

## Behandlungsstandard (SOP)

# Intrazerebrale Blutung (ICB)

## 1. Ziel und Zweck

Ziele dieses Standards sind (1) eine in der Zentralen Notaufnahme interdisziplinär zwischen der Klinik für Neurologie und der Klinik für Neurochirurgie abgestimmte Akutbehandlung eines Patienten mit einer spontanen intrazerebralen Blutung, (2) eine rasche Verlegung des Patienten auf die für die Weiterbehandlung geeignete Station (neurochirurgische Intensivstation, neurologische Intermediate Care oder Stroke Unit) und (3) eine stations- und klinikübergreifende einheitliche Behandlung in der stationären Akutphase, die eine Behandlungskontinuität auch bei Verlegung des Patienten zwischen verschiedenen Stationen und Kliniken des UKMD gewährleistet.

## 2. Geltungsbereich

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

## 3. Verantwortlichkeit

Ärzte und Ärztinnen der Klinik für Neurologie und der Klinik für Neurochirurgie

## 4. Abkürzungen

DOAK	direktes orales Antikoagulanz
FFP	Fresh Frozen Plasma
ICB	intrazerebrale Blutung
INR	International Normalized Ratio
PPSB	Prothrombin-Komplex-Konzentrat
SOP	Standard Operating Procedure
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
VKA	Vitamin K-Antagonisten
ZNA	Zentrale Notaufnahme

## 5. Hintergrund

### 5.1 Behandlungsziele

Primäres Ziel in der Akutbehandlung einer noch nicht über lokale Raumforderungszeichen hinausgehenden ICB ist die Verhinderung einer frühen Rezidivblutung bzw. Progredienz des intrazerebralen Blutvolumens, die bei etwa 30 % der Patienten innerhalb der ersten 6 Std. und weiteren 10 % bis 24 Std. nach Eintritt der Blutung beobachtet wird. Ein in der CT-Angiographie nachgewiesenes Kontrastmittelextravasat (Spot-Sign) innerhalb der ICB ist Prädiktor für eine derartige frühe Rezidivblutung/Größenprogredienz. Antihypertensive und hämostatische medikamentöse Therapien erscheinen in dieser Situation als naheliegende Behandlungsoptionen.

Droht durch eine primär bereits große ICB, durch eine Rezidivblutung bzw. sekundäre Größenprogredienz der ICB oder durch ein sich entwickelndes Perifokalödem eine zusätzliche Schädigung von Hirnparenchym, welches durch die Blutung selbst nicht tangiert wird (z.B. durch Kompression, Herniation oder Liquorzirkulationsstörung), kann dies i.d.R. nur durch eine über o.g. Therapieansatz hinausgehende neurochirurgische Intervention in Form einer ICB-Ausräumung, Dekompressionskraniektomie und/oder externen Ventrikeldrainage verhindert werden.

Mit zunehmendem Alter weisen ICB-Patienten oft kardiale, zerebrale und/oder periphere arteriosklerotische Begleiterkrankungen auf oder ist die ICB selbst eine akute Komplikation einer zerebralen Arteriosklerose. Nach einer ICB müssen Ausmaß und Zeitpunkt des (Wieder-)beginns einer anti-thrombotischen (Sekundär-)Prävention dieser Begleiterkrankungen mit deren Risiko eine Rezidivblutung zu provozieren abgewogen werden.

## 5.2 Blutdrucksenkung

Post-hoc- und Metaanalyse der dazu vorliegenden randomisierten Studien zeigten, dass eine intensive Blutdrucksenkung ( $\leq 140$  mmHg systolisch) mit weniger Rezidivblutungen/geringerer Größenprogredienz der ICB sowie mit einem besseren funktionellen Outcome assoziiert ist, wenn diese Blutdrucksenkung innerhalb von 2 Std. nach ICB-Eintritt begonnen wurde.

Bei ICB-Patienten wird daher eine Blutdrucksenkung auf  $\leq 140$  mmHg (und  $\geq 110$  mmHg), **nicht jedoch um mehr als 90 mmHg unter den Ausgangswert** innerhalb von **2 Std. nach ICB-Eintritt** empfohlen.

## 5.3 Hämostatische Maßnahmen

### *Patienten ohne vorbestehende Antikoagulation*

Bei Patienten ohne Einnahme von Antikoagulanzen zum Zeitpunkt der ICB konnte durch Gabe des aktivierten Blutgerinnungsfaktors VII kein positiver Einfluss auf den klinischen Outcome oder die Rezidivblutungsrate/ICB-Progredienz nachgewiesen werden. Gleiches galt für die Gabe von Thrombozytenkonzentrat im Fall einer Vormedikation mit TAH. Da beide Therapien zudem mit thrombembolischen Komplikationen assoziiert waren, stellen sie keine Behandlungsoptionen dar. Zwar konnte auch für das Antifibrinolytikum Tranexamsäure kein Outcome-Effekt gezeigt werden, seine Gabe reduzierte jedoch die Nachblutungsrate/ICB-Progredienz in den ersten 24 Std. nach ICB-Eintritt sowie die frühe Mortalität, ohne dass behandlungsassoziierten Nebenwirkungen auftraten.

Die Gabe von **Tranexamsäure innerhalb von 8 Std. nach ICB-Eintritt** kann daher bei nicht antikoagulierten Patienten erwogen werden.

### *Patienten mit vorbestehender VKA-Antikoagulation*

PPSB normalisierte ( $INR \leq 1,2$ ) bei Patienten mit einer ICB unter VKA-Antikoagulation ( $INR > 2$ ) den INR schneller und reduzierte das Auftreten einer Rezidivblutung/ICB-Progredienz innerhalb von 3 und 24 Std. nach Applikation signifikant häufiger als FFP. In Bezug auf die Mortalität war der Unterschied nicht signifikant, was a. e. auf das nur kleine Kollektiv zurückzuführen ist.

Bei Patienten mit einer VKA-assoziierten ICB und einem  $INR > 1,2$  wird daher empfohlen, (1) die **VKA-Gabe sofort zu beenden**, (2) eine **Antagonisierung mit Vitamin K** vorzunehmen und (3) die **INR mit intravenöser PPSB-Gabe zu normalisieren**.

*Patienten mit vorbestehender Dabigatran-Antikoagulation*

Die antikoagulatorische Wirkung des DOAK Dabigatran (Pradaxa®) kann durch dessen spezifisches Antidot Idarucizumab (Praxbind®) rasch aufgehoben werden. Das Antidot, welches für derartige Notfallindikationen zugelassen ist, besitzt dabei keinen darüberhinausgehenden prothrombotischen Effekt.

Bei Patienten mit einer ICB unter Dabigatran kann daher die **Gabe von Idarucizumab** erwogen werden.

*Patienten mit vorbestehender Apixaban-, Rivaroxaban- oder Edoxaban-Antikoagulation*

Durch Applikation des rekombinanten Faktor X Andexanet alpha (Ondexxya®) konnte die Anti-Faktor Xa-Aktivität der DOAK Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®) bei Patienten mit einer ICB rasch reduziert werden, sodass Andexanet alpha seit 2019 in Europa mit Einschränkung als Antidot dieser beiden DOAK zugelassen ist. Für Edoxaban (Lixiana®) lagen zu diesem Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor, weshalb die Andexanet-alpha-Zulassung dieses DOAK nicht einschließt.

In einer 2024 publizierten Studie war die Faktor Xa-Aktivität der drei DOAK Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban ein und zwei Stunden nach Gabe von Andexanet alpha niedriger als nach einem „usual standard of care“ (oft PPSB). Unter Andexanet alpha kam es seltener zu einer sekundären Hämatomausdehnung, allerdings traten etwa doppelt so häufig (10,3 %) thrombotische Ereignisse auf, was insbesondere zerebrale Ischämien betraf (6,5 % vs. 1,5 %).

Diese Ergebnisse haben bisher noch nicht zu einer Erweiterung der Zulassung und/oder Anpassung der Leitlinien geführt. Laut letzteren kann bei Patienten mit einer ICB unter Apixaban bzw. Rivaroxaban in Abhängigkeit von deren Dosis und letzten Einnahmezeitpunkts die Gabe von Andexanet alpha als Alternative zu PPSB erwogen werden. Allerdings lassen die 2024 publizierten Daten es gerechtfertigt erscheinen, auch bei Patienten mit einer ICB unter Edoxaban Andexanet alpha als Antidot alternativ zu einem „usual standard of care“ in Erwägung zu ziehen.

**5.4 Neurochirurgische Interventionen**

*Supratentorielle ICB*

Die generelle Hämatomevakuierung einer supratentoriellen ICB zusätzlich zur Standardtherapie war nicht mit einem Vorteil für den Patienten assoziiert. Die Hämatomausräumung einer lobären ICB ohne Ventrikeleinbruch kann aber erwogen werden, wenn es zu einer sekundären klinischen Verschlechterung eines zuvor nur leicht bis mäßig schwer betroffenen Patienten (Glasgow Coma Scale 10 – 13) kommt. Auch ein erhöhter intrakranieller Druck von 19 bis 20 mmHg kann als kritischer Schwellenwert für die Einleitung therapeutischer Maßnahmen im individuellen Fall angenommen werden, da der klinisch funktionelle Outcome mit der Ausprägung und Dauer einer intrakraniellen Druckerhöhung korreliert. Der Nutzen einer Dekompressionstrepanation ohne Hämatomausräumung (vergleichbar zur Hemikraniektomie beim raumfordernden Hirninfarkt) ist unklar und wird nicht empfohlen.

Bei klinischen oder neuroradiologischen Zeichen einer Liquorzirkulationsstörung (Hydrozephalus/Dilatation des kontralateral zur ICB gelegenen Temporalhorns im seriellen Schnittbildverlauf) kann die Anlage einer externen Ventrikeldrainage erwogen werden. Liegt in dieser Situation auch ein

Bluteinbruch ins Ventrikelsystem mit Verlegung des 3. und/oder 4. Ventrikels vor, kann zusätzlich eine intrathekale Thrombolyse mit Alteplase erwogen werden.

#### *Infratentorielle ICB*

Durch die Hämatomevakuierung einer zerebellären ICB konnte der funktionelle Outcome nicht verbessert werden, allerdings reduzierte die Evakuierung einer großen ICB ( $\geq 15$  ml [einem Durchmesser  $\geq 2,5$ -3 cm entsprechend]) die Mortalität.

Bei Patienten mit einer großen zerebellären ICB und/oder einer klinischen Verschlechterung kann daher eine Hämatomevakuierung erwogen werden. Bei radiologischen und klinischen Zeichen einer Hirnstammkompression erscheint eine damit einhergehende subokzipitale Dekompressionskraniektomie prinzipiell sinnvoll und mortalitätssenkend, Studien liegen hierzu nicht vor.

### **5.5 Prävention von Komplikationen/Behandlung von Begleiterkrankungen**

#### *Thromboseprophylaxe*

Das Risiko einer Thrombose bei einem ICB-Patienten, der immobilisiert ist oder eine Beinparese hat, ist hoch, sodass eine TVT-Prophylaxe empfohlen wird. Diese sollte mittels intermittierender pneumatischer Kompression erfolgen. Alternativ kann die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem/unfraktioniertem Heparin oder Heparinoiden zu Beginn oder in Fortführung einer intermittierenden pneumatischen Kompression durchgeführt werden.

#### *Epileptische Anfälle*

Bei ICB-Patienten wird eine antikonvulsive Primärprophylaxe nicht empfohlen. Nach einem epileptischen Frühanfall (Auftreten  $\leq 7$  Tage nach ICB) sollte eine medikamentöse antikonvulsive Prophylaxe für 4 Wochen erfolgen. Nach Auftreten eines unprovokierten epileptischen Anfalls (Späthanfall  $> 7$  Tage nach ICB-Eintritt) sollte aufgrund des hohen Rezidivrisikos von 70 % eine dauerhafte medikamentöse antikonvulsive Therapie eingeleitet werden.

#### *Antithrombotische Sekundärprophylaxe*

Die Wiederaufnahme einer Antikoagulation wegen Vorhofflimmerns nach einer erlittenen ICB unter vorbestehender Antikoagulation war anhand einer Metaanalyse dreier Registerstudien nach einem Jahr mit einer geringeren Mortalität, weniger ischämischen Schlaganfällen und einem besseren klinisch-funktionellen Outcome assoziiert, ohne dass es zu einer höheren Rate an Rezidiv-ICB gekommen war. Die Wiederaufnahme einer indizierten Antikoagulation nach ICB wird daher empfohlen, sofern der Blutdruck im normotensiven Bereich liegt. Deren Beginn sollte nicht vor 4 – 8 Wochen nach Eintritt der ICB erfolgen. Liegen ein hohes ICB-Rezidivrisiko oder eine Kontraindikation für eine erneute Antikoagulation vor, z.B. in Form einer zerebralen Amyloidangiopathie, kann die Implantation eines Vorhofohr-Okkluders erwogen werden.

Zur Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer Antikoagulation bei Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz als Indikation der Antikoagulation liegt keine randomisierte Studie vor. Das Ergebnis einer entsprechenden Subgruppenanalyse eines Beobachtungsregisters antikoagulierter ICB-Patienten legt nahe, dass die Antikoagulation routinemäßig nicht vor 14 Tage nach ICB-Eintritt bzw. bei hohem thrombembolischen Risiko (mechanischer Mitralklappenersatz, begleitendes Vorhofflimmern) nicht vor 6 Tagen nach ICB-Eintritt wieder begonnen werden

sollte. Bei früherem Beginn traten jeweils signifikant mehr Rezidiv-ICB auf als zerebrale Ischämien verhindert wurden.

## 6. Durchführung

### 6.1 Vor Notfallbehandlung in der ZNA/im Schockraum

Die Vorstellung eines Patienten mit einer ICB erfolgt i.d.R. unter dem klinischen Bild eines Schlaganfalls. Bis zur Durchführung des CT (mit sich unmittelbar daran anschließender CT-Angiographie) und der dadurch erfolgenden Diagnose der Blutungsätiologie unterscheiden sich die eingeleiteten und durchgeführten Maßnahmen daher nicht von denen bei einer zerebralen Ischämie:

Durchführung der Notfallbehandlung des hämorrhagischen Schlaganfalls
<b>Vor Notfallbehandlung in ZNA/Schockraum</b>
Anamnese/klinische Untersuchung mit Dokumentation im elektronischen Krankenblatt <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) des (wahrscheinlichen) Zeitpunkts des Symptombeginns</li> <li>(2) des neurologischen Status mit NIHSS-Score</li> <li>(3) der gerinnungsrelevanten Vormedikation, unter der die Symptomatik auftrat</li> <li>(4) von zerebrovaskulären Vorereignissen</li> </ul>
Monitor-Überwachung mit <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Blutdruck (Zielblutdruck <math>\leq 180/105</math> mmHg; <u>nach ICB-Diagnose</u>: <math>\leq 140</math> mmHg und <math>\geq 110</math> mmHg syst.)</li> <li>(2) EKG (Vorhofflimmern? <math>\rightarrow</math> VKA-/DOAK-Vormedikation?)</li> <li>(3) Sauerstoffsättigung (Sättigungsziel <math>\geq 95\%</math>)</li> </ul>
Notfall-Blutlabor mit <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Gerinnungsparametern (Thrombozyten, INR [ggf. KoaguCheck], PTT, HK und ggf. TZ bei möglicher Dabigatran- (Pradaxa®-)Einnahme bzw. ggf. Anti-Faktor Xa-Aktivität bei möglicher Apixaban- (Eliquis®-), Rivaroxaban- (Xarelto®-) oder Edoxaban- (Lixiana®-)Einnahme)</li> <li>(2) Glukose (Ziel <math>&gt; 2,7</math> und <math>&lt; 22,2</math> mmol/l)</li> </ul>
Natives CT mit <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Verifizierung einer ICB</li> <li>(2) Ausmaß einer über lokale Veränderungen hinausgehenden Raumforderung</li> </ul>
CT-Angiographie mit <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Verifizierung einer Blutungsquelle (ibs. Aneurysma, arteriovenöse Malformation)</li> <li>(2) Nachweis eines Spot-Sign</li> </ul>

### 6.2 Notfallbehandlung in der ZNA/im Schockraum

Durchführung der Notfallbehandlung des hämorrhagischen Schlaganfalls
<b>Notfallbehandlung in ZNA/Schockraum</b>
<b>Blutdrucksenkung (alle Patienten)</b>
Ziel: $\leq 140$ mmHg systolisch, nicht $< 120$ mmHg, nicht $> 90$ mmHg vom Ausgangswert <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Wahl Urapidil (Ebrantil) via iv-Perfusor (5 10 ml-Amp. á 50 mg unverdünnt = 5 mg/ml)                          iv-Bolus 10 mg [2 ml], Wirkeintritt nach 5-10 min, <u>dann</u>                          15 mg/h [3 ml/h], weiter nach Wirkung (10-30 mg/h [2-6 ml/h])</li> <li>2. Wahl Clonidin via iv-Perfusor (3 Amp. á 0,15 mg in 45 ml NaCl = 0,01 mg/ml)                          iv-Bolus 0,15 mg (1 Amp.) in 10 ml NaCl über 10 min, Wirkung nach 15-20 min, <u>dann</u>                          0,03 mg/h [3 ml/h], weiter nach Wirkung (0,01-0,05 mg/h [1-5 ml/h])</li> </ul>

Durchführung der Notfallbehandlung des hämorrhagischen Schlaganfalls															
Notfallbehandlung in ZNA/Schockraum															
Antagonisierung einer VKA- (Falithrom-/Marcumar-)Vormedikation															
Indikation:	INR > 1,2														
Durchführung:	VKA stoppen Vitamin K 2 x 5 mg langsam i.v. [oder p.o.] PPSB 50 IE/kg Körpergewicht als i.v.-Kurzinfusion über 15 min														
Antagonisierung einer Dabigatran- (Pradaxa-)Vormedikation mit Idarucizumab (Praxbind)															
Indikation:	Letzte Einnahme seit ≤ 48 Std. oder nicht bekannt														
Dosierung:	2 aufeinanderfolgende Injektionen/Kurzinfusionen über 10 min von Idarucizumab 2,5 g/50 ml														
Antagonisierung einer Apixaban- (Eliquis-)Vormedikation															
<b>PPSB</b>															
Indikation:	Unmittelbare neurochirurgische Intervention Nicht unmittelbar neurochirurgisch interventionsbedürftige ICB <u>ohne</u> Spot Sign														
Dosierung:	PPSB 50 IE/kg Körpergewicht als i.v.-Kurzinfusion über 15 min														
<b>Andexanet-alpha (Ondexxya)</b>															
Indikation:	Nicht unmittelbar neurochirurgisch interventionsbedürftige ICB <u>mit</u> Spot-Sign														
Dosierung:	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #cccccc;">Menge der letzten Apixaban-Dosis</th> <th colspan="2" style="background-color: #cccccc;">Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #cccccc;">&lt; 8 Std./unbekannt</th> <th style="background-color: #cccccc;">≥ 8 Std.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">≤ 5 mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Niedrige A.-alpha-Dosierung</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">&gt; 5 mg/unbekannt</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Hohe A.-alpha-Dosierung</td> </tr> </tbody> </table>			Menge der letzten Apixaban-Dosis	Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe		< 8 Std./unbekannt	≥ 8 Std.	≤ 5 mg	Niedrige A.-alpha-Dosierung		> 5 mg/unbekannt	Hohe A.-alpha-Dosierung		
Menge der letzten Apixaban-Dosis	Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe														
	< 8 Std./unbekannt	≥ 8 Std.													
≤ 5 mg	Niedrige A.-alpha-Dosierung														
> 5 mg/unbekannt	Hohe A.-alpha-Dosierung														
Applikation:	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #cccccc;"></th> <th style="background-color: #cccccc;">Initiale i.v.-Bolusgabe</th> <th style="background-color: #cccccc;">i.v.-Dauerinfusion</th> <th style="background-color: #cccccc;">200 mg- Fl.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #cccccc;"><b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b></td> <td>400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]</td> <td>480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;"><b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b></td> <td>800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]</td> <td>960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> </tbody> </table>				Initiale i.v.-Bolusgabe	i.v.-Dauerinfusion	200 mg- Fl.	<b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b>	400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]	480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]	5	<b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b>	800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]	960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]	9
	Initiale i.v.-Bolusgabe	i.v.-Dauerinfusion	200 mg- Fl.												
<b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b>	400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]	480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]	5												
<b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b>	800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]	960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]	9												
Antagonisierung einer Rivaroxaban- (Xarelto-)Vormedikation															
<b>PPSB</b>															
Indikation:	Unmittelbare neurochirurgische Intervention Nicht unmittelbar neurochirurgisch interventionsbedürftige ICB <u>ohne</u> Spot Sign														
Dosierung:	PPSB 50 IE/kg Körpergewicht als i.v.-Kurzinfusion über 15 min														
<b>Andexanet-alpha (Ondexxya)</b>															
Indikation:	Nicht unmittelbar neurochirurgisch interventionsbedürftige ICB <u>mit</u> Spot-Sign														
Dosierung:	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #cccccc;">Menge der letzten Rivaroxaban-Dosis</th> <th colspan="2" style="background-color: #cccccc;">Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #cccccc;">&lt; 8 Std./unbekannt</th> <th style="background-color: #cccccc;">≥ 8 Std.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">≤ 10 mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Niedrige A.-alpha-Dosierung</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">&gt; 10 mg/unbekannt</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Hohe A.-alpha-Dosierung</td> </tr> </tbody> </table>			Menge der letzten Rivaroxaban-Dosis	Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe		< 8 Std./unbekannt	≥ 8 Std.	≤ 10 mg	Niedrige A.-alpha-Dosierung		> 10 mg/unbekannt	Hohe A.-alpha-Dosierung		
Menge der letzten Rivaroxaban-Dosis	Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe														
	< 8 Std./unbekannt	≥ 8 Std.													
≤ 10 mg	Niedrige A.-alpha-Dosierung														
> 10 mg/unbekannt	Hohe A.-alpha-Dosierung														
Applikation:	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #cccccc;"></th> <th style="background-color: #cccccc;">Initiale i.v.-Bolusgabe</th> <th style="background-color: #cccccc;">i.v.-Dauerinfusion</th> <th style="background-color: #cccccc;">200 mg- Fl.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #cccccc;"><b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b></td> <td>400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]</td> <td>480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;"><b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b></td> <td>800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]</td> <td>960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> </tbody> </table>				Initiale i.v.-Bolusgabe	i.v.-Dauerinfusion	200 mg- Fl.	<b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b>	400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]	480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]	5	<b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b>	800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]	960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]	9
	Initiale i.v.-Bolusgabe	i.v.-Dauerinfusion	200 mg- Fl.												
<b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b>	400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]	480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]	5												
<b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b>	800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]	960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]	9												

Durchführung der Notfallbehandlung des hämorrhagischen Schlaganfalls															
Notfallbehandlung in ZNA/Schockraum															
Antagonisierung einer Edoxaban- (Lixiana-)Vormedikation															
<b>PPSB</b>															
Indikation:	Unmittelbare neurochirurgische Intervention Nicht unmittelbar neurochirurgisch interventionsbedürftige ICB <u>ohne</u> Spot Sign														
Dosierung:	PPSB 50 IE/kg Körpergewicht als i.v.-Kurzinfusion über 15 min														
<b>Andexanet-alpha (Ondexxya)</b>															
Indikation:	Nicht unmittelbar neurochirurgisch interventionsbedürftige ICB <u>mit</u> Spot-Sign														
Dosierung:	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Menge der letzten Edoxaban-Dosis</th> <th colspan="2">Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe</th> </tr> <tr> <th>&lt; 8 Std./unbekannt</th> <th>≥ 8 Std.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 mg</td> <td>Niedrige A.-alpha-Dosierung</td> <td rowspan="2">Niedrige A.-alpha-Dosierung</td> </tr> <tr> <td>&gt; 30 mg/unbekannt</td> <td>Hohe A.-alpha-Dosierung</td> </tr> </tbody> </table>			Menge der letzten Edoxaban-Dosis	Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe		< 8 Std./unbekannt	≥ 8 Std.	30 mg	Niedrige A.-alpha-Dosierung	Niedrige A.-alpha-Dosierung	> 30 mg/unbekannt	Hohe A.-alpha-Dosierung		
Menge der letzten Edoxaban-Dosis	Zeitpunkt der letzten Apixaban-Dosis vor A. alpha-Gabe														
	< 8 Std./unbekannt	≥ 8 Std.													
30 mg	Niedrige A.-alpha-Dosierung	Niedrige A.-alpha-Dosierung													
> 30 mg/unbekannt	Hohe A.-alpha-Dosierung														
Applikation:	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Initiale i.v.-Bolusgabe</th> <th>i.v.-Dauerinfusion</th> <th>200 mg- Fl.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b></td> <td>400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]</td> <td>480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b></td> <td>800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]</td> <td>960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>				Initiale i.v.-Bolusgabe	i.v.-Dauerinfusion	200 mg- Fl.	<b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b>	400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]	480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]	5	<b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b>	800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]	960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]	9
	Initiale i.v.-Bolusgabe	i.v.-Dauerinfusion	200 mg- Fl.												
<b>Niedr. A.-alpha-Dosierung</b>	400 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 15 min]	480 mg als Infusion mit 4 mg/min [Laufzeit 120 min]	5												
<b>Hohe A.-alpha-Dosierung</b>	800 mg als Infusion mit 30 mg/min [Laufzeit 30 min]	960 mg als Infusion mit 8 mg/min [Laufzeit 120 min]	9												

### 6.3 Stationäre Weiterversorgung, Verlaufsdagnostik und neurochirurgische Intervention

#### 6.3.1 Stationäre Weiterversorgung

Die stationäre Weiterversorgung nach der ZNA-Behandlung wird zwischen zuständigem Neurologen und Neurochirurgen konsentiert, die nachfolgende Zuordnung kann als Orientierung dienen.

##### Neurochirurgische Intensivstation

- Intubierte/beatmete und intubations-/beatmungspflichtige Patienten
- Patienten mit unmittelbarer neurochirurgischer Intervention
- Patienten mit ICB unter Antikoagulation

##### Neurochirurgische Intensivstation oder Stroke Unit

- Patienten mit ICB ohne effektive antikoagulatorische Vormedikation (ohne unmittelbare neurochirurgische Intervention, nicht beatmet/intubiert, nicht beatmungs-/intubationspflichtig)

#### 6.3.2 Diagnostik im Verlauf

1. CT-Kontrolle 6 Std. nach ICB-Eintritt
2. CT-Kontrolle 24 Std. nach ICB Eintritt

#### 6.3.3 Neurochirurgische Intervention

Nach neurochirurgischer Indikation entsprechend den Behandlungsroutinen in der Klinik für Neurochirurgie.

## 6.4 Prävention von Komplikationen/Weiterbehandlung von Begleiterkrankungen

### 6.4.1 Thromboseprophylaxe

Bei allen immobilen/immobilisierten ICB-Patienten und bei ICB-Patienten mit einer Beinparese besteht die Indikation zur Thromboseprophylaxe. Diese erfolgt durch eine intermittierende pneumatische Kompression oder die Gabe von Heparin, niedermolekularem Heparin oder Heparinoiden.

Dosierung niedermolekularer Heparine und von Heparin

- Enoxaparin (Clexane®) s.c. 1 x 40 mg/Tag abends
- Tinzaparin (Innohep®) s.c. 1 x 4500 IE/Tag abends
- Heparin s.c. 2 x 7500 IE/Tag

### 6.4.2 Epileptische Anfälle

*Epileptischen Frühanfall ( $\leq 7$  Tage nach ICB-Eintritt)*

- Levetiracetam (Keppra®) 2 x 750 mg bis 2 x 1500 mg/Tag für 4 Wochen

*Epileptischer Spätanfall ( $> 7$  Tage nach ICB-Eintritt)*

- Levetiracetam (Keppra®) 2 x 750 mg bis 2 x 1500 mg/Tag dauerhaft

### 6.4.3 Antithrombotische Sekundärprophylaxe

*Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern*

Kein anderer Risikofaktor für Rezidiv-Blutung als ICB selbst

- Normotensive Blutdruckeinstellung
- Antikoagulation nicht vor 4 – 8 Wochen nach ICB
- Wahl des Antikoagulanz entsprechend Empfehlung *UKMD Stroke-Unit-Manual*

Hohes Risiko für Rezidiv-Blutung und/oder Kontraindikation für Antikoagulation

- Vorhofohr-Okkluder als Alternative prüfen

*Antikoagulation aufgrund eines mechanischen Herzklappenersatzes*

Mäßiges thrombembolisches Risiko (z.B. Aortenklappenersatz)

- Antikoagulation nicht vor 14 Tage nach ICB

Hohes thrombembolisches Risiko (z.B. Mitralklappenersatz, zusätzlich Vorhofflimmern)

- Antikoagulation nicht vor 6 Tagen nach ICB

## 7. Mitgeltende Unterlagen

SOP *Interner Leitfadens zur Anwendung von niedermolekularen Heparinen und Heparinanaloga* des UKMD.

*Stroke-Unit-Manual* der Klinik für Neurologie des UKMD

## 8. Referenzen

Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2355-65.

Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, 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):2605-13.



- Buletko AB, Thacker T, Cho SM, Mathew J, Thompson NR, Organeck N, et al. Cerebral ischemia and deterioration with lower blood pressure target in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2018;91(11):e1058-e66.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-35.
- Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, Demchuk AM, Członkowska A, Lindgren AG, ANNEXA-I Investigators. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1745-1755.
- Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprugel MI, Endres M, Haeusler KG, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;83(1):186-96.
- Huttner H. et al., Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie, 2018 in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 30.06.2021)
- Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, Del Giudice A, Lip GYH, Kuramatsu JB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology*. 2017;89(7):687-96.
- Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, Sprugel MI, Hagen M, Roeder SS, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1709-23.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2127-37.
- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397-408.
- Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmers J, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet neurology*. 2019;18(9):857-64.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41.
- Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1033-43.
- Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391(10135):2107-15.
- Sprugel MI, Huttner HB, Gerner ST. Therapie der intrazerebralen und subarachnoidalen Blutung. *Nervenheilkunde*. 2020;39:663-9.
- Sprugel MI, Sembill JA, Kuramatsu JB, Gerner ST, Hagen M, Roeder SS, et al. Heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(7):783-91.
- Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2014;9(7):840-55