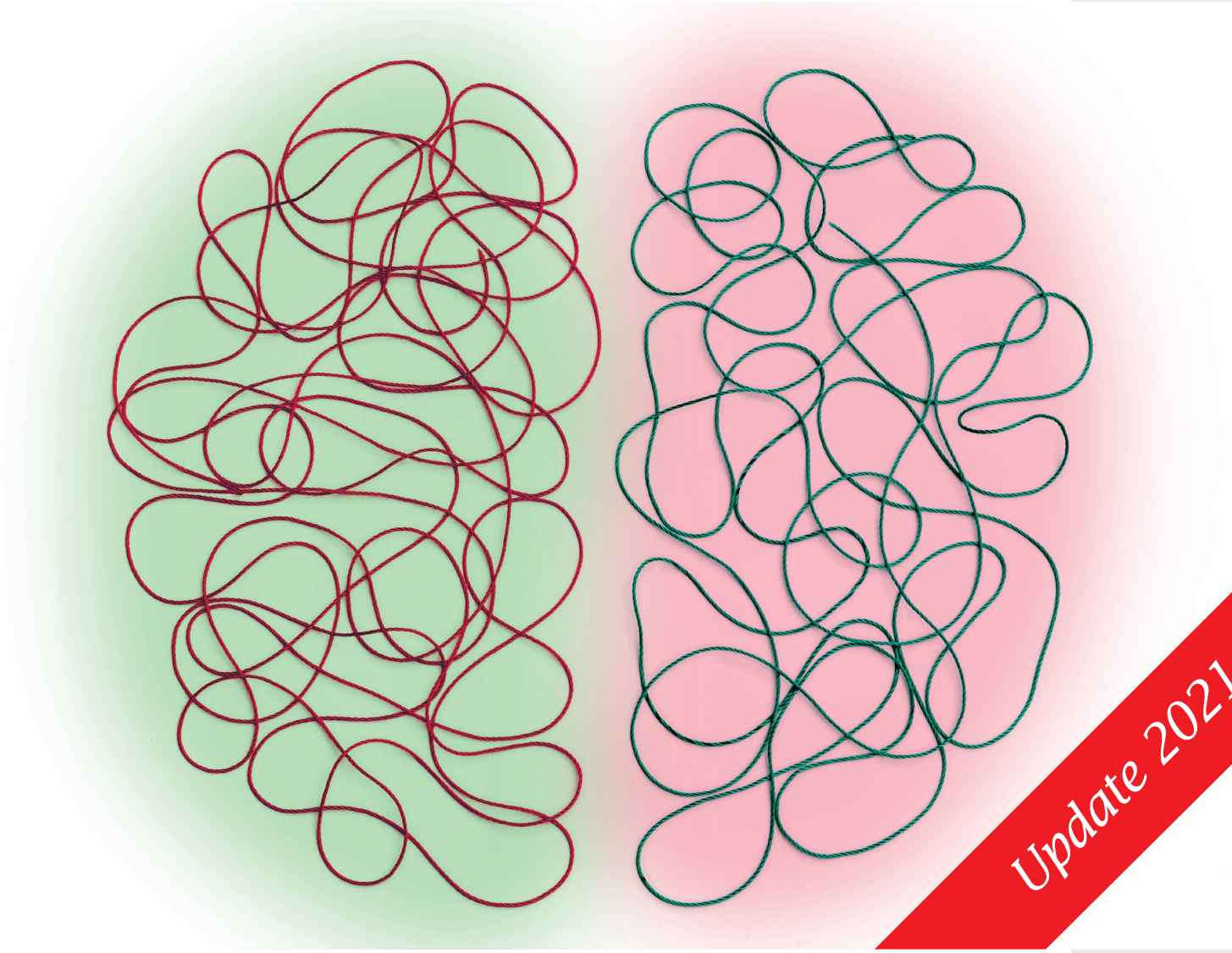
neurologisch
Fachmagazin für Neurologie
SUPPLEMENTUM 3/2021

ÖGN
Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie



Update 2021

MedMedia
Verlag und Mediaservice GmbH

Behandlung der intrazerebralen Blutung

Positionspapier der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

ÖSTERREICHISCHE
GESELLSCHAFT FÜR
NEUROCHIRURGIE

Österreichische
Schlaganfall-Gesellschaft

www.oegsf.at

KOORDINATION:
Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Für die Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie
Ortler M.; Neurochirurgische Abteilung, Klinikum Landstraße Wien
Sherif C., Neurochirurgische Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten

Für die Österreichische Schlaganfallgesellschaft
Staykov D., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt
Sykora M., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien
Vosko MR., Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz

Mitwirkende (ÖGSF):
Brainin M., Department für Klinische Medizin und Präventionsmedizin und Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems
Enzinger C., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Fazekas F., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Ferrari J., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien
Gattringer T., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Lang W., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien
Matz K., Zentrum für Vaskuläre Prävention, Donau-Universität Krems und Abteilung für Neurologie, Landesklinikum Mödling
Mutzenbach S., Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Noisternig G., Facharzt für Neurologie, Klagenfurt
Tesar S., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus, Klagenfurt
Serles W., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Werner P., Institut für Akutneurologie und Schlaganfall mit Stroke Unit, Landeskrankenhaus Feldkirch
Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

1. Einleitung

Die spontane intrazerebrale Blutung (ICB) ist für ca. 10–15 % aller Schlaganfälle und ca. 25 % der schweren Schlaganfälle verantwortlich.[1, 2] Mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 10–30 pro 100.000 Personen sind jedes Jahr ca. 2 Millionen Patient*innen weltweit davon betroffen.[3] Für Österreich liegt die erwartete jährliche Inzidenz bei ca. 2.400–3.600 Fällen (ca. 24.000 Schlaganfälle insgesamt pro Jahr). Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz intrazerebraler Blutungen rapide an – sie verdoppelt sich mit jeder zusätzlichen Lebensdekade. Während sie bei Personen jünger als 45 nur 1,9/100.000 Personenjahre (PY), bei 55–64-jährigen 36,5/100.000 PY beträgt, erreicht sie bei über 85-jährigen bereits 196/100.000 PY.[4] Angesichts der derzeitigen Trends der Altersentwicklung in der westlichen Gesellschaft wird künftig eine weitere Zunahme der gesundheitsökonomischen Bedeutung der ICB erwartet.[5]

Bis zu 70–90 % der ICB werden durch Ruptur kleiner, durch Hypertonus chronisch geschädigter Blutgefäße verursacht. Typischerweise sind solche so genannten „primären" hypertensiven ICB in den Basalganglien (28–42 %), im Thalamus (10–26 %), aber auch zerebellär und im Hirnstamm lokalisiert.[6, 7] Auch lobäre Blutungen können Ausdruck einer hypertensiven Arteriolosklerose sein.[7] Sekundäre ICB sind mit Amyloidangiopathie (v. a. lobär lokalisiert, insbesondere bei älteren Patient*innen), vaskulären Malformationen, Aneurysmata, Tumoren, sekundärer hämorrhagischer Transformation ischämischer Infarkte, Drogenmissbrauch oder Gerinnungsstörungen (v. a. im Rahmen einer oralen Antikoagulation [bis zu 20 % aller ICB]) assoziiert.[7, 8] Entsprechend ihrer variablen Ätiologie sind solche ICB häufig atypisch lokalisiert.

Die Prognose der ICB ist im Vergleich zum ischämischen Schlaganfall schlechter. Dies spiegelt sich in einer hohen Mortalität, die in den ersten 30 Tagen ca. 40 % beträgt, und einer verhältnismäßig hohen Morbidität wider.[4] Nur etwa 20 % der Patient*innen erlangen nach 6 Monaten eine weitestgehende funktionelle Unabhängigkeit.[9] Eine neuere Analyse der Global Burden of Disease Study, die sich auf das neurologische Fachgebiet konzentriert, bestätigt die Bedeutung des so genannten hämorrhagischen Schlaganfalls (ICB, subarachnoidale Blutung) als Verursacher der höchsten Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen.[10] Wenn man die Disability-adjusted Life-Years (DALY) im Vergleich betrachtet, sind Blutungen mit Abstand führend (35,7 % der durch neurologische Erkrankungen verursachten DALY), danach kommen der ischämische Schlaganfall mit 22,4 %, Migräne (12,7 %), Epilepsie (9,9 %), Demenz (6,4 %). Erkrankungen wie Morbus Parkinson (1,1 %) oder Multiple Sklerose (0,6 %) verursachen im Vergleich eine viel geringere DALY-Last.

Klinische Studien haben verschiedene prognostische Faktoren identifiziert, die bei einer ICB maßgeblich sind. Ein höheres Alter und ein niedriger Glasgow Coma Scale-(GCS-)Score bei

Tab. 1: Evidenzklassifikation für die therapeutische Intervention gemäß EFNS-Kriterien[1]

	Evidence classification scheme for a therapeutic intervention
CLASS I	An adequately powered, prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required: a) randomization concealment; b) primary outcome(s) is/are clearly defined; c) exclusion/inclusion criteria are clearly defined; d) adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have a minimal potential for bias; and e) relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
CLASS II	Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e.
CLASS III	All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.
CLASS IV	Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.
	Rating of recommendations
LEVEL A	Established as effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies.
LEVEL B	Established as probably effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence.
LEVEL C	Established as possibly effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least two Class III studies.
Good clinical Practice (GCP)	Recommended best practice based on the experience of the guideline Practice development group. Usually based on Class IV evidence indicating large clinical uncertainty, such GCP points can be useful for health workers.

Aufnahme sind die am häufigsten berichteten unabhängigen negativen prognostischen Prädiktoren.[11–13] Andere wichtige Faktoren, welche mit einer höheren Mortalität und einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert wurden, sind ein höheres ICB-Volumen[11], Blutungswachstum[14], das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung[15] und eines Hydrozephalus[16]. Während GCS und Alter eher allumfassende Marker der Schwere des Schlaganfalls und der Komorbidität der Patient*innen darstellen, trägt die genauere Kenntnis und die Quantifizierung anderer spezifischer prognostischer Faktoren zum Verständnis der Rolle unterschiedlicher pathophysiologischer Teilmechanismen der ICB bei.

Trotz des zunehmenden Wissens über die Pathomechanismen und prognostischen Faktoren der ICB ist es bisher nicht gelungen, eine spezifische Therapiestrategie in einer klinischen Phase-III-Studie nachzuweisen, die eine robuste Empfehlung für die klinische Routinebehandlung erlaubt. Die meisten derzeitig gültigen Empfehlungen und Leitlinien (z. B. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, American Heart Association/American Stroke Association [AHA/ASA], European Stroke Organisation [ESO])[17, 18] basieren zum Teil auf niedrigerem Evidenzniveau oder auf Expert*innenmeinungen. Das vorliegende Positionspapier wendet sich einigen ausgewählten Aspekten des Managements intrazerebraler Blutungen, wie Blutdruckmanagement, operativer Therapie, der Behandlung oraler Antikoagulanzien-(OAK-)assoziierter ICB sowie der Behandlung der intraventrikulären Blutung, zu.

2. Intramurales Akutmanagement

Mehr als 20 % der ICB-Patient*innen verschlechtern sich klinisch in den ersten Stunden nach Symptombeginn.[19] Die schnelle Diagnosestellung, die Entscheidung über die Art der Therapie und die Therapieeinleitung sind ausschlaggebend für das Outcome. Zur Optimierung der Akutbehandlung sind daher definierte Prozessabläufe für das Management von Patient*innen mit intrazerebraler Blutung sinnvoll. Diese sollten das unverzügliche Monitoring der Vitalfunktionen, die neurologische Untersuchung, die bildgebende Diagnostik und je nach Befunden die Einleitung einer entsprechenden Akuttherapie inkludieren (Blutdruckmanagement, Optimierung der Gerinnung, ggf. neurochirurgische Therapie). Die Gerinnungsdiagnostik spielt eine wichtige Rolle, insbesondere bei fehlender oder nichterhebbarer Anamnese hinsichtlich einer antithrombotischen Therapie oder einer oralen Antikoagulation. Eine normale Thrombinzeit oder ein normaler Anti-Faktor-X-Aktivitätswert bzw. ein nichtausgelenkter INR-Wert weisen eher auf eine normale Gerinnung hin. Bei Einnahme von Non-Vitamin-K-oralen Antikoagulanzien (NOAKs) (insbesondere Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) können jedoch die routinemäßig verfügbaren Gerinnungsanalysen irreführend sein. Hierbei sind spezifische Assays hilfreich (substanzspezifische Anti-Faktor-X-Aktivität), um eine Plasmaspiegelbestimmung der genannten NOAKs durchzuführen.[20] Optimalerweise sollte das aufnehmende Krankenhaus über die bevorstehende Einlieferung einer*eines Patientin*Patienten mit schwerem Schlaganfall bereits im Vorfeld durch den Rettungsdienst informiert werden. Es wurde gezeigt, dass die Zeit bis zur Bildgebung durch ein Aviso signifikant verkürzt werden kann.[21] Die Pränotifikation sollte einige essenzielle Informationen beinhalten, inklusive der Zeit des Auftretens der Symptome, dem Vorhandensein einer blutverdünnenden Therapie; ihre Art, Dosierung und den Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme. Die neurologische Untersuchung sollte unverzüglich nach der Übergabe vom Rettungsdienst stattfinden. Zur Routineuntersuchung sollte die Erhebung und Dokumentation von gängigen Schweregrad-Scores (z. B. National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS], Glasgow Coma Scale [GCS], Intracerebral Hemorrhage-[ICH-]Score) gehören. Diese dienen nicht nur der Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung, sondern vereinfachen auch die Kommunikation zwischen den involvierten Abteilungen (Neurologie, Neurochirurgie, Intensivmedizin). Danach folgen die Bildgebung und Einleitung der Akuttherapie (Blutdruckmanagement, Antagonisierung der Antikoagulation etc.). Diese Schritte sollten unverzüglich und noch in der Notfallaufnahme eingeleitet werden. Eine Verzögerung der Behandlung kann mit schlechtem klinischem Outcome vergesellschaftet sein.[22, 23] Ein wichtiger Punkt, der die weitere Behandlung der ICB-Patient*innen betrifft, ist die Feststellung der Indikation einer intensivmedizinischen Therapie und/oder der Notwendigkeit einer neurochirurgischen Intervention. Die diesbezügliche Triage erfolgt in interdisziplinärer Absprache der involvierten Bereiche je nach Schweregrad der Klinik und den Ergebnissen der ergänzenden Diagnostik. In Häusern ohne eigene neurochirurgische Abteilung kann auch ein Transfer der*des Patientin*Patienten zur Weiterbehandlung indiziert sein. Ein Beispiel eines ICB-Pfades wurde von der Neurocritical Care Society publiziert.[24]

Die Umsetzung und Evaluation eines akuten Behandlungsalgorithmus wurde vor kurzem von einer britischen Arbeitsgruppe veröffentlicht.[25] Parry-Jones und Kollegen etablierten an einem großen Schlaganfallzentrum (Salford Royal Hospital, Manchester, UK) ein so genanntes ABC Acute Care Bundle bestehend aus A) schneller Antagonisierung gerinnungshemmender Substanzen bei OAK-assoziierter Blutung innerhalb von 90 min, B) schneller Blutdrucksenkung mit einem Zielwert von 130–140 mmHg bei Patient*innen, die innerhalb von 6 h nach Symptombeginn aufgenommen werden, mit der Vorgabe, den Zielwert innerhalb von 60 min erreicht zu haben, C) schneller neurochirurgischer Vorstellung bei Patient*innen mit gutem prämorbidem Status und einem der folgenden Merkmale: GCS < 9, infratentorieller Blutung; Ventrikelblutung mit Obstruktion des III. oder IV. Ventrikels; ICB-Volumen > 30 ml (gemessen mit der ABC/2-Formel – hierzu wird die CT-Schicht mit der größten Blutungsfläche genommen und der längstmögliche Durchmesser des Hämatoms gemessen (Wert A in cm). Der Wert B ergibt sich aus dem Durchmesser, der im rechten Winkel zu A gemessen wird. C ergibt sich aus der Anzahl der Schichten, auf denen die Blutung zu sehen ist, multipliziert mit der Schichtdicke in cm). Das ABC Bundle wurde zwischen Juni 2015 und Mai 2016 implementiert und bis Mai 2017 evaluiert. Zum Vergleich wurden Patient*innen aus der Zeit vor der Einführung der Maßnahmen, 2013–2015, herangezogen. Insgesamt wurden 973 Patient*innen eingeschlossen. Die Einführung des ABC Bundles führte zu einer Verbesserung der Door-to-Needle-Time hinsichtlich Antagonisierung von Antikoagulanzien, zu einem schnelleren Erreichen des Ziel-Blutdrucks im Rahmen des Blutdruckmanagements, zu einer deutlich geringeren Rate an frühen Therapielimitationen, mehr Behandlungen auf der Intensivstation und zu einem höheren Anteil an neurochirurgischen Interventionen. Diese Maßnahmen gingen auch mit in einer reduzierten 30-Tages-Mortalität einher, die im Vergleich mit dem Zeitraum vor der Einführung des Bundles während der Implementierung (Juni 2015–Mai 2016) zumindest im Trend geringer wurde, um nach der Implementierung (Juni 2016–Mai 2017) signifikant um 10,8 % (KI –17,9 bis –3,7; p = 0,003) abzunehmen. Obwohl weitere Untersuchungen erforderlich sind, spricht das Ergebnis dieser Studie dafür,

dass die 30-Tages-Mortalität nach ICB mit relativ einfachen Maßnahmen deutlich reduziert werden kann.

Die Anwendung ähnlicher „Bundles" bei der Behandlung von Patient*innen mit ICB wird derzeit auch in weiteren prospektiven Studienprojekten wie z. B. der INTERACT-3-Studie untersucht (clinicaltrials.gov, NCT03209258). Hier werden neben Antagonisierung einer OAK und Blutdruckmanagement auch ein Glukose- und Temperaturmanagement miteingeschlossen (**Tab. 2**).

Tab. 2: Acute Bundle of Care for Intracerebral Haemorrhage (ABC-ICH)

(A = Antikoagulation)
Schnelle Antagonisierung einer bestehenden Antikoagulation
- 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC) für Vit.-K-Antagonisten und FXa-Antagonisten
- Idarucizumab für Dabigatran
- innerhalb von 90 min nach Aufnahme

(B = Blutdruck)
Schnelle Blutdrucksenkung bei erhöhtem Blutdruck
- bei Patient*innen innerhalb von 6 h nach Symptombeginn, RR > 150 mmHg systolisch
- Ziel-Blutdruck 130–140 mmHg systolisch
- Needle-to-Target-Time 60 min

(C = Chirurgie)
Schnelle Zuweisung zur Neurochirurgie, wenn:
- prämorbide modifizierte Rankin Skala (mRS) ≤ 2 und eine der folgenden Bedingungen
- GCS < 9
- infratentorielle Blutung
- obstruierter III. und/oder IV. Ventrikel
- ICB-Volumen > 30 ml (gemessen mit der ABC/2-Formel)

nach Parry-Jones et al. 2019, Annals of Neurology

3. Bildgebung

Eine akute zerebrale Bildgebung ist in der ICB-Diagnostik obligat, da eine klinische Unterscheidung zwischen zerebraler Ischämie und interzerebraler Blutung nicht möglich ist. Sowohl die Computertomografie als auch die Magnetresonanztomografie sind im akuten Setting geeignet, um die Diagnose einer ICB zuverlässig zu stellen. Die CT ist für akute Blutungen sehr sensitiv und stellt den „Goldstandard" der Diagnostik dar. Die MRT mit Weiterentwicklung von blutungssensitiven Sequenzen wie T2* oder Suszeptibilitätsgewichtung (SWI) ist mittlerweile als vergleichbar sensitiv für akute Blutungen anzusehen und klar vorteilhaft hinsichtlich chronischer Blutungen.[26] An die 30 % aller ICBs weisen ein signifikantes Wachstum in den ersten 3 Stunden nach Symptombeginn auf.[14] Ein Blutungswachstum ist stark mit einer klinischen Verschlechterung und schlechtem funktionellen Outcome assoziiert.[27] Homogenität und Form der Blutung in der CT können das Blutungswachstum vorhersagen.[28] Der Kontrastmittel-(KM-)Austritt in die Blutung in der CT-Angiografie oder in der KM-Parenchymaufnahme im CT (das so genannte „Spot-Sign") ist ein etablierter Prädiktor für ein Blutungswachstum.[29] Das Vorliegen einer Gefäßmalformation als Ursache für die Blutung hat eine prognostische und therapeutische Konsequenz. Die Wahrscheinlichkeit, dass einer ICB eine Gefäßmalformation zugrunde liegt, ist höher, wenn die folgenden Bedingungen vorliegen: Alter < 65 Jahre, lobäre Lokalisation der ICB, Ventrikeleinbruch und keine Hypertonie oder Gerinnungsstörung in der Anamnese.[30] Die CT-Angiografie (ggf. mit venöser Phase) und die (ggf. venöse) MR-Angiografie sind zur primären Identifikation spezifischer Ursachen bei sekundären ICB gut geeignet (z. B. arteriovenöse Malformationen, Aneurysmata, Tumore, Moyamoya und Sinusvenenthrombosen). Bei jüngeren Patient*innen (< 60 Jahre) mit einer lobären Blutung und ohne vorbekannten Hypertonus ist die Ausbeute der MRT bei der Feststellung einer strukturellen Blutungsursache höher.[31] Eine Venografie (mittels CT oder MRT) ist indiziert, wenn die ICB-Lokalisation (kortikal, bilateral zentral), das Vorliegen eines perifokalen Ödems mit typischer Verteilung in einem venösen Drainageterritorium oder morphologische Auffälligkeiten in den Sinus auf eine Sinusvenenthrombose deuten. Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) ist in einem zweiten Schritt, v. a. bei Inkonklusivität der nichtinvasiven Bildgebung, indiziert[32] (**Empfehlungen 1**).

4. Monitoring und Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks

Zum Monitoring des intrakraniellen Drucks (Intracranial Pressure = ICP) bei ICB existiert eine sehr geringe Evidenzbasis. Kleinere Studien beschreiben, dass ein ICP-Monitoring bei ca. 20 % aller ICBs durchgeführt wird. 70 % aller ICB-Patient*innen mit gemessenem ICP hatten im Verlauf des Monitorings zumindest eine Episode mit ICP > 20 mmHg.[33] Erhöhte ICP-Werte sind mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität vergesellschaftet.[34] Die häufigsten Ursachen für eine ICP-Erhöhung bei ICB sind ein Hydrozepha-

Empfehlungen 1

Notfallaufnahme und Bildgebung	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Ein NIHSS-Score und ein GCS-Score sollen bei der Aufnahme dokumentiert werden.	Klasse IV, GCP
Eine unverzügliche bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT soll zur Differenzierung der ICB vom ischämischen Schlaganfall erfolgen.	Klasse IV, GCP
Die Etablierung von Standardvorgehensweisen (SOPs) zum akuten Management von ICB wird empfohlen.	Klasse II, B
Eine CT-Angiografie oder MR-Angiografie sollte bei allen Patient*innen mit einer lobären Blutung, jungem Patient*innenalter, ohne Hypertonus in der Anamnese sowie bei allen Patient*innen mit intraventrikulärer Beteiligung zur Identifikation einer möglichen spezifischen Ursache im Rahmen der akuten Abklärung durchgeführt werden.	Klasse II, B

lus und ein großes Hämatomvolumen. Es ist nicht zu erwarten, dass Blutungen mit kleinen Hämatomvolumina und ohne intraventrikuläre Blutung zu einer relevanten ICP-Erhöhung führen. Bei jüngeren Patient*innen ohne zerebrale Atrophie und bei supratentorieller Lokalisation der ICB kommt es häufiger zur ICP-Steigerung. Ein klinischer Prädiktor für die Entwicklung eines erhöhten ICP ist die progrediente Vigilanzminderung. Analog zu den Guidelines bei traumatischer Hirnschädigung (Traumatic Brain Injury, TBI) erscheint es sinnvoll, ICB-Patient*innen mit einem GCS < 9, bildmorphologischen Zeichen von erhöhtem ICP und neurologischer Verschlechterung mit einem ICP-Monitoring zu überwachen.[35] In einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie zum ICP-Monitoring[36] wurden u. a. 587 Patient*innen mit ICB, 306 mit ICP-Monitoring und 281 ohne ICP-Monitoring eingeschlossen. Die Indikation zum ICP-Monitoring wurde individuell gestellt, mit Bezug auf Alter, prämorbiden Status, Ausprägung des klinischen Bildes und CT-Befund. Patient*innen mit ICP-Monitoring waren insgesamt jünger, hatten weniger Komorbiditäten und ein weniger schwer ausgeprägtes klinisches Bild. Nach einem Propensity Score Matching war bei Patient*innen mit beidseits oder minimal einseitig reaktiver Pupille das ICP-Monitoring mit einer niedrigeren Mortalität (Hazard Ratio [HR] 0,57, KI 0,38–0,87 bzw. HR 0,34, Konfidenzintervall [KI] 0,22–0,53) vergesellschaftet. Die Effekte auf das funktionelle Outcome waren nicht eindeutig. Die am häufigsten angewendeten Methoden zur Messung des ICP schließen die Messung über eine Parenchymsonde oder über eine in einem Seitenventrikel einliegende externe Ventrikeldrainage (EVD) ein. Die letztere Variante ist bei Patient*innen mit signifikantem intraventrikulärem Hämatom oder Hydrozephalus zu präferieren, da die EVD eine Liquor-Drainage und ggf. eine intrathekale Therapie ermöglicht.

Trotz eingeschränkter Evidenzlage kann ein ICP-Monitoring und eine ICP-gerichtete Therapie bei Patient*innen mit GCS < 9, bildmorphologischen Zeichen von erhöhtem ICP und/oder neurologischer Verschlechterung sowie bei Patient*innen mit relevanter Ventrikelblutung und/oder Hydrozephalus erwogen werden. Die üblicherweise angestrebten Zielparameter einer ICP-gerichteten Therapie (ICP < 20 mmHg; zerebraler Perfusionsdruck (Cerebral Perfusion Pressure, CPP) zwischen 50 und 70 mmHg) sind auch aus Studien mit TBI-Patient*innen übernommen. Die zerebrale Autoregulation scheint hierbei neben dem ICP eine sehr wichtige prognostische Rolle zu spielen.[37] Eine kontinuierliche Messung der zerebrovaskulären Reaktivität kann bei der Ermittlung eines individuell optimalen CPP behilflich sein.[38] Therapeutische Maßnahmen zur Senkung des intrakraniellen Drucks bei Patient*innen mit ICB sind größtenteils ebenso in Anlehnung an TBI-Guidelines abgeleitet. Diese beinhalten eine 30°-Oberkörperlagerung, „minimal handling", ausreichende Analgesie und eine milde Sedierung. Eine Osmotherapie (hypertone NaCl-Lösung, Mannitol) sowie auch kurzzeitige Hyperventilation oder eine Bolusgabe von Barbituraten sind in der Therapie von ICP-Krisen effektiv.[39, 40] Outcome- und Überlebenseffekte sind aber nicht nachgewiesen.[41] Als Rescue-Therapien kommen kontinuierliche Barbituratgabe und/oder Hypothermie in Frage.[42] Bei intraventrikulärem Hämatom mit Hydrozephalus ist die Therapie der Wahl eine EVD. Neurochirurgische Optionen der ICP-Senkung wie die operative Hämatomausräumung oder die dekompressive Kraniektomie sind unter bestimmten Umständen zu erwägen und werden separat behandelt (siehe Abschnitt 5.2.3) (**Empfehlungen 2**).

Empfehlungen 2

Empfehlungen	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Bei klinisch schlecht beurteilbaren Patient*innen mit ICB, insbesondere bei einem GCS-Score < 9 und Intubation/ Beatmung, sowie auch bei Patient*innen mit relevanter Ventrikelblutung und/oder Hydrozephalus kann eine ICP-Messung (ICP-Sonde, externe Ventrikeldrainage) erwogen werden. ICP-Werte von < 20 mmHg und CPP-Werte über 60 mmHg sollten angestrebt werden.	Klasse III, C
Eine Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks mittels Liquordrainage über eine EVD bei ICB mit Hydrozephalus wird empfohlen.	Klasse II, B
Osmotherapeutika (Mannitol, konzentrierte Kochsalzlösung) können zur Überwindung akuter ICP-Spitzen erwogen werden.	Klasse III, C

5. Therapie

5.1. Allgemeine Maßnahmen

5.1.1. Akutes Blutdruckmanagement

Die Tatsache, dass hypertensive Blutdruckwerte in der frühen Phase nach einer ICB mit einem vermehrten Blutungswachstum und einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind, ist inzwischen sehr gut mit klinischen Daten belegt. Vor diesem Hintergrund erscheint das stringente Blutdruckmanagement als eine attraktive Therapieoption, die flächendeckend verfügbar ist. Bis vor wenigen Jahren waren die Leitlinien zur Blutdruckeinstellung nach ICB sehr konservativ bezüglich der empfohlenen Ziel- und Grenzwerte des systolischen Blutdrucks (meist wurden Werte um 160–180 mmHg empfohlen). Eine aggressivere Blutdrucksenkung wurde unter der Befürchtung ischämischer Komplikationen skeptisch betrachtet, zeitgleich wurden jedoch mehrere Studien zur Untersuchung aggressiverer Blutdruck-Management-Regimes durchgeführt, die inzwischen veröffentlicht sind und zur Änderung der Leitlinien geführt haben.

Zu den wichtigsten dieser Studien gehört das INTERACT-(INTEnsive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial-)Studienprogramm. Bereits die Phase-II-INTERACT-Studie, welche 2008 veröffentlicht wurde und die zu diesem Zeitpunkt bestehende Standardtherapie (Blutdrucksenkung ab Werten über 180 mmHg systolisch) mit einem intensiven Therapieregime verglich[43], konnte an insgesamt 404 eingeschlossenen Patient*innen demonstrieren, dass eine Blutdrucksenkung auf Zielwerte von 140 mmHg systolisch sicher ist. Die Autor*innen konnten sogar ein reduziertes Blutungswachstum im experimentellen Arm der Studie nachweisen. Daraufhin wurde die 2013 veröffentlichte Phase-III-INTERACT-2-Studie durchgeführt.[44] Dies war eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie an insgesamt 2.839 Patient*innen mit akuter spontaner ICB und erhöhtem systolischem Blutdruck (150–220 mmHg) innerhalb von 6 Stunden

nach Symptombeginn. Die Studie verglich die bereits oben erwähnten und in INTERACT getesteten Blutdruckregimes Standardtherapie (Ziel-Blutdruck < 180 mmHg systolisch) versus Intensivtherapie (Ziel-Blutdruck < 140 mmHg systolisch) mit der Vorgabe, die Zielwerte innerhalb einer Stunde nach der Randomisierung zu erreichen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der verstorbenen oder schwer behinderten Patient*innen (mRS 3–6) 90 Tage nach dem Blutungsereignis. Dieses Ergebnis trat für 52 % der Patient*innen im Intensiv-Behandlungsarm im Vergleich zu 55,6 % der Patient*innen in der Kontrollgruppe ein. Obwohl ein starker Trend zum Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung bestand, war er nicht statistisch signifikant (p = 0,06). Die als sekundärer Endpunkt prädefinierte ordinale Analyse der Verteilung des mRS zwischen den zwei Gruppen zeigte einen marginal signifikanten Unterschied zum Vorteil des intensiven Therapiearms. Im Unterschied zur Phase-II-Studie konnte in INTERACT 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich Blutungswachstum gezeigt werden. Ein sehr wichtiger Aspekt dieser Studie war die wiederholte Demonstration der Sicherheit des intensiven Blutdruck-Managementregimes. Zwischen den zwei Gruppen zeigte sich in keinem der definierten Sicherheitsendpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied, insbesondere in Hinblick auf das Auftreten ischämischer Schlaganfälle. Zusammenfassend konnte INTERACT 2 zeigen, dass eine intensive Blutdrucktherapie mit Zielblutdruckwerden von 140 mmHg systolisch das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht begünstigt und zu einem starken Trend in Richtung Verbesserung des klinischen Outcomes bei Patient*innen mit akuter spontaner ICB führt. Inzwischen wurden mehrere Subanalysen der INTERACT-2-Studie veröffentlicht. Eine dieser Subanalysen beschäftigt sich mit dem Einfluss der Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach ICB auf das klinische Outcome. Diese Studie konnte zeigen, dass hohe Peak-Blutdruckwerte sowie eine höhere Variabilität des Blutdrucks mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind.[45] In dieselbe Richtung deutet eine Analyse der Daten aus der US-amerikanischen Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium-(FAST-MAG-)Studie, die vor kurzer Zeit veröffentlicht wurde.[46] FAST-MAG untersuchte primär die prähospitale intravenöse Gabe von Magnesium an insgesamt 1.700 Patient*innen mit akutem Schlaganfall, 386 davon mit einer akuten ICB.[47] Die aktuelle Subanalyse beschäftigt sich mit den prähospital und innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme ins Krankenhaus dokumentierten Blutdruckwerten bei den 386 ICB-Patient*innen. Die Autor*innen konnten feststellen, dass eine höhere Blutdruckvariabilität bei dieser Patient*innengruppe ein unabhängiger negativer prognostischer Prädiktor war. Eine Assoziation zwischen höherer Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach ICB und einem schlechten Outcome wurde auch von einer japanischen Arbeitsgruppe anhand von Daten aus der „Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-(SAMURAI-) intracerebral hemorrhage"-Studienkohorte berichtet.[48] Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der positive Effekt der Blutdrucksenkung möglicherweise durch eine strikte Blutdruckeinstellung und engmaschiges Monitoring zur Vermeidung einer hohen Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach einer ICB weiter ausgebaut werden kann. Das Ergebnis von INTERACT 2 führte zu Veränderungen der ESO- und AHA/ASA-Leitlinien zum Blutdruckmanagement nach ICB mit der Empfehlung, den Blutdruck auf Werte < 140mmHg systolisch zu senken.[17, 18]

Die INTERACT-Studie wurde von einem australischen Team geleitet und rekrutierte den Großteil ihrer Patient*innen in China. Daher wurde die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse in Frage gestellt. Eine US-amerikanische Studie (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II, ATACH II) sollte daher mehr Klarheit darüber bringen. ATACH II[49] schloss 1.000 Patient*innen ein, die nach einem dem INTERACT-Studienprogramm sehr ähnlichen Protokoll hinsichtlich der untersuchten Zielblutdruckwerte behandelt wurden. Während INTERACT 2 eine pragmatische Vorgehensweise bezüglich der Auswahl der Antihypertensiva zuließ, war in ATACH II nur die intravenöse Gabe des Ca-Antagonisten Nicardipin zugelassen. Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen INTERACT 2 und ATACH II war, dass, obwohl die Zielwerte für den systolischen Blutdruck in der Therapiegruppe und in der Kontrolle in beiden Studien gleich definiert waren, die eigentlich erreichten Blutdruckwerte in der Kontrollgruppe von ATACH um ca. 140 mmHg systolisch lagen und somit den erreichten Werten in der Intensiv-Therapiegruppe von INTERACT 2 entsprachen. Währenddessen war der erreichte mittlere systolische Blutdruck im Intensiv-Therapiearm von ATACH II ca. 120 mmHg. Dieser Vergleich einer intensiven mit einer noch intensiveren Blutdrucksenkung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im klinischen Outcome zwischen den beiden Gruppen, es wurde nicht einmal ein Trend beobachtet. Es traten allerdings signifikant mehr unerwünschte Ereignisse im Therapiearm ein. Nachdem ATACH II im Jahr 2016 veröffentlicht wurde, sahen die meisten Expert*innen keine Notwendigkeit, die Leitlinien zum akuten Blutdruckmanagement nach ICB erneut zu ändern. Es wird jedoch die Notwendigkeit weiterer Studien anerkannt.[50] Was allerdings auch in ATACH II bestätigt wurde, war, dass eine höhere Blutdruckvariabilität mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist.[51] Eine vor kurzer Zeit veröffentlichte Post-hoc-Analyse von ATACH II[52] fokussierte sich auf Patient*innen mit exzessiv erhöhtem Blutdruck (≥ 220 mmHg systolisch). Diese Patient*innen machten immerhin 23 % des Studienkollektivs aus. Die intensive Blutdrucksenkung war in dieser Gruppe mit einem deutlich erhöhten Vorkommen unerwünschter Ereignisse, wie z. B. einer Niereninsuffizienz oder einer frühen klinischen Verschlechterung, verbunden. Zudem konnte im Vergleich mit der Kontrollgruppe in diesem Subkollektiv kein Effekt der intensiven Blutdrucksenkung auf das Hämatomwachstum nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu profitierten Patient*innen mit moderat erhöhtem Blutdruck (180–220 mmHg systolisch) von einer intensiven Blutdrucksenkung hinsichtlich eines geringeren Blutungswachstums. Für die Praxis ergibt diese Analyse eines selten untersuchten Patient*innenkollektivs den Hinweis, dass die Blutdrucksenkung bei Patient*innen mit exzessiv hohen RR-Werten möglichst vorsichtig vorgenommen werden sollte. Inzwischen wurde im Rahmen einer gepoolten Analyse der individuellen Patient*innendaten aus INTERACT 2 und ATACH II versucht, weitere Erkenntnisse aus den beiden großen Patient*innenkollektiven zu gewinnen.[53] Hier wurden die bereits bekannten Ergebnisse aus den zwei Studien bestätigt und bestärkt. So konnte z. B. gezeigt werden, dass eine schnelle und stabile Blutdrucksenkung bis zum Bereich 120–130 mmHg mit einem guten Outcome assoziiert ist. Die bereits bekannte Tatsache, dass die Blutdruckvariabilität eine negative Auswirkung hat, konnte ebenfalls bestätigt werden, obwohl hier keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Ausmaßes der Blutdruckvariabilität gewonnen wurden. Die Autor*innen zeigten weiterhin, dass eine Blutdrucksenkung um 60 mmHg oder mehr innerhalb einer Stunde möglicherweise

negative Auswirkungen haben kann, obwohl auch dieses Ergebnis statistisch nicht sehr robust nachgewiesen werden konnte.

Ein wichtiger Beitrag der ATACH-II-Studie war die Anregung einer Diskussion über das akute Blutdruckmanagement nach ICB, insbesondere in Hinblick auf einen möglichen Schaden einer Blutdrucksenkung über einen optimalen Blutdruck (einen sicheren „sweet spot", bei dem keine negativen Effekte auftreten) hinaus. Diese Diskussion wurde durch neuere MRT-Studien bei Patient*innen mit ICB weiter belebt. Eine retrospektive Studie von Phabkaran und Mitarbeitern[54] beschrieb bei ICB-Patient*innen, die eine MRT-Untersuchung bekommen hatten, kleine, von der Blutungslokalisation entfernte ischämische Läsionen (diffusionsgestörte Areale) und fand eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein dieser Läsionen, einer extensiven Blutdrucksenkung in der Akutphase der Behandlung und einem schlechteren klinischen Outcome. Diese Ergebnisse wurden in einer rezenten größeren prospektiven Kohorte im Rahmen des ERICH-Registers bestätigt.[55] Dabei konnte gezeigt werden, dass rund ein Viertel aller Patient*innen mit spontaner ICB solche Diffusionsläsionen im MRT haben.

Zusammengefasst scheint im akuten Blutdruckmanagement nach ICB ein Zielwert von 140 mmHg systolisch sicher zu sein, wobei die Vermeidung einer starken Blutdruckvariabilität möglicherweise ebenso sehr wichtig sein könnte. Künftige Studien zu diesem Thema sollten eine MRT-Bildgebung miteinschließen, um die Rolle der genannten diffusionsgewichteten (DWI) Läsionen und deren Assoziation mit der Blutdrucksenkung und Prognose besser beleuchten zu können (**Empfehlungen 3**).

Empfehlungen 3

Akutes Blutdruckmanagement	**Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)**
Bei Patient*innen mit akuter intrazerebraler Blutung und erhöhtem systolischem Blutdruck (150–220 mmHg) ist die Blutdrucksenkung auf einen Wert von 120–140 mmHg systolisch sicher.	I, A
Bei Patient*innen mit akuter intrazerebraler Blutung und erhöhtem systolischem Blutdruck (150–220 mmHg) ist die Blutdrucksenkung auf einen Wert von 120–140 mmHg mit einem geringeren Blutungswachstum assoziiert, möglicherweise vorteilhaft für das klinische Outcome und wird daher empfohlen.	I, B
Bei Patient*innen mit akuter intrazerebraler Blutung und einem sehr stark erhöhten Blutdruck (> 220 mmHg systolisch) sollte eine vorsichtige Blutdrucksenkung unter kontinuierlichem Monitoring und intravenöser Antihypertensiva-Gabe erwogen werden.	II, C
Bei Patient*innen mit akuter intrazerebraler Blutung und einem erhöhten systolischen Blutdruck (> 150 mmHg) sollten starke (um mehr als 60 mmHg), abrupte Blutdrucksenkungen möglichst vermieden werden.	II, C
Bei Patient*innen mit akuter intrazerebraler Blutung sollte der Blutdruck möglichst stabil eingestellt werden, und starke Schwankungen sollten vermieden werden.	II, B

5.1.2 Gerinnungsmanagement

5.1.2.1 Optimierung der Gerinnung bei spontaner ICB: Die Optimierung der Gerinnung ist ein wichtiger therapeutischer Ansatz bei der spontanen ICB, der auf eine Reduktion des ICB-Wachstums in der frühen Phase der Blutung abzielt. Vor ca. 10 Jahren wurde in einem großen Studienprogramm (Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke, FAST) die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa für diesen Zweck untersucht. Nachdem eine Phase-II-Studie positive Ergebnisse sowohl hinsichtlich Blutungswachstum als auch Outcome-Trends ergab[56], kam es in der größer angelegten Phase-III-Studie zu vermehrten Thromboembolieereignissen im Verum-Arm, und es konnte kein Unterschied im klinischen Outcome gezeigt werden.[57]

Nun wurde eine groß angelegte klinische Phase-III-Studie veröffentlicht, die den Effekt von Tranexamsäure (TXA), einem insbesondere in der Traumatologie und der Geburtshilfe etablierten Hämostyptikum, verabreicht innerhalb von 8 h nach Symptombeginn bei Patient*innen mit spontaner ICB, auf das klinische Outcome untersuchte (Tranexamic Acid in Intracerebral Hemorrhage-2, TICH-2).[58] Die Studie schloss 2.325 Patient*innen ein. Obwohl TXA zu einem signifikant geringeren ICB-Wachstum um etwas mehr als 1 ml in der Therapiegruppe führte, zeigte TICH-2 keinen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt, dem klinischen Outcome nach 90 Tagen. Ein Vorteil hinsichtlich der frühen Mortalität nach 7 Tagen (9 % TXA versus 11 % Kontrolle, p = 0,04) relativierte sich im weiteren Follow-up nach 3 Monaten (22 % TXA versus 21 % Kontrolle, p = 0,37). Somit kann auch diese Therapie nicht für die klinische Routine empfohlen werden.

Inzwischen wurden auf der European Stroke Organisation Conference in Mailand im Mai 2019 Langzeit-Follow-up-Daten der TICH-2-Studie vorgestellt, aus denen ein Mortalitätsvorteil in der TXA-Gruppe nach einem Jahr hervorgeht. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse wird noch erwartet.

5.1.2.2 ICB unter Thrombozytenaggregationshemmern: Viele Patient*innen erleiden eine intrazerebrale Blutung (ICB) unter einer laufenden Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH). Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien mit 55.463 Patient*innen zeigte ein erhöhtes ICB-Risiko bei Behandlung mit ASS (12 Ereignisse pro 10.000 Patient*innenjahre). Das Risiko, eine ICB zu erleiden, wird jedoch eindeutig vom Nutzen übertroffen, z. B. Rezidivprophylaxe einer zerebralen Ischämie: 39 Ereignisse/10.000 Patient*innenjahre.[59]

Da es Hinweise gibt, dass eine ICB unter einer Therapie mit einem TAH zu einem schlechteren Outcome und einer erhöhten Mortalität führt, wurden Therapiestrategien getestet, um die Gerinnung mit Thrombozytentransfusionen in der Akutphase zu optimieren. In der vor einigen Jahren veröffentlichen randomisierten kontrollierten PATCH-Studie, welche 190 Patient*innen mit ICB unter TAH einschloss, zeigte sich allerdings kein Nutzen. Da diese Therapie zu signifikant negativen Effekten inklusive einer erhöhten Mortalität im Vergleich mit der Standardtherapie führte, kann hier keine Empfehlung gegeben

werden, Thrombozytentransfusionen bei einer ICB unter TAH zu verabreichen.[60]

Eine wesentliche Frage ist, wann nach einer ICB unter TAH-Therapie diese wieder begonnen werden kann. Da es sich vorwiegend um Patient*innen mit einem erhöhten vaskulären Risikoprofil handelt, sollte der Zeitpunkt des Wiederbeginns in konsequenter Nutzen-Risiko-Abwägung gewählt werden. Um diese Frage beantworten zu können, wurden in Großbritannien über einen Zeitraum von 10 Jahren im Rahmen der unlängst publizierten RESTART-Studie insgesamt 562 Patient*innen in 122 Zentren nach spontaner ICB eingeschlossen.[61, 62] Das durchschnittliche ICB-Volumen lag zwischen 1,6 und 2,3 ml. Die Patient*innen wurden entweder zu einer TAH-Therapie, beginnend innerhalb von 24 h nach Einschluss, oder zu einem Vermeiden der TAH-Therapie randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines symptomatischen ICB-Rezidivs. Neben dem kleinen ICB-Volumen ist es wichtig, hervorzuheben, dass die Patient*innen in der Therapiegruppe im Median 80 Tage nach dem Akutereignis in die Studie eingeschlossen wurden. Bei Fortführung der TAH-Therapie zeigte sich kein erhöhtes Hirnblutungsrisiko, es ließ sich sogar ein Trend zu einem geringeren Auftreten symptomatischer Rezidiv-ICBs nachweisen.

In der TAH-Gruppe sind signifikant weniger vaskuläre Ereignisse (nach der Antithrombotic Trialists' Collaboration-Definition) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (HR 0,65; 95%-KI 0,44–0,95, p = 0,025) aufgetreten. Zusammenfassend kann somit die Entscheidung der Wiederaufnahme der TAH nach ICB etwas erleichtert werden, insbesondere bei kleineren Blutungen und entsprechend hohem vaskulärem Risikoprofil.

5.1.2.3 ICB und Antikoagulation: Auch wenn Phase-III-Zulassungsstudien von allen derzeit zugelassenen NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eine niedrigere Häufigkeit der intrakraniellen und lebensbedrohlichen Blutungen zeigten, ist aufgrund der Zunahme der NOAK-Verwendung zu erwarten, dass die Frequenz der traumatischen oder spontanen NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen zunimmt. Subgruppen- Analysen der Zulassungsstudien sowie die Analyse von Kawabori et al. zeigten, dass lebensbedrohliche Blutungen unter NOAK im Vergleich zu VKA einen besseren Outcome erzielten.[63–68]

Die Laborgerinnungsdiagnostik, besonders bei unklarer Anamnese, spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Im Falle einer vorbestehenden Antikoagulation mit VKA sollte die erhöhte INR schnellstmöglich mittels Prothrombinkomplex-Konzentrate ausgeglichen werden.

Die Reversal of Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran-(RE-VERSE AD-)Studie untersuchte die Anwendung von Idarucizumab zur Antagonisierung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran bei Patient*innen mit unkontrollierbarer oder lebensbedrohlicher Blutung bzw. jenen, die einen dringenden chirurgischen Eingriff oder eine dringende Intervention benötigten. Der primäre Endpunkt (vollständige Antagonisierung des Dabigatran-Effekts, gemessen anhand der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben [dTT] oder der Ermittlung der Ecarin Clotting Time [ECT]) wurde bei 100 % erreicht, und es wurden keine thromboembolischen Ereignisse beobachtet.[69] Bei Patient*innen mit einer intrakraniellen Blutung unter Antikoagulation mit Dabigatran sollte daher das substanzspezifische Antidot Idarucizumab verabreicht werden.

Die ANNEXA-4-(Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXa Inhibitors-)Studie war eine prospektive, einarmige, Open-Label-Phase-IIIb/IV-Studie, bei der ein rekombinantes, modifiziertes Faktor-Xa-Molekül (Andexanet Alfa) bei 352 Patient*innen mit akuten schweren Blutungen mit dringendem Bedarf einer Aufhebung der Faktor-Xa-Inhibitoren-Wirkung verabreicht wurde. Der Effekt von Andexanet Alfa wurde anhand der Anti-Faktor-Xa-Aktivität gemessen, welche für die Dauer der Infusion anhielt. Andexanet Alfa fungiert als Faktor-Xa-Analogon und bindet alle direkten und indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren. Folglich können diese nicht mehr an den nativen Faktor Xa binden, und die normale Blutgerinnung wird wiederhergestellt. Die Verabreichung erfolgt durch eine Bolusgabe gefolgt von einer 2-stündigen Infusion, wobei es während der Gabe zu einer Anti-Xa-Aktivitätsreduktion bei Apixaban und Rivaroxaban kam (um 92 % zu 33 % Placebo; resp. 97 % zu 45 % Placebo; p < 0,001 in beiden Fällen). Nach Ende der Infusion kam es zu einem erneuten signifikanten Anstieg der Anti-Xa-Aktivität. Nach den für die Studie vordefinierten Kriterien (im Supplementary-Appendix zum Hauptartikel nachzulesen) wurde allerdings unabhängig davon bei 82 % aller Patient*innen (204/249) eine exzellente (< 20 % Blutungswachstum) oder gute (20–35 % Blutungswachstum) Hämostase erreicht. Ein ähnliches Ergebnis wird bei der Subgruppe der Patient*innen mit intrakranieller Blutung berichtet (80 %, 135/168). Hier wurden allerdings sowohl ICB als auch Subduralhämatome und Subarachnoidalblutungen eingeschlossen. Einschränkend muss angemerkt werden, dass ein Zeitraum von 12 Stunden nach der Bolusgabe evaluiert wurde. Bei 34 (10 %) Patient*innen kam es zu thrombotischen Ereignissen.[70, 71]

Die derzeit laufende randomisierte ANNEXA-I-Studie soll mehr Evidenz in der Anwendung von Andexanet Alfa bei Blutungskomplikationen unter Edoxaban und niedermolekularem Heparin bringen. Ein wichtiger Unterschied zu ANNEXA-4 wird der Einschluss einer Kontrollgruppe sein, welche die bisherige Standardtherapie erhält, und die Tatsache, dass ausschließlich Patient*innen mit intrakraniellen Blutungen eingeschlossen werden (in ANNEXA-4 wurden 26 % Patient*innen mit gastrointestinalen Blutungen eingeschlossen). Patient*innen mit intrakraniellen Blutungen unter Rivaroxaban- und Apixaban-Therapie können je nach Verfügbarkeit mit dem Antidot Andexanet Alfa behandelt werden.[72] Die derzeitige Verfügbarkeit von Andexanet Alfa ist jedoch auf wenige Zentren in Österreich beschränkt. Ansonsten wird eine Gabe von Prothrombinkomplex (PPSB) empfohlen, hierzu gibt es lediglich empirische Empfehlungen, die auf Expert*innenmeinungen basieren und sich zwischen 25 und 50 IE pro kg Körpergewicht bewegen.[73, 74]

5.1.2.4 Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation nach ICB: Bei Patient*innen, die unter OAK eine ICB erleiden, besteht häufig eine langfristige Indikation für eine orale Antikoagulation (z. B. Vorhofflimmern, Herzklappenprothese). Dementsprechend ist bei diesen Patient*innen ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse vorhanden, so dass nach Konsolidierung und Resorption der ICB die Abwägung des Thromboembolierisikos gegen das Rezidiv-ICB-Risiko erfolgen muss. Die gängigen klinischen Scores CHA_2DS_2-VASc und HAS-BLED sind hierbei weniger hilfreich, da sich mehrere Items in beiden Scores vorfinden und somit Patient*innen mit hohem Embolierisiko größtenteils auch ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. In den vergangenen 3–4 Jahren wurden einige große retrospektive Kohortenstudien zu diesem Thema veröffentlicht, vor allem wurden hier Patient*innen

mit ICB unter OAK mit VKA eingeschlossen.[75–77] In diesen Untersuchungen zeigte sich ein signifikantes Überwiegen des Ischämierisikos bei Patient*innen, die nicht erneut auf eine OAK eingestellt wurden, im Vergleich zu Patient*innen, die erneut antikoaguliert wurden. Das Risiko einer Rezidivblutung war nicht signifikant unterschiedlich. Trotz der Einschränkungen des retrospektiven Studiendesigns ist dies ein Hinweis, dass eine Wiedereinstellung bei gegebener Indikation für eine OAK erwogen werden sollte. Bisher liegen diesbezüglich keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien vor. Die derzeit laufende offene randomisiert kontrollierte Prevention of Stroke in Intracerebral Haemorrhage Survivors with Atrial Fibrillation-(PRESTIGE-AF-)Studie soll eine Antwort auf die Frage liefern, wie das Verhältnis zwischen Ischämie- und Rezidivblutungsrisiko bei Patient*innen mit Vorhofflimmern und stattgehabter ICB nach Einstellung auf eine OAK im Vergleich zu einem Verzicht auf OAK ist (ClinicalTrials.gov; NCT03996772). In PRESTIGE-AF werden Patient*innen zwischen 14 Tagen und 6 Monaten nach der ICB eingeschlossen. Der optimale Zeitpunkt der Wiedereinstellung auf eine OAK ist derzeit unbekannt. Daten aus einem skandinavischen Register zeigen, dass er möglicherweise 7–8 Wochen nach dem Akutereignis liegen könnte, dieses Ergebnis stützt sich allerdings nur auf retrospektiv ausgewertete Daten.[78]

5.1.2.5 ICB und Thromboseprophylaxe: Patient*innen mit ICB haben ein erhöhtes Risiko, eine tiefe Beinvenenthrombose zu erleiden. Bezüglich einer medikamentösen Thromboseprophylaxe, beispielsweise mit niedermolekularen Heparinen, existieren keine großen randomisiert kontrollierten Studien. Eine Metaanalyse[79] an insgesamt 1.000 ICB-Patient*innen, die früh nach dem Akutereignis (1–6 Tage) mit Enoxaparin oder Heparin zur Thromboseprophylaxe behandelt wurden, zeigt eine signifikant geringere Rate an Lungenembolien, jedoch keinen Unterschied hinsichtlich tiefer Beinvenenthrombosen. Sowohl in dieser Metaanalyse als auch in Beobachtungsstudien wird kein signifikant erhöhtes Vorkommen von Blutungswachstum unter der Behandlung berichtet.[80] Dementsprechend wird in den AHA/ASA-Leitlinien die Gabe von niedermolekularen Heparinen bzw. von unfraktioniertem Heparin zur Thromboseprophylaxe bei nichtmobilen Patient*innen mit ICB bei nachgewiesenem Sistieren der Blutung ab dem 1.–4. Tag nach dem Ereignis empfohlen.[17]

In der Clots in Legs or Stockings after Stroke-(CLOTS-)3-Studie[81] wurde an insgesamt 2.876 Patient*innen (davon 376 mit ICB) der Effekt intermittierender pneumatischer Kompression auf das Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen untersucht. Hier fand sich eine signifikante Reduktion zugunsten der Intervention, wobei der Effekt bei ICB-Patient*innen besonders ausgeprägt war. Dementsprechend wird diese nichtmedikamentöse Methode der Thromboseprophylaxe bei immobilen Patient*innen mit ICB bereits ab dem Tag der Aufnahme empfohlen (**Empfehlungen 4 und 5**).

Empfehlungen 4

ICH und Wiederbeginn mit OAK und TAH	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Nach einer ICB (lobär oder nichtlobär) unter oraler Antikoagulation kann diese bei fortbestehender Indikation für eine OAK nach Abwägung von Nutzen und Risiko wieder begonnen werden.	III, B
Der optimale Zeitpunkt zur Wiedereinleitung einer OAK nach einer OAK-assoziierten ICH ist unklar. Nach einer Blutung sollte die OAK frühestens nach 4–8 Wochen (außer bei Patient*innen mit mechanischer Herzklappe) wiederbegonnen werden.	IV, GCP
Bei gegebener Indikation für eine Thrombozytenaggregationshemmung kann diese nach einer kleinen ICB und unter Einhaltung eines mehrwöchigen Abstandes vom Akutereignis wiederbegonnen werden.	II, B

5.2. Spezifische Therapie

5.2.1 Spezifische Behandlung der intraventrikulären Blutung

Intraventrikuläre Fibrinolyse: Die Beteiligung des Ventrikelsystems ist eine häufige Komplikation der ICB und betrifft rund die Hälfte aller ICB-Patient*innen. Das alleinige Vorliegen einer Ventrikelblutung ist ein starker negativer prognostischer Prädiktor. Wenn der III. und /oder IV. Ventrikel betroffen ist, kann die akut lebensbedrohliche Komplikation eines obstruktiven Hydrozephalus auftreten. In diesem Fall ist die Anlage einer EVD notwendig. Insbesondere größere Ventrikelblutungen können zu einer Verlegung der EVD mit Gerinnseln und ineffektiver Drainage führen.[82] Das Konzept der intraventrikulären Fibrinolyse (IVF) wird hier mit dem Ziel des Aufrechterhaltens einer funktionierenden Ventrikeldrainage und der schnelleren Entfernung der Ventrikelblutung angewandt. Voraussetzung für den Beginn der Therapie ist das Sistieren und Konsolidieren der akuten Blutung, üblicherweise mehrere Stunden nach dem Akutereignis. Durch den liegenden Ventrikelkatheter werden dann gering dosierte Fibrinolytika (rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator [rtPA] oder Urokinase), teils in mehreren Einzelgaben in bestimmten Zeitintervallen, appliziert. Experimentell wurde die IVF bereits in den 1980ern getestet, erste klinische Berichte wurden in den frühen 1990-ern veröffentlicht.[83] Daten von eingeschränkter Qualität, meist aus nichtrandomisierten Studien, die in den vergangenen zwei Dekaden akkumulierten, zeigen Trends zu einer geringeren Mortalität und besserem klinischem Outcome verglichen mit einer alleinigen EVD-Anlage ohne IVF oder mit einer rein konservativen Therapie.[83] Eine große randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage, CLEAR III) untersuchte die Effektivität der IVF mit rtPA bei 500 Patient*innen mit Ventrikelblutung und akutem obstruktivem Hydrozephalus.[84] Die 2016 veröffentlichte Studie zeigte keinen Unterschied im primären Endpunkt, nämlich im Anteil der Patient*innen mit gutem klinischem Outcome (mRS 0–3) nach 180 Tagen zwischen dem Verum- und dem Placeboarm. Es zeigte sich allerdings eine signifikant reduzierte Mortalität (absolute Risikoreduktion von 10 %, p = 0,006) zum Vorteil der rtPA-Behandlung. Dieser Vorteil wurde um den Preis eines höheren Anteils von Patient*innen mit schlechterem klinischem Outcome (mRS 4–5) erkauft. Eine Subgruppenanalyse zeigte allerdings, dass Patient*innen mit schwerwiegender Ventrikelblutung (> 20 ml), die zu mehr als 80 % entfernt wurde, auch hinsichtlich des klinischen Outcomes von einer IVF mit rtPA profitierten. Obwohl der primäre Endpunkt von CLEAR III nicht konklusiv war und die IVF nicht generell für die klinische Routine empfohlen werden kann, können die Ergebnisse dieser

Empfehlungen 5	
Hämostase, TAH, Thromboseprophylaxe	**Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)**
Nach einer spontanen ICB kann die Optimierung der Gerinnung mit Tranexamsäure nicht für die klinische Routine empfohlen werden.	I, A
Patient*innen mit ICB und OAK mit VKA, die einen erhöhten INR-Wert aufweisen, sollten akut eine Substitution der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (PCC-Präparate) erhalten. Parallel sollte Vitamin K verabreicht und einige Tage lang substituiert werden.	II, B
Rekombinanter Faktor VIIa wird in der Antagonisierung einer ICB unter VKA nicht empfohlen. Auch wenn der INR-Wert normalisiert wird, bedeutet dies nicht die automatische Normalisierung der Gerinnung in vivo, da rFVIIa nicht alle Gerinnungsfaktoren ersetzt.	III, C
Bei Patient*innen mit ICH unter Dabigatran ist eine Antagonisierung mit dem spezifischen Antidot Idarucizumab empfohlen	I, B
Bei Patient*innen mit ICH unter Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban kann eine Therapie mit PCC in Erwägung gezogen werden. Wenn die letzte Einnahme von Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban unter 2 Stunden liegt, könnte Aktivkohle verabreicht werden. Patient*innen mit ICB unter Rivaroxaban und Apixaban können bei Verfügbarkeit von Andexanet Alfa mit diesem antagonisiert werden.	III, C
Protaminsulfat soll bei ICB unter PTT-wirksamem unfraktioniertem Heparin in Erwägung gezogen werden.	III, B
Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Patient*innen mit ICH unter thrombozytenfunktionshemmenden Therapien wird nicht empfohlen.	I, A
Obwohl der rFVIIa die Hämatomzunahme bei nichtantikoagulierten Patient*innen mit ICH verringert, besteht ein erhöhtes thromboembolisches Risiko. Deshalb ist rFVIIa in diesen Fällen nicht empfohlen.	I, A
Bei immobilen Patient*innen soll zur Prävention einer venösen Thromboembolie nach Dokumentation des Blutungsstillstandes eine niedrig dosierte subkutane niedermolekulare oder unfraktionierte Heparintherapie innerhalb von 1–4 Tagen nach Onset in Erwägung gezogen werden.	III, B
Bei Patient*innen mit symptomatischer tiefer Venenthrombose oder Pulmonalembolie und ICB ist möglicherweise eine systemische Antikoagulation oder die Platzierung eines Filters in die Vena cava inferior indiziert.	IV, C
Welche dieser zwei Optionen gewählt wird, sollte in Zusammenschau mehrerer Faktoren erwogen werden: Zeit nach Blutungsbeginn, Stabilität der Blutung, Ursache der Blutung und Allgemeinzustand der Patient*innen.	

Studie die individuelle Entscheidung zur Anwendung dieser Behandlung, insbesondere bei schwerer betroffenen Patient*innen (allerdings mit kleinerer Parenchymblutung), unterstützen.

Lumbale Drainage: Ein relevanter Anteil der Patient*innen mit Ventrikelblutung entwickelt einen kommunizierenden Hydrozephalus, und je nach Studie ist bei bis zu 30–60 % die Implantation eines dauerhaften Liquor-Shunts erforderlich.[85, 86] Auch bei Patient*innen, die eine IVF erhalten, ist es häufig so, dass eine prolongierte Liquordrainage notwendig ist, nachdem der initial vorliegende obstruktive Hydrozephalus ausreichend behandelt und die Kommunikation zwischen inneren und äußeren Liquorräumen wiederhergestellt wurde.[87] Eine längere EVD-Liegedauer ist jedoch mit einem exponentiell ansteigenden Infektionsrisiko verbunden.[88] Bei Patient*innen mit kommunizierendem Hydrozephalus kann eine lumbale Drainage (LD) eine sinnvolle, weniger invasive und einfachere Alternative zur EVD darstellen, die sogar ein geringeres Komplikationsprofil aufweist.[85, 87, 89] Die Möglichkeit, die EVD bei solchen Patient*innen durch eine Liquordrainage (LD) zu ersetzen, wurde in einigen kleinen Studien demonstriert.[85, 87, 89] Der Erfolg dieser Prozedur führte hier zu einer Reduktion der EVD-Wechselrate. Ein weiterer interessanter Effekt der frühen Anwendung der LD nach IVF ist die Reduktion der Notwendigkeit einer permanenten Shuntversorgung. Dies wurde in einer prospektiven Fallserie gezeigt und in einer randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt.[87, 90] Eine mögliche Erklärung für diese Wirkung könnte die schnelle Auflösung der Ventrikelblutung durch die IVF sein, kombiniert mit der ebenso schnellen Entfernung der entstehenden Blutabbauprodukte aus dem Ort, wo die Liquorresorption stattfindet, dem Subarachnoidalraum. Die vorhandenen Daten erlauben keinen Rückschluss, ob die dadurch erreichte Vermeidung eines Shunts einen Effekt auf das funktionelle Outcome hat. Angesichts der bekannten Komplikationsraten der Shuntimplantation[91] scheint dies jedoch zumindest aus diesem Gesichtspunkt von Vorteil für die betroffenen Patient*innen zu sein (**Empfehlungen 6**).

5.2.2. Hämatomevakuation mittels Kraniotomie für supratentorielle Blutungen

Aufgrund der inkonklusiven Datenlage Ende der 1990er-Jahre wurde der bisher größte RCT, die Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage-(STICH-)Studie initiiert.[92] Es wurden insgesamt 1.033 Patient*innen inkludiert und entweder zur chirurgischen Therapie (Operation < 24 h nach Randomisierung) oder zur konservativen Therapie randomisiert. Einschlusskriterien waren CT-bestätigte spontane ICB > 2 cm Durchmesser, GCS ≥ 5, Iktus < 72 h und wenn die*der verantwortliche Neurochirurg*in unsicher über die Therapie der Wahl war. Mittels eines Prognose-Scores wurden die Patient*innen zu Beginn der Randomisierung in eine gute und schlechte Prognosegruppe unterteilt – Prognose-Score = (10 × Aufnahme GCS) – Alter (a) – (0,64 × Hämatomvolumen [ml]). Der primäre Endpunkt der Studie war gutes Outcome nach 6 Monaten, definiert nach dem extended Glasgow Outcome Score (eGOS). Hierbei wurde gutes Outcome für Patient*innen mit initialer guter Prognose als

Empfehlungen 6	
Intraventrikuläre Blutung bei ICB	**Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)**
Bei einer Ventrikelblutung mit Beteiligung des III. und /oder IV. Ventrikels mit radiologischen oder klinischen Hinweisen auf einen Hydrozephalus sollte die Anlage einer EVD erwogen werden.	III, B
Bei Patient*innen mit einer ICB < 30 ml und einer Ventrikelblutung mit Beteiligung des III. und /oder IV. Ventrikels führt eine intraventrikuläre Fibrinolyse mit rtPA über eine EVD zu einer Reduktion der Mortalität. Die intraventrikuläre Fibrinolyse mit rtPA kann möglicherweise bei schweren Ventrikelblutungen (< 20 ml), die zu > 80 % entfernt werden, zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes führen und kann bei ausgewählten Patient*innen, die den Einschlusskriterien von CLEAR III entsprechen, erwogen werden.	II, C
Die frühe Anlage einer lumbalen Drainage nach Eröffnung des III. und/oder IV. Ventrikels kann möglicherweise die Notwendigkeit einer Shunt-Versorgung reduzieren und kann bei geeigneten Patient*innen erwogen werden.	II, C

eGOS 5–8 definiert, für Patient*innen mit initial schlechter Prognose als eGOS 4–8.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des primären Endpunktes mit 26 % gutem Outcome bei chirurgisch behandelten Patient*innen (n = 503) versus 24 % gutem Outcome bei konservativ behandelten Patient*innen (n = 530). Die Subgruppenanalyse zeigte einen nichtsignifikanten Vorteil für Hämatome < 1 cm von der Kortexoberfläche. Bei Patient*innen mit initialem GCS ≤ 8 führten sowohl konservative Therapie als auch Operation zu de facto durchgängig schlechtem Outcome.

Trotz der Größe der Studie wurden mehrere Punkte kritisiert, unter anderem, dass bei 26 % der konservativ randomisierten Patient*innen wegen klinischer Verschlechterung doch eine Operation durchgeführt wurde. Dieser massive Cross-over hätte die Intention-to-treat-Analyse verfälschen können. Ferner kam keine einheitliche chirurgische Methode zur Anwendung, es wurde nur bei 75 % die Hämatomevakuation mittels Kraniotomie durchgeführt.

Um die Patient*innengruppe mit oberflächlichen Hämatomen, die am ehesten in STICH profitiert hatte, näher zu untersuchen, wurde STICH II initiiert.[93] Einschlusskriterien waren ein Hämatomvolumen von 10–100 ml, Hämatomlokalisation < 1 cm von der Kortexoberfläche, Studieneinschluss innerhalb von 48 h nach Iktus, wache Patient*innen (definiert mittels GCS: mit mindestens 5 Punkten der motorischen Skala und mindestens 2 Punkten der Augen-Skala) sowie rasche Operation innerhalb von 12 h nach Randomisierung. Die Patient*innen wurden analog zu STICH initial in eine gute und eine schlechte Prognosegruppe unterteilt, inkl. adaptierter Definition des primären Endpunktes „gutes Outcome" mittels eGOS nach 6 Monaten.

Insgesamt 601 Patient*innen wurden untersucht: 307 Patient*innen wurden in die chirurgische Gruppe randomisiert, 294 zu initial konservativer Therapie. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre. 43 % der Patient*innen waren weiblich. 50 % der chirurgischen Gruppe und 49 % der konservativen Gruppe hatten einen GCS von ≥ 14. Das mediane Hämatomvolumen lag bei 36 ml (Range 23–55 ml). In 98 % der Fälle wurde in der chirurgischen Gruppe eine Kraniotomie durchgeführt. Während es nur 4 % Cross-over aus der chirurgischen in die konservative Gruppe gab, wurden 21 % der konservativ randomisierten Patient*innen aufgrund klinischer Verschlechterung oder zunehmender Raumforderung des Ödems oder Nachblutung letztlich doch operiert. Das primäre 6-Monats-Outcome zeigte keinen signifikanten Unterschied. 41 % der Patient*innen der chirurgisch behandelten Gruppe hatten ein gutes Outcome versus 38 % der konservativ behandelten Patient*innen. Die Mortalität erreichte 18 % chirurgisch und 24 % konservativ (nicht signifikant).

Als Kritikpunkte müssen auch hier wieder die hohe Cross-over-Rate von 21 % aus der konservativen in die chirurgische Gruppe genannt werden, aber auch, dass fast 50 % der Patient*innen einen GCS ≥ 14 hatten. Diese Patient*innen werden in der klinischen Routine eher nicht operiert. Ferner war die durchschnittliche Zeit von Iktus zu Operation 26,7 h. So konnten die eigentlichen Fragen nach der Sinnhaftigkeit der frühen Operation bzw. der Operation prinzipiell nicht beantwortet werden.[94]

Rechnet man die Patient*innen von STICH II in eine vorbestehende Cochrane-Metaanalyse von 14 anderen randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled Trials, RCTs)[95, 96] mit ein, ergibt sich ein Patient*innenkollektiv von 3.366 Patient*innen. Es zeigt sich in dieser Metaanalyse ein genereller Nutzen der Chirurgie (OR = 0,74; 95%-KI 0,64–0,86, p = 0,0001). Es besteht aber eine signifikante Heterogenität der Studien aufgrund von Unterschieden hinsichtlich eingeschlossener Patient*innen, Blutungsgrößen und -lokalisationen sowie der chirurgischen Technik und des OP-Timings. Berechnet man nur die lobären Blutungen ohne intraventrikuläre Blutung (923 Patient*innen), zeigt sich ein klarer Trend für die Chirurgie (OR = 0,78; 95%-KI 0,59–1,02, p = 0,07), allerdings ohne statistische Signifikanz. In der Metaanalyse von Gregson et al.[95], basierend auf der Analyse von 8 großen RCTs mit 2.156 Patient*innen, allerdings noch ohne STICH-II-Daten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Nutzen bei früher Operation innerhalb von 8 h (p = 0,003), bei initialem von GCS 9–12 (p = 0,0009) und bei einem Patient*innenalter zwischen 50 und 69 Jahren (p = 0,01).

In der rezenten Metaanalyse von Medelow et al.[97] wurden die Patient*innen aus STICH, STICH II und STITCH gepoolt. Die Metaanalyse dieser 3 großen RCTs, bei denen die Blutung mehrheitlich über eine Kraniotomie entleert wurde, zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Chirurgie bei Patient*innen mit initialem GCS 9–12 sowie für eine Operation innerhalb von 8 h. Kritisch ist anzumerken, dass hier Patient*innen mit spontanen und traumatischen intrazerebralen Blutungen gepoolt wurden.

Minimalinvasive Chirurgie für supratentorielle intrazerebrale Blutungen: Im Bereich der spontanen intrazerebralen Blutung werden hierunter folgende Methoden definiert: neuroendoskopische und stereotaktische Katheterverfahren mit Blutungsaspiration mit oder ohne Applikation von fibrinolytischen und thrombolytischen Substanzen. Die Rationale der minimalinvasiven Chirurgie (MIC) besteht im minimalen iatrogenen

perioperativen Trauma, v. a. bei tief gelegenen Läsionen, sowie in einer verminderten Operationszeit. Potenzielle Nachteile wären eine erhöhte Nachblutungsgefahr durch thrombolytische/fibrinolytische Substanzen, inkomplette Blutungsentleerung und vermehrte Infektgefahr bei Belassen des Katheters in der Blutungshöhle.

Mehrere RCTs wurden bereits durchgeführt und in einigen Metaanalysen zusammengefasst. In der Publikation von Zhou et al.[98] analysierten die Autor*innen aus 313 identifizierten RCTs letztlich 12 RCTs hoher Qualität mit insgesamt 1.955 Patient*innen, davon 8 mit stereotaktischer Aspiration, 2 neuroendoskopische und 2 mit beiden Methoden. In 9 Studien war die konservative Therapie die Vergleichstherapie, in 3 RCTs die Kraniotomie mit Blutungsentleerung. Die Metaanalyse zeigte, dass MIC hinsichtlich Tod und Abhängigkeit sowohl der Kraniotomie (Odds Ratio [OR] 0,54; p < 0,00001) als auch der konservativen Therapie (OR 0,53; p = 0,00001) überlegen ist. Die Autor*innen identifizierten vor allem Patient*innen mit einem GCS ≥ 9, einem Hämatomvolumen zwischen 25 und 40 ml und einem Onset von weniger als 72 h als ideale Kandidat*innen. Diese Metaanalyse wurde von Gregson et al.[99] kritisiert. Streitpunkte waren v. a. die Definition des klinischen Ergebnisses „unabhängig" ab einem Barthel-Score von 60 – normalerweise wird ein Barthel-Score > 95 als unabhängig bezeichnet. Ferner blieb die primäre Definition von 313 RCTs unerklärlich.

Eine weitere Metaanalyse von Ramanan et al.[100] inkludierte insgesamt 11 RCTs, wobei die Qualität der Studien als niedrig klassifiziert wurde. Es wurden insgesamt 1.717 Patient*innen eingeschlossen. Die Analyse der Autor*innen zeigte für MIC eine relative Risikoreduktion hinsichtlich Tod zum Zeitpunkt des jeweiligen Follow-up-Endes sowohl im Vergleich mit konservativer Therapie (RR = 0,67, 95%-KI 0,53–0,84) als auch mit Kraniotomie (relatives Risiko [RR] = 0,57, 95%-KI 0,39–0,84). Hierbei zeigte sich keine signifikante Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Hinsichtlich des Parameters „abhängiges Überleben" zeigte sich ein statistisch nichtsignifikanter Vorteil der MIC im gemeinsamen Vergleich zu beiden anderen Therapieformen (RR = 0,95, 95%-KI 0,91–1,00). Allerdings zeigten die Studien für diesen Parameter eine signifikante Heterogenität. Die Autor*innen schlussfolgerten, dass MIC eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für Tod ergibt, sowohl im Vergleich mit konservativer Therapie als auch mit der Kraniotomie. Es zeigten sich keine erhöhten Nachblutungsraten in der minimalinvasiven Gruppe.

In der Metaanalyse von Yu et al.[101] wurden 1.327 Patient*innen aus 8 Studien inkludiert, 5 RCTs und 3 nichtrandomisierte Studien. Ziel war es, Neuroendoskopie mit Kraniotomie zu vergleichen. Es zeigte sich dabei keine signifikante Heterogenität hinsichtlich des Outcomes der inkludierten Studien. Im Vergleich zur Kraniotomie verbesserte die Neuroendoskopie signifikant das klinische Outcome, sowohl in der RCT-Studiengruppe (RR: 0,62; 95%-KI 0,47–0,81, p < 0,001) als auch der Nicht-RCT-Studiengruppe (RR: 0,84; 95%-KI 0,75–0,95, p = 0,005). Eine signifikant erniedrigte Todesrate für die Neuroendoskopie zeigte sich lediglich in der Nicht-RCT-Gruppe (RR: 0,53; 95%-KI, 0,37–0,76, p < 0,0001). Ebenso zeigte sich eine verbesserte Entleerung der Blutung durch Neuroendoskopie in der Nicht-RCT-Gruppe (Standard mittlere Differenz: 0,75; 95%-KI 0,24–1,26, p = 0,004) sowie ein vermindertes Komplikationsrisiko in der Nicht-RCT-Gruppe (RR: 0,45; 95%-KI, 0,25–0,83, p = 0,01) und der RCT-Gruppe (RR: 0,37; 95%-KI, 0,28–0,49, p < 0,001). Somit schlussfolgerten die Autor*innen, dass die Neuroendoskopiegruppe ein besseres klinisches Outcome, eine bessere Evakuationsrate und ein geringeres Komplikationsrisiko hatte. Die geringe Studienqualität und der zu erwartende Bias zugunsten der neuen Methoden lässt daher derzeit keine Schlussfolgerung zu.

Einen anderen interessanten Zugang stellt die Kombination aus minimalinvasivem Einbringen eines Katheters in das intrazerebrale Hämatom und der nachfolgenden Thrombolyse mit sehr kleinen Dosen rtPA mit nachfolgender Drainage des Blutes.[102] Diese Behandlung wurde im Minimally Invasive Surgery Plus Rt-PA for ICH Evacuation-(MISTIE-)Studienprogramm untersucht. Die Phase-II-Studie MISTIE wurde vor wenigen Jahren veröffentlicht und zeigte positive Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit der Methode.[103] Es konnten sogar Trends zur Verbesserung des klinischen Outcomes gezeigt werden. Auf der Basis dieser Daten wurde die größer angelegte MISTIE III, eine Studie mit klinischem Endpunkt, durchgeführt und heuer veröffentlicht.[104] In MISTIE III wurden insgesamt 506 Patient*innen mit ICB > 30 ml eingeschlossen. Die tatsächliche durchschnittliche Blutungsgröße betrug ca. 42 ml. Im primären Endpunkt der Studie, dem Anteil eines modified Rankin Scale 0–3 nach 365 Tagen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der MISTIE-Gruppe und der Kontrollgruppe. Dafür konnte allerdings gezeigt werden, dass die Mortalität in der MISTIE-Gruppe signifikant niedriger war (HR 0,67, p = 0,037). Prädefinierte explorative Analysen ergaben weiterhin, dass das Ausmaß der Reduktion des Hämatomvolumens signifikant mit einem besseren Outcome assoziiert war. Insbesondere bei Erreichen des im Protokoll vorgegebenen Zielvolumens von ≤ 15 ml konnte eine signifikante Verbesserung des Anteils von Patient*innen mit mRS 0–3 gezeigt werden.[104, 105] Da aus der ebenso kürzlich veröffentlichen detaillierten Analyse der chirurgischen Ergebnisse von MISTIE[105] hervorgeht, dass 42 % der Patient*innen in der MISTIE-Gruppe ein End-ICB-Volumen von > 15 ml hatten (37 % von den 42 % sogar > 20 ml), ist die diesbezügliche suboptimale Performance eine mögliche Erklärung für das inkonklusive Ergebnis von MISTIE III. Aus dieser Studie ergeben sich zunächst keine für die klinische Routine relevanten Empfehlungen. Weitere Studien sind erforderlich.

Dekompressive Kraniektomie für intrazerebrale Blutungen: Die Rationale der dekompressiven Kraniektomie (DK) ist das Absenken des intrakraniellen Drucks bei verschiedenen Pathologien, z. B. nach malignem Mediainfarkt. Bislang ist der Effekt der DK bei spontaner intrazerebraler Blutung allerdings nicht detailliert untersucht. Bis dato gibt es lediglich einen publizierten RCT[106], der DK mit Hämatomevakuation versus reine Hämatomevakuation vergleicht, sowie eine rezente Metaanalyse.[107] Ein weiterer RCT, der Swiss Trial of Decompressive Craniectomy versus Best Medical Treatment of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage (SWITCH) Trial ist derzeit in der Randomisierungsphase (Trial Nr. NCT02258919).

In die erwähnte rezente Metaanalyse[107] wurden 8 Studien mit insgesamt 605 Patient*innen inkludiert: der RCT sowie 7 weitere Beobachtungsstudien. Bei 7 der 8 eingeschlossenen Studien wurde als Vergleichsgruppe eine Patient*innenkohorte mit operativer Hämatomevakuation gewählt. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patient*innen betrug 56 Jahre, das mittlere Hämatomvolumen 66 ml. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patient*innen hatte einen GCS ≤ 8 sowie ausgeprägten Mittellinienshift und Zeichen der Herniation. Im Vergleich zur reinen Hämatomevakuation zeigte die DK mit Hämatomevakua-

tion eine signifikante Reduktion des schlechten Outcomes (RR: 0,91; 95%-KI 0,84–0,99; p = 0,03). Ebenso reduzierte die DK mit Hämatomevakuation signifikant die Mortalität (RR: 0,67; 95%-KI 0,53–0,85; p = 0,0008).

Zu dieser Metaanalyse ist anzumerken, dass 7 von 8 Studien eine Hämatomevakuation als Kontrollgruppe wählten. Die erste STICH-Studie zeigte allerdings, dass Patient*innen mit GCS ≤ 8 von einer Hämatomevakuation nicht profitieren.[92] Daher werden diese Patient*innen in vielen Zentren nicht operiert.

Um die gelebte Realität vergleichend abzubilden, wäre daher ein Vergleich von DK versus beste medizinische Versorgung bei Patient*innen mit schlechtem GCS am besten geeignet. Die SWITCH-Vorläuferstudie hat dies umgesetzt[108]: Es wurden retrospektiv 12 konsekutive Patient*innen mit DK ohne Hämatomevakuation mit Kontrollpatient*innen gematcht. Das mediane Hämatomvolumen betrug 61 ml, der mediane präoperative GCS 8 (Range 4–10). Drei Patient*innen verstarben nach DK versus 8 Patient*innen aus der Kontrollgruppe. Es zeigte sich also auch hier ein positiver Effekt hinsichtlich der Mortalität bei Patient*innen mit schlechtem GCS.

Der aktuell laufende SWITCH Trial (Trial Nr. NCT02258919) vergleicht hingegen DK ohne Hämatomentleerung versus beste medizinische Versorgung bei Patient*innen mit GCS 8–13. Das ist also die Gruppe von Patient*innen, die auch am besten von einer reinen Hämatomevakuation profitiert.

Im systematischen Review von Takeuchi et al.[109] wurden 9 Studien mit 226 Patient*innen inkludiert, hierbei 7 Studien mit DK inkl. Hämatomevakuation und 2 Studien mit reiner DK. Auch hier waren die Vergleichsgruppen sehr inhomogen, teilweise mit operativer Hämatomevakuation oder bester medizinischer Behandlung. Auch diese Autor*innen schlossen, dass DK mit Hämatomevakuation, vor allem bei Patient*innen mit ausgedehnten Hämatomen, möglicherweise eine sichere und mortalitätsmindernde Therapie sein kann.

Empfehlungen 7

Hämatomevakuation bei spontanen Intrazerebralen Blutungen	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Für spontane supratentorielle intrazerebrale Blutungen ist der Nutzen einer routinemäßigen neurochirurgischen Evakuation nicht klar bewiesen.	I, B
Eine Entleerung kann bei den nachfolgenden Subgruppen erwogen werden, vor allem bei Patient*innen im Alter < 70 Jahre	II, B
und mit einem initialen GCS von 9–12 vor allem bei klinischer Verschlechterung.	II, A
• Bei lobären Blutungen, die < 1 cm von der Oberfläche entfernt sind, kann eine Kraniotomie erwogen werden.	II, B
• Wenn die Blutungsentleerung mittels Kraniotomie indiziert wird, ist ein möglichst kurzes Intervall zur OP (< 8 Stunden) möglicherweise sinnvoll.	II, B
• Der klinische Nutzen der neuroendoskopischen oder stereotaktischen Blutungsaspiration mit/ohne Lyse ist derzeit unklar.	II, C
• Eine dekompressive Kraniektomie mit oder ohne Hämatomentleerung kann möglicherweise bei komatösen Patient*innen mit großen supratentoriellen Hämatomen, bei ausgeprägtem Midlineshift oder therapierefraktärem Hirndruck die Mortalität verringern.	III, C
Bei Patient*innen mit zerebellären Blutungen wird eine Evakuation in den folgenden Fällen empfohlen:	
Bei Patient*innen mit zerebellären Blutungen ohne Hirnstammbeteiligung wird eine neurochirurgische Intervention bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen der Hirnstammkompression und/oder okklusivem Hydrozephalus empfohlen.	III, A

Zerebelläre Blutungen: Rund 10 % aller intrazerebralen Blutungen betreffen das Kleinhirn.[110] Aufgrund des geringen Volumens der hinteren Schädelgrube und aufgrund der Lokalisation vitaler funktioneller Zentren im Hirnstamm sind zerebelläre Hämatome lebensbedrohende Pathologien. Sie enden trotz State-of-the-Art-Therapie in ca. 26 % der Fälle letal.[110] Mehrere nichtrandomisierte Studien bei Hämatomen > 3 cm Durchmesser, Hirnstammkompression und/oder okklusivem Hydrozephalus haben konsistent die Überlegenheit der subokzipitalen Dekompression mit Hämatomevakuation gegenüber bester konservativer Therapie gezeigt.[111–116] Daher ist die Durchführung eines RCT aus ethischen Gründen schwer zu rechtfertigen.

Der einzige RCT in diesem Bereich verglich daher lediglich verschiedene chirurgische Techniken, ohne signifikanten Vorteil im Outcome für minimalinvasive Zugänge, bei verringerter Komplikationsrate der minimalinvasiven Zugänge.[117]

Hackenberg et al. verglichen retrospektiv bei 85 Patient*innen das klinische Outcome nach dekompressiver subokzipitaler Kraniektomie vs. reiner Hämatomentleerung vs. externer Ventrikeldrainage vs. konservative Therapie.[116] Es zeigte sich eine klare Überlegenheit der operativen Therapie, mit nichtsignifikanten Vorteilen für die dekompressive subokzipitale Kraniektomie.

Damman et al. evaluierten ihre chirurgische Serie von 57 Patient*innen.[115] Der initiale klinische Zustand war ein signifikanter prognostischer Faktor des klinischen Outcomes (p = 0,0032 bzw. p = 0,0001). Ein GCS bei Aufnahme von ≥ 13 war ein prognostischer Faktor für ein günstiges Outcome (GOS > 3). Neuroradiologisch erwiesen sich Hirnstammkompression und enge hintere Schädelgrube als prädiktive Faktoren für ein schlechtes klinisches Outcome (GOS ≤ 3; p = 0,0113 bzw. p = 0,0167).

In der Serie von Papacocea et al. mit 34 eingeschlossenen Patient*innen wurden 50 % der Patient*innen operiert und 50 % konservativ therapiert.[118] Die Letalität war in der neurochirurgischen Gruppe niedriger (5,88 %) als in der konservativ behandelten Gruppe (17,64 %). Die Hauptkriterien für eine neurochirurgische Behandlung waren ein GCS ≤ 13 oder ein Blutungsdurchmesser von > 3 cm.

Kirollos et al untersuchten prospektiv 50 konsekutive Patient*innen, die nach einem festgelegten Protokoll, basierend auf dem Grad der Kompression des IV. Ventrikels, therapiert wurden.[114] Die Schlussfolgerungen der Autor*innen waren, dass im Fall einer vollständigen Kompression des IV. Ventrikels eine Entfernung des Blutgerinnsels auch bei wachen Patient*innen

sinnvoll sei, während große Hämatome (> 3 cm) bei durchgängigem IV. Ventrikel nicht zwingend evakuiert werden müssten.

Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Analyse bedient sich einer größeren Patient*innenkohorte (zusammengesetzt aus der deutschen Germanwide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-associated Intracerebral Hemorrhage-[RETRACE-]Kooperation, institutionellen Daten aus dem Universitätsklinikum Erlangen und dem Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage-[ERICH-]Register aus den USA), um chirurgisches und konservatives Management zu vergleichen.[119] Von insgesamt 578 Patient*innen wurden mittels Propensity Score Matching (einer statistischen Methode, mit der eine ausgeglichene Verteilung verschiedener Charakteristika zwischen den zu vergleichenden Gruppen erreicht wird) 152 chirurgisch mit 152 konservativ behandelten Patient*innen mit Kleinhirnblutung verglichen. Während die Autor*innen keine Assoziation zwischen Operation und gutem klinischem Outcome fanden (definiert als mRS 0–3), war bei den operierten Patient*innen eine geringere Mortalität zu verzeichnen (sowohl nach 3 Monaten absolute Risikoreduktion [ARR] 18,5 %; p = 0,005; als auch nach 12 Monaten ARR 17 %; p = 0,02). Eine weitere interessante Beobachtung aus dieser Analyse war, dass die Operation bei Blutungen mit einem Volumen unter 12–15 ml signifikant mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert war, während sie bei Blutungen über 15 ml mit einer signifikant reduzierten Mortalität korrelierte. Obwohl diese Analyse interessante Einblicke liefert und als Grundlage für die Planung weiterer Untersuchungen dienen kann, ist ihre Aussagekraft bezüglich klinischer Empfehlungen aufgrund des retrospektiven Designs sehr eingeschränkt (**Empfehlungen 7**).

1 Qureshi AI et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2001; 344 (19): 1450–60.
2 Labovitz DL et al. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. Neurology, 2005; 65(4): 518–22.
3 Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. Lancet, 2009; 373(9675): 1632–44.
4 van Asch CJ et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol, 2010; 9(2): 167–76.
5 Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. Lancet Neurol, 2007; 6(6): 487–93.
6 Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke, 1986; 17(6): 1078–83.
7 Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. Epidemiol Rev, 1995; 17(2): 361–81.
8 Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Semin Neurol, 2010; 30(5): 565–72.
9 Staykov D et al. Novel approaches to the treatment of intracerebral haemorrhage. Int J Stroke, 2010; 5(6): p. 457–65.
10 Chin, J.H. and N. Vora, The global burden of neurologic diseases. Neurology, 2014; 83(4): 349–51.
11 Broderick JP et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. Stroke, 1993; 24(7): 987–93.
12 Daverat P et al. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. Stroke, 1991; 22(1): 1–6.
13 Tuhrim S et al. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. Crit Care Med, 1995; 23(5): 950–4.
14 Davis SM et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology, 2006; 66(8):1175–81.
15 Steiner T et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. Neurosurgery, 2006; 59(4): 767–73; discussion 773–4.
16 Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR, Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. Stroke, 1998; 29(7): 1352–7.
17 Hemphill JC 3rd et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2015; 46(7): 2032–60.
18 Steiner T et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke, 2014.
19 Moon JS et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. Crit Care Med, 2008; 36(1): 172–5.
20 Tomaselli GF et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol, 2017; 70(24): 3042–3067.
21 Abdullah AR et al. Advance hospital notification by EMS in acute stroke is associated with shorter door-to-computed tomography time and increased likelihood of administration of tissue-plasminogen activator. Prehosp Emerg Care, 2008; 12(4): 426–31.
22 Rincon F et al. Impact of delayed transfer of critically ill stroke patients from the Emergency Department to the Neuro-ICU. Neurocrit Care, 2010; 13(1): 75–81.
23 Elmer J et al. Prolonged Emergency Department Length of Stay is not Associated with Worse Outcomes in Patients with Intracerebral Hemorrhage. Neurocrit Care, 2012; 17(3): 334–42.
24 Andrews CM et al. Emergency neurological life support: intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care, 2012; 17 Suppl 1: S37–46.
25 Parry-Jones AR et al. An intracerebral hemorrhage care bundle is associated with lower case-fatality. Ann Neurol, 2019; 86(4): 495–503
26 Chalela JA et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet, 2007; 369(9558): 293–8.
27 Brott T et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke, 1997; 28(1): 1–5.
28 Blacquiere D et al. Intracerebral Hematoma Morphologic Appearance on Noncontrast Computed Tomography Predicts Significant Hematoma Expansion. Stroke, 2015; 46(11): 3111–6.
29 Demchuk AM et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. Lancet Neurol, 2012; 11(4): 307–14.
30 Bekelis K et al. Computed tomography angiography: improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage. J Neurosurg, 2012; 117(4): 761–6.
31 Kamel H, Navi BB, Hemphill JC 3rd. A rule to identify patients who require magnetic resonance imaging after intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care, 2013; 18(1): 59–63.
32 Delgado Almandoz JE et al. Independent validation of the secondary intracerebral hemorrhage score with catheter angiography and findings of emergent hematoma evacuation. Neurosurgery, 2012. 70(1): 131–40; discussion 140.
33 Kamel H, Hemphill JC 3rd. Characteristics and sequelae of intracranial hypertension after intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care, 2012; 17(2): p. 172–6.
34 Sykora M et al. Association of intracranial pressure with outcome in comatose patients with intracerebral hemorrhage. J Neurol Sci, 2014; 342(1–2): 141–5.
35 Brain Trauma F et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. J Neurotrauma, 2007; 24 Suppl 1: S37–44.
36 Robba C et al. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. Lancet Neurol, 2021; 20(7): 548–558.
37 Diedler J et al. Optimal cerebral perfusion pressure in patients with intracerebral hemorrhage: an observational case series. Crit Care, 2014; 18(2): R51.
38 Steiner LA et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. Crit Care Med, 2002; 30(4): 733–8.
39 Kamel H et al. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Care Med, 2011; 39(3): 554–9.
40 Prabhakar H et al. Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. Cochrane Database Syst Rev, 2014(7): CD010026.
41 Wang X et al. Mannitol and Outcome in Intracerebral Hemorrhage: Propensity Score and Multivariable Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 2 Results. Stroke, 2015; 46(10): 2762–7.
42 Staykov D et al. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage: but does it influence functional outcome and mortality? Ther Hypothermia Temp Manag, 2011; 1(2): 105–6.
43 Anderson CS et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet Neurol, 2008; 7(5): 391–399.
44 Anderson CS, Chalmers J, Stapf, C. Blood-pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2013; 369(13): 1274–5.
45 Manning L et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. Lancet Neurol, 2014; 13(4): 364–73.
46 Chung PW et al. Association Between Hyperacute Stage Blood Pressure Variability and Outcome in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Stroke, 2018; 49(2): 348–354.
47 Saver JL et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. N Engl J Med, 2015; 372(6): 528–36.
48 Tanaka E et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. Stroke, 2014; 45(8): 2275–9.
49 Qureshi AI et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. N Engl J Med, 2016; 375(11): 1033–43.
50 Rabinstein AA, Optimal Blood Pressure After Intracerebral Hemorrhage: Still a Moving Target. Stroke, 2018; 49(2): 275–276.
51 de Havenon A et al. Increased Blood Pressure Variability Contributes to Worse Outcome After Intracerebral Hemorrhage: An Analysis of ATACH-2. Stroke, 2018; 49(8): 1981–1984
52 Qureshi AI et al. Outcomes of Intensive Systolic Blood Pressure Reduction in Patients With Intracerebral Hemorrhage and Excessively High Initial Systolic Blood Pressure: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol, 2020; 77(11): 1–11.
53 Moullaali TJ et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. Lancet Neurol, 2019; 18(9): 857–864.
54 Prabhakaran S et al. Acute brain infarcts after spontaneous intracerebral hemorrhage: a diffusion-weighted imaging study. Stroke, 2010; 41(1): 89–94.
55 Kidwell CSet al. Ischemic lesions, blood pressure dysregulation, and poor outcomes in intracerebral hemorrhage. Neurology, 2017. 88(8): 782–788.
56 Mayer SA, Rincon F, Treatment of intracerebral haemorrhage. Lancet Neurol, 2005; 4(10): 662–72.
57 Mayer SA et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2008; 358(20): 2127–37.
58 Sprigg N et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. Lancet, 2018; 391(10135): 2107–2115
59 He Jet al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, 1998; 280(22): 1930–5.
60 Baharoglu MI et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2016;

387(10038): 2605–2613.
61 Al-Shahi Salman R et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. Lancet Neurol, 2019; 18 (7) 643–652
62 Collaboration R. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. Lancet, 2019; 393(10191): 2613–2623.
63 Hylek EM et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. J Am Coll Cardiol, 2014; 63(20): 2141–2147.
64 Peetermans M et al. Idarucizumab for dabigatran overdose. Clin Toxicol (Phila), 2016; 54(8): 644–6.
65 Piccini JP et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. Eur Heart J, 2014; 35(28): 1873–80.
66 Majeed A et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation, 2013. 128(21): 2325–32.
67 Giugliano RP et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Am J Med, 2016; 129(8): 850–857 e2.
68 Kawabori M et al. Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018; 27(5): 1338–1342.
69 Pollack CV Jr. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med, 2017; 377(5): 431–441
70 Connolly SJ et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med, 2019; 380(14): 1326–1335.
71 Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med, 2016; 375(12): 1131–41.
72 Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J, 2018; 39(16): 1330–1393.
73 Frontera JA et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. Neurocrit Care, 2016; 24(1): 6–46.
74 Steiner T, Weitz JI, and Veltkamp R, Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. Stroke, 2017; 48(5): 1432–1437.
75 Kuramatsu JB et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. JAMA, 2015; 313(8): 824–36.
76 Biffi A et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. Ann Neurol, 2017; 82(5): 755–765.
77 Korompoki E et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. Neurology, 2017; 89(7): 687–696.
78 Pennlert J et al. Antithrombotic Treatment Following Intracerebral Hemorrhage in Patients With and Without Atrial Fibrillation. Stroke, 2015; 46(8): 2094–9.
79 Paciaroni M et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. J Thromb Haemost, 2011; 9(5): 893–8.
80 Kiphuth IC et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis, 2009; 27(2): 146–50.
81 Dennis M et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2013; 382(9891): 516–24.
82 Adams RE, Diringer MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. Neurology, 1998; 50(2): 519–23.
83 Staykov D et al. Intraventricular fibrinolysis for intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement. Neurocrit Care, 2011; 15(1): 194–209.
84 Hanley DF et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. Lancet, 2017; 389(10069): 603–611.
85 Huttner HB et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. Stroke, 2007; 38(1): 183–7.
86 Tung MY et al. A study on the efficacy of intraventricular urokinase in the treatment of intraventricular haemorrhage. Br J Neurosurg, 1998; 12(3): 234–9.
87 Staykov D et al. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. Stroke, 2009; 40(10): 3275–80.
88 Lozier AP et al. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. Neurosurgery, 2002; 51(1): p. 170–81; discussion 181–2.
89 Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J, Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. Neurocrit Care, 2006; 5(3): 193–6.
90 Staykov D et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. Ann Neurol, 2017; 81(1): 93–103.
91 O'Kelly CJ et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. Clinical article. J Neurosurg, 2009; 111(5): 1029–35.
92 Mendelow D et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet, 2005; 365: 387–397.
93 Mendelow D et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. Lancet, 2013; 382: 397–408.
94 Starke R, Komotar R, Conolly E. A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis of Early Surgery vs Initial Conservative Treatment in Patients With Spontaneous Lobar Intracerebral Hemorrhage. Neurosurg. 74: 11–12.
95 Gregson B. and a. et, Individual Patient Data Subgroup Meta-Analysis of Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. Stroke, 2012. 43: 1496–1504.
96 Prasad K, Mendelow D, Gregson B, Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage (Review). Cochrane Database Syst Rev., 2008; 4: p. CD000200.
97 Mendelow D. Surgical Craniotomy for Intracerebral Haemorrhage. Front Neurol Neurosci, 2016; 37: 148–154.
98 Zhou X et al. Minimally Invasive Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Stroke, 2012; 43: 2923–2930
99 Gregson B, Rowan E, Mendelow D, Letter to the Editor by Gregson et al Regarding Article, "Minimally Invasive Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". Stroke, 2013; 44: 45.
100 Ramanan M, Shankar A, Minimally invasive surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. J Clin Neurosci., 2013; 20: 1650–1658.
101 Ye Z et al. Comparison of neuroendoscopic surgery and craniotomy for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: A meta-analysis. Medicine, 2017; (96): 35.
102 Hanley DF. MISTIE II Trial: 365-day Results Demonstrate Improved Outcomes and Cost Benefit, in International Stroke Conference. 2013; Honolulu, Hawaii, USA.
103 Hanley DF et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. Lancet Neurol, 2016; 15(12): 1228–1237.
104 Hanley DF et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. Lancet, 2019; 393(10175): 1021–1032.
105 Awad IA et al. Surgical Performance Determines Functional Outcome Benefit in the Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE) Procedure. Neurosurgery, 2019; 84(6): 1157–1168
106 Moussa M, Khedr W. Decompressive craniectomy and expansive duraplasty with evacuation of hypertensive intracerebral hematoma, a randomized controlled trial. Neurosurg Rev, 2017; 40: 115–127.
107 Yao Z et al. Decompressive Craniectomy for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. World Neurosurgery, 2018; 110: 121–128.
108 Fung C et al. Decompressive Hemicraniectomy in Patients With Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. Stroke, 2012; 43: 3207–3211.
109 Takeuchi S et al. Decompressive hemicraniectomy for spontaneous intracerebral hemorrhage. Neurosurg Focus, 2013; 34: 1–6.
110 Arnone GD et al. Surgery for Cerebellar Hemorrhage: A National Surgical Quality Improvement Program Database Analysis of Patient Outcomes and Factors Associated with 30-Day Mortality and Prolonged Ventilation. World Neurosurgery, 2018; 106: 543–550.
111 Pian RD, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: A cooperative study on 205 cases. Neurological Research, 1984; 6(3): 145–151.
112 Firsching R, Huber M, Frowein R. Cerebellar haemorrhage: management and prognosis. Neurosurg Rev, 1991; 14: 191–194.
113 van Loon J et al. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage: a consecutive series of 49 cases and review of the literature. Acta Neurochir, 1993; 122: 187–193.
114 Kirollos RW et al. Management of Spontaneous Cerebellar Hematomas: A Prospective Treatment Protocol. Neurosurgery, 2001. 49(6): 1378–1387.
115 Dammann, P et al. Spontaneous cerebellar hemorrhage-experience with 57 surgically treated patients and review of the literature. Neurosurg Rev, 2011; 34(1): 77–86.
116 Hackenberg KAM et al. Does suboccipital decompression and evacuation of intraparenchymal hematoma improve neurological outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage? Clinical Neurology and Neurosurgery, 2017; 155: 22–29.
117 Tamaki T, Kitamura T, Node Y, Paramedian suboccipital mini-craniectomy for evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage. Neurol Med Chir, 2004(44): 578–582.
118 Papacocea A et al. Primary intracerebellar hematomas: surgical indications, prognosis. Chirurgia (Bucur), 2010. 105: 805–807.
119 Kuramatsu JB et al. Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage. Jama, 2019. 322(14): 1392–1403.

IMPRESSUM: Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, MSc, Präsident der ÖGN. **Medieninhaber und Verlag:** MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: +43/1/407 31 11-0. **Coverfoto:** Ralf Geithe - shutterstock.com. **Druck:** Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. **Hinweis:** Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Die Sponsoren für Druck und Versand haben keinerlei Einfluss auf die Inhalte des Supplementums.

Druck und Versand dieses Supplementums wurde ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung von:

Boehringer Ingelheim