen Schlaganfällen geführt. Gleichzeitig erhöhte sich die Rate erneuter Hirnblutungen nicht. Das klinisch-funktionelle Ergebnis unterschied sich auch dann

nicht, wenn lobäre und nicht lobäre Blutungen getrennt betrachtet wurden. Die Wiederaufnahme einer OAC war mit einer niedrigeren Sterblichkeit und einem besserem klinisch-funktionellen Ergebnis sowohl bei Patienten mit möglicher als auch bei solchen mit wahrscheinlicher CAA gegeben. Auch die Metaanalyse von Murthy und Mitarbeitern aus dem gleichen Jahr zeigt eine Reduktion ischämischer Ereignisse bei gleichem Risiko für eine wiederholte ICB, wenn die OAC nach OAC-ICB wieder aufgenommen worden war.[124]

Zu der Frage nach dem Zeitpunkt der Wiederaufnahme liegen ebenfalls keine randomisierten Studien vor. In der Untersuchung von Kuramatsu und Mitarbeitern (N = 719 mit 1-Jahres-Nachbeobachtung) erkennt man den Beginn eines signifikanten Anstiegs von ischämischen Schlaganfällen bereits 2 Wochen nach der Hirnblutung bei Patienten, die keine erneute OAC erhalten hatten.[52] Penlert und Mitarbeiter veröffentlichten 2017 eine Analyse des Schwedischen Schlaganfallregisters von Patienten mit OAC-ICB (N = 2619).[125] Bei Patienten mit einem hohen thrombotischen Risiko führte die Therapie mit Plättchenhemmern zu einem signifikanten Anstieg der Thromboseraten, hingegen die Wiederaufnahme einer OAC zu einer signifikanten Reduktion thrombotischer Ereignisse bei nicht erhöhter Rate erneuter Blutungen. Der optimale Zeitpunkt für die Wiederaufnahme der OAC lag in dieser Untersuchung in den Wochen 7 bis 8 nach der Indexblutung.

Zu der Frage nach der Bedeutung von Mikroblutungen (CMB) für das Blutungsrisiko können nur indirekte Hinweise herangezogen werden. Zum einen aus der oben bereits zitierten Untersuchung von Biffi und Mitarbeitern, die keinen Unterschied zwischen lobären und nicht lobären bzw. wahrscheinlicher und möglicher CAA bei Patienten nach Wiederaufnahme einer OAC fanden. Zum anderen aus der CROMIS-2-Studie.[126] In dieser Studie wurde die Assoziation von CMBs mit ischämischen Schlaganfällen und Hirnblutungen bei Patienten untersucht, die nach einem ischämischen Schlaganfall oder TIA und Nachweis eines Vorhofflimmerns antikoaguliert worden waren. Die Rate symptomatischer Hirnblutungen war signifikant erhöht bei Patienten mit CMBs. Allerdings galt dies auch für die Rate erneuter ischämischer Schlaganfälle, die deutlich größer war als die der Hirnblutungen. Patienten mit symptomatischer ICB hatten signifikant häufiger eine kortikale superfizielle Siderose als Patienten ohne symptomatische ICB (1/14, [7 %] vs. 4/1433, [ $< 1\%$ ],  $p < 0,0001$ ).

Dies führt zu der Frage nach alternativen Therapiemöglichkeiten und zum Einsatz von Vorhofrohr-Okkludern (LAAO). Sahay und Mitarbeiter veröffentlichten 2017 eine Metaanalyse von 19 RCTs, um die Effektivität der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern von LAAO mit Placebo, mit Plättchenhemmung oder mit OAC zu vergleichen.[127] Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Effektivität von LAAO und OAC bei ähnlichem Blutungsrisiko vergleichbar ist. Die Autoren geben allerdings zu bedenken, dass die Ergebnisse aufgrund großer Konfidenzintervalle mit Vorsicht zu interpretieren sind. Reddy und Mitarbeiter veröffentlichten 2017 die Ergebnisse der 5-Jahres-Nachbeobachtung der PROTECT-AF- und der PREVAIL-Studie, die die Effektivität des Watchman-Devices mit Warfarin verglichen. Bezüglich der Prävention von Schlaganfällen waren die Therapien vergleichbar. Die Blutungsrate war nach Applikation des LAAO signifikant niedriger. Allerdings kam es unter dieser Therapie häufiger zu periprozeduralen Frühkomplikationen. Bei der Diskussion über alternative Therapien sollte auch bedacht werden, dass Blutungsraten bei Verwendung von NOACs in den Zulassungsstudien signifikant geringer waren als bei Anwendung von Warfarin. Die Fragestellung

wird gegenwärtig prospektiv in der Studie STROKECLOSE (Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage) untersucht, bei der es sich um einen schwedischen multizentrischen RCT handelt.[120]

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit einer Hirnblutung unter oraler Antikoagulation sollte die Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation nicht früher als 4 bis 8 Wochen nach der Hirnblutung erfolgen, sofern die Indikation für eine orale Antikoagulation gegeben ist und die Blutdruckwerte im Normbereich liegen.

Konsensstärke: starker Konsens

#### **Empfehlung:**

Bei Patienten mit einer Hirnblutung unter oraler Antikoagulation, weiter bestehendem Thromboserisiko und hohem Rezidivrisiko für eine Hirnblutung oder Kontraindikation (außer der Hirnblutung) für eine Therapie mit oralen Antikoagulantien kann die Anwendung eines Vorhofohr-Okkluders in Erwägung gezogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

## **5 Versorgungskoordination (früher: ambulant/stationär)**

Hirnblutungen vergrößern sich besonders in den ersten Stunden. Diese Volumenzunahme betrifft 30 % der Patienten innerhalb ersten 4 Stunden. Die Volumenzunahme ist der wesentliche Grund für eine schlechte Prognose. Deshalb müssen Patienten mit Verdacht auf eine ICB in kürzester Zeit in eine Einrichtung transportiert werden, die sowohl über die diagnostischen (CCT, CTA oder/und CMRT/MRA) als auch die personellen und technischen Möglichkeiten (Stroke Unit) der Akutversorgung von Patienten mit ICBs verfügt. Eine rehabilitative Therapie sollte so früh wie möglich beginnen. Sofern die Patienten nach der Akutbehandlung weiterhin symptomatisch sind, sollte die weitere Versorgung in geeigneten Rehabilitationseinrichtungen erfolgen. In Abhängigkeit von den individuellen Defiziten umfasst die Rehabilitation physiotherapeutische, logopädische, neuropsychologische und/oder ergotherapeutische Aspekte.