

## Neue ESO/EANS-Leitlinien Management der intrazerebralen Blutung (ICB) – Prof. Dr. Thorsten Steiner im Interview

**Auf dem ESOC in Helsinki wurden die neuen ESO/EANS-Leitlinien zum Management der intrazerebralen Blutung vorgestellt. Rund 3,4 Millionen Menschen weltweit sind jährlich von einer ICB betroffen. Hirnblutungen führen zu 2,8 Millionen Todesfällen. Seitdem 2014 die letzte Leitlinie der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) zur Behandlung spontaner ICBs veröffentlicht wurde, hat sich die Evidenzlage durch zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und hochwertige Beobachtungsstudien erheblich erweitert. Eine Aktualisierung der Leitlinien war dringend erforderlich. Prof. Dr. Thorsten Steiner, Frankfurt (Main), hat federführend daran mitgearbeitet.**

**Nach Einschätzung der DGNI sind die neuen ESO/EANS-Leitlinien zur Intrazerebralen Blutung eine „sehr gelungene Bündelung der aktuellsten Evidenz zu einem Thema, das für uns NeuroIntensivmediziner extrem wichtig ist“. Was ist der Hintergrund, dass eine Aktualisierung der Leitlinien dringend erforderlich wurde?**

Prof. Steiner: Zunächst einmal freue ich mich über Ihre Einschätzung. Eine neue Leitlinie war aus folgenden Gründen erforderlich:

1. Die letzte Leitlinie der ESO zu intrazerebralen Blutungen (ICB) wurde 2014 veröffentlicht.
2. In den Jahren danach wurden vergleichsweise wenige große randomisierte Studien (RCTs) durchgeführt.
3. Diese Studien zeigten zwar einen Einfluss auf Surrogatparameter, wie z.B. die Reduktion des Hämatom-Wachstums. Die Interventionen hatten aber keinen positiven Einfluss auf das klinisch-funktionelle Ergebnis (Outcome).
4. Erst in den vergangenen zwei Jahren sind große RCTs veröffentlicht worden, die einen Benefit einer Intervention zeigten, wie (INTERACT-4 (Blutdruck), INTERACT-3 (Care Bundle), ENRICH (minimal invasive Neurochirurgie), ANEXA-I (Andexanet Alfa), SWITCH (dekompressive Hemikraniektomie).

Die erste der europäischen Leitlinien zum Management intrazerebraler Blutungen stammt aus dem Jahr 2006.[1] Sie erfolgte noch unter der Ägide der European Stroke Initiative (EUSI), dem Vorläufer der ESO, und war vor allem vom Konzept der Hämatomexpansion und der hämostatischen Therapie geprägt.

Die erste ICB-Leitlinie der europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) wurde 2014 im International Journal of Stroke (IJS) veröffentlicht.[2] Diese Leitlinie bezog sich auf Studien zur hämostatischen Therapie (FAST und Phase 2b), die neurochirurgischen Interventionen zur Hämatom-Evakuierung (STICH 1 und 2), und den ersten großen RCT zur Blutdruck-Senkung (INTERACT-2-Studie). Zusammengefasst zeigten diese Studien zwar einen positiven Effekt der Interventionen auf die Reduktion des Hämatom-Wachstums. Es fand sich aber kein Effekt auf das funktionelle Outcome.

Darüber hinaus war die ESO-Leitlinie von 2014 die erste Leitlinie, die nach dem GRADE-System entwickelt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde dieses Verfahren nur sehr begrenzt angewendet. Heute ist diese Bewertungsmethode von Studien in vielen Leitlinien sichtbar. Das hatte 2014 den Vorteil einer erstmaligen, vollständigen und systematischen Identifikation und Bewertung der

vorliegenden Evidenz zur ICB. Und daraus ergab sich die Erkenntnis, dass diese Evidenz ziemlich eingeschränkt war. Somit konnten wir in vielen Bereichen nur sehr schwache oder keine eindeutigen Empfehlungen geben. In den Jahren nach 2014 wurden nur wenige RCTs durchgeführt, vornehmlich im Bereich der Blutdruck-Therapie, wie beispielsweise INTERACT-2, ATACH-2 oder ADAPT-ICH, der Sekundärprävention, wie beispielsweise RESTART.

Vor diesem Hintergrund begannen wir vor ca. 4 Jahren mit der Konzeption einer neuen ESO-Leitlinie. Ursprünglich sollte diese bei der ESOC 2024 in Basel vorgestellt werden. Aber im Frühjahr 2024 zeichnete sich ab, dass 2024 und 2025 wenigstens 6 RCTs (INTERACT-4 (Blutdruck), STOP-MSU (Tranexamsäure), ENRICH (Minimal Invasive Surgery), ANEXA-I (Andexanet Alpha), SWITCH (dekompressive Hemikraniektomie), MISICH (Vergleich neurochirurgischer Interventionen)) veröffentlicht werden würden. Aus diesen Gründen, entschlossen wir uns, diese Veröffentlichungen abzuwarten und in die Leitlinie aufzunehmen, um diese im Mai 2025 bei der ESOC in Helsinki am 23.05.2025 zu präsentieren und am gleichen Tag im European Stroke Journal (ESJ) zu veröffentlichen.[3]

### **Die Leitlinien, an denen Sie federführend mitgearbeitet haben, sind ein europäisches Projekt. Welche Bedeutung wird das haben?**

Prof. Steiner: Bereits bei der Zusammenstellung der Arbeitsgruppe für diese ursprünglich als reines „ESO-Produkt“ geplante Leitlinie, verabredeten wir mit den neurochirurgischen Kolleg:innen der Arbeitsgruppe den Vorschlag, die Leitlinie auch als eine Leitlinie der Europäischen Vereinigung neurochirurgischer Gesellschaften (EANS) zu entwickeln. Wir glauben, dass die gemeinsame Zusammenarbeit an der Leitlinie den Austausch zwischen den beiden Disziplinen gefördert hat und die Leitlinie an Reichweite gewinnt.

Wir hatten beabsichtigt, unterschiedliche Perspektiven und Herangehensweisen in den Ländern herauszuarbeiten und bei den Empfehlungen zu berücksichtigen. Durch die Arbeit mit den Kolleg:innen aus den verschiedenen europäischen Ländern konnten die unterschiedlichen Sichtweisen und Bewertungen in die Formulierung der einzelnen Empfehlungen einfließen. Beispielsweise stehen in manchen europäischen Ländern bestimmte Medikamente nicht zur Verfügung, wie bestimmte Antihypertensiva (z.B. Clevidipine in Finnland) oder Hämostatika (z.B. Andexanet Alfa in Dänemark und Norwegen) oder werden nicht verwendet (z.B. Andexanet Alfa in den Niederlanden).

Wir haben gehofft, dass dieses Herangehen einen positiven Einfluss auf die Akzeptanz der Leitlinie haben würde. Wenn die Anzahl der Downloads ein Indikator für Akzeptanz und Qualität ist, scheint dies erreicht worden zu sein: Die Leitlinie wurde am 23.05.2025 veröffentlicht (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/23969873251340815>): nach 10 Tagen lag die Anzahl der Downloads bei knapp 7000 und betrug am 11.06.25 8929.

### **Die Aktualisierung der Leitlinie wurde lange erwartet, eine Aktualisierung konnte erst nach über 10 Jahren erfolgen. Weshalb?**

Prof. Steiner: An der Leitlinie haben 11 Autorinnen und 14 Autoren aus 12 Ländern mitgearbeitet (Dänemark, Canada, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland, Norwegen, Portugal, Schweden, Schweiz, Niederlande, Großbritannien).

Der zeitliche und koordinative Aufwand steigt zweifellos mit der Anzahl der Autorinnen und Autoren und der Herkunftsländer. Aber es steigt auch der Input und letztlich die Qualität.

### **Warum sind so viele Therapiestudien zur Behandlung von Gehirnblutungen negativ ?**

Der springende Punkt ist die Assoziation von Hämatom-Volumen, Zeitpunkt der Intervention und klinischer Prognose. Wie ist das zu verstehen?

Die Prognose quo ad vitam

- an Tag 30 beträgt die Sterblichkeit 20% für Volumina bis 30 ml ,
- 30 – 55% für Volumina zwischen 30 und 60 ml und
- 90% für Volumina größer als 60 ml.

Das prognostisch entscheidende Hämatom-Volumen ist abhängig von der Größe der Nachblutung oder dem Hämatom-Wachstum – oft auch als „Haematoma Expansion“ bezeichnet. Der Großteil des Hämatom-Wachstums spielt sich bei den meisten Erwachsenen mit ICB in den ersten 3 Stunden nach Beginn der ICB ab. Außerdem ist bekannt, dass kleine Volumina eine kleinere Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung haben als große. Daher ist das vordringliche therapeutische „Target“ der Akutphase der ICB die Reduktion des Hämatom-Wachstums. Die Hypothese lautet: Reduktion des Hämatom-Wachstums führt zu Besserung der Prognose.

Die Gründe für das Scheitern vieler RCTs sind, dass die Intervention häufig zu spät kam – nach 3 Stunden. Zum anderen waren die Blutungen zu klein oder zu groß. Die positiven RCTs der Jahre 2024/2025 zeichnen sich durch ein kürzeres Zeitintervall für die Intervention (z.B. INTERACT-4 (Blutdrucksenkung < 2 Stunden) und eine neue Art der Intervention (z.B. INTERACT-3 (Care Bundle) aus. Bezogen auf neurochirurgische Techniken ergeben sich weitere Aspekte bzgl. Größe und Lokalisation der Blutung, angewandter Technik und Zeitintervall.

### **Warum dauerte die Erarbeitung der Leitlinie so lange ?**

Prof. Steiner: Neben den erwarteten Veröffentlichungen von bedeutenden Therapiestudien war ein weiterer Grund die Methode. Die Leitlinie wurde auf Basis der Vorgaben der Standard-Arbeitsanweisung (SOP) der europäischen Schlaganfall-Gesellschaft (ESO) entwickelt.[4] Diese basieren auf dem Vorschlag der GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Arbeitsgruppe (<https://www.gradeworkinggroup.org/>). Sie ist vor allem durch eine umfassende systematische Literatursuche, statistische Analyse und einen Abstimmungsprozess geprägt. Wir konnten zwar auf der Literatursuche der letzten Leitlinie von 2014 aufbauen, mussten aber die ausführliche Analyse anhand der GRADE Kriterien durchführen.

Die Leitlinie berücksichtigt primär randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Nur dort, wo RCTs nicht vorliegen, wurden Meta-Analysen oder Beobachtungsstudien zugelassen, die die in der ESO-SOP vordefinierten Qualitätskriterien erfüllen mussten.

### **Die Ergebnisse sind imponierend - eine Literaturrecherche mit 115.647 identifizierten Artikeln, 208 Studien wurden in die Bewertung einbezogen. Welche Ergebnisse sind besonders wichtig?**

Prof. Steiner: Die Leitlinie umfasst sechs Schwerpunkt-Themen:

1. Allgemeines Management.
2. Blutdruck – Management.
3. Thermostatische Therapien.
4. Neurochirurgische Eingriffe.
5. Management von Komplikationen.
6. Sekundärprävention.

Besonders wichtig sind die Ergebnisse in folgenden Bereichen:

- Blutdrucksenkung-Management
- Hämostatische Therapien
- Neurochirurgische Interventionen,
- Supportive Maßnahmen, insbesondere Care Bundle

Bzgl. des Blutdruckmanagements besteht Einigkeit, dass der Blutdruck gesenkt werden muss. Das besonders wichtige Ergebnis ist die Benennung eines Schwellenwerts von systolisch 140 mmHg, unter den der Blutdruck gesenkt werden sollte. Dies ist anders als in den US-amerikanischen und

den kanadische Leitlinien, die mit einem „Range“ arbeiten, der zwischen 130 und 150 mmHg liegt

Bei hämostatischen Therapien unterscheiden wir drei Szenarien:

- Blutungen ohne und mit Assoziation mit oralen Antikoagulantien (OAC)
- Blutungen in Assoziation unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern
- Bei den ICB mit Assoziation mit OAC, unterscheiden wir zwischen Vitamin-K-Antagonisten, Faktor-II-Hemmern (also Dabigatran) und Faktor-X-Hemmern.

In den entsprechenden Situationen können rFVIIa, Tranexamsäure, Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) und Andexanet Alfa zu einer Reduktion des Hämatom-Wachstums führen. Für keines dieser Medikamente konnte allerdings ein positiver Einfluss auf das funktionelle Outcome gezeigt werden und durch einige wird das thrombembolische Risiko zum Teil signifikant erhöht. Das ist der Grund, weshalb zum Thema hämostatische Therapien ausschließlich Experten-Empfehlungen gegeben werden.

Bei den Neurochirurgischen Eingriffen zeigten ENRICH (minimal invasive Chirurgie) und SWITCH (dekompressive Hemikraniektomie) einen Vorteil zugunsten des Eingriffs. Das wichtige Ergebnis ist die m.E. die Erkenntnis, dass bestimmte Aspekte offenbar eine Rolle beim Erfolg zu spielen scheinen. Diese sind der Zeitpunkt des Eingriffs, die neurochirurgische Technik, die Größe und Lokalisation der Blutung. Bei den supportiven Maßnahmen rückt die Applikation eines Maßnahmenbündels mehr und mehr in den Vordergrund. Die Anwendung von Care Bundles hat dazu geführt, dass insbesondere in den USA der Begriff „CODE-ICH“ eingeführt wurde.

### **Für welche Interventionen konnten starke Empfehlungen ausgesprochen werden? Und was bedeutet das für die Patienten?**

Prof. Steiner: Es ist wichtig zu verstehen, was starke oder schwache Empfehlungen im Rahmen des GRADE-Systems bedeuten. Starke Empfehlungen sprechen wir aus, wenn bei einer Intervention die positiven Effekte im Vergleich zu den potenziell negativen Effekten klar überwiegen – und es unwahrscheinlich ist, dass zukünftige Studien daran etwas ändern würden.

Starke Empfehlungen konnten ausgesprochen werden für:

- Die Behandlung von Patient:innen mit ICB in spezialisierten Stroke Units, da hierdurch das Risiko von Tod oder Abhängigkeit signifikant gesenkt wird.
- Die Senkung des Blutdrucks im Rahmen der Sekundärprävention. Es wurde klar empfohlen, systolische Blutdruckwerte unter 140 mmHg zu halten.

Aktuell in der Diskussion – mit schwächerer Evidenz oder Expertenkonsens:

- Die akute Blutdrucksenkung in den ersten Stunden nach ICB: Hier besteht schwache Evidenz für einen Nutzen bei Patienten mit kleineren Hämatomen, wenn der systolische Blutdruck innerhalb von 6 Stunden unter 140 mmHg gesenkt wird. Ein zu starker Blutdruckabfall ( $>70$  mmHg vom Ausgangswert) sollte allerdings vermieden werden.
- Hämostatische Therapien wie rFVIIa, Tranexamsäure, Andexanet alfa oder PPSB zeigen zwar eine Reduktion des Hämatomwachstums, konnten aber keinen eindeutigen positiven Effekt auf das funktionelle Outcome belegen. Daher wurden hierzu nur Expertenempfehlungen ausgesprochen.
- Neurochirurgische Interventionen (z. B. minimal invasive Hämatomevakuierung, Dekompression) zeigen erste Hinweise auf einen Vorteil, insbesondere wenn sie frühzeitig und patientenindividuell angewendet werden.

Für Patient:innen bedeuten starke Empfehlungen eine klare, wissenschaftlich fundierte Orientierung. Schwächere Empfehlungen oder Expertenkonsens geben dennoch wichtige Hinweise für das klinische Vorgehen, besonders in Situationen, in denen die Evidenzlage noch nicht eindeutig ist. Entscheidend ist hierbei die individualisierte Entscheidung basierend auf Zeitfenster, Hämatomgröße, Blutungsort und klinischem Zustand.

### **Auch angesichts der erzielten Fortschritte besteht weiterhin ein großer Bedarf an**

## **hochwertigen Studien. Wie kann es noch besser gelingen, klinische Forschung konsequent in die Versorgung von ICB-Patient:innen zu integrieren?**

Prof. Steiner: Trotz wichtiger Fortschritte besteht weiterhin ein erheblicher Forschungsbedarf. Besonders in folgenden Bereichen sind hochwertige Studien notwendig:

- Validierung des Prinzips der Hämatomreduktion als therapeutisches Ziel
- Wirksamkeit und Sicherheit hämostatischer Therapien in verschiedenen ICB-Konstellationen
- Effektivität der akuten Blutdrucksenkung hinsichtlich funktioneller Outcomes
- Verifikation neurochirurgischer Eingriffe in Abhängigkeit von Zeitfenster, Lokalisation und Technik
- Einsatz und Aussagekraft prognostischer Scores, insbesondere über die Akutphase hinaus
- Implementierung und Wirkung strukturierter Versorgungskonzepte („Care Bundles“), wie sie z. B. im „CODE-ICH“-Ansatz in den USA Anwendung finden

Wie kann Forschung besser integriert werden?

Ein zentraler Weg ist die konsequente Verzahnung klinischer Versorgung mit Forschung („Integrierte Forschung“). Hierzu gehören internationale Plattformen wie Global-ACT, welche Studien multizentrisch in den klinischen Alltag einbinden. Dabei gilt weiterhin das Prinzip „Time is Brain“ – Forschung muss früh ansetzen, idealerweise schon in der prähospitalen Phase. Dies erfordert Strukturen, in denen Patient:innen möglichst frühzeitig in Studien eingebunden werden können, ohne Verzögerung der Versorgung.

Für jedes Schwerpunkt-Thema war eine Arbeitsgruppe zuständig. Dabei war uns eine Mischung von Senior-Wissenschaftler:innen / Senior-Wissenschaftler:innen und Nachwuchskräften wichtig. Bei den Senior-Wissenschaftler:innen und Senior-Wissenschaftlern handelt es sich ausnahmslos um internationale Experten im Bereich der Hirnblutungen.

Im Zuge der Arbeit wurden Unterschiede in der Anwendung oder in den Bewertungen in den verschiedenen europäischen Ländern festgestellt. Beispielsweise stehen in manchen europäischen Ländern bestimmte Medikamente nicht zur Verfügung, wie bestimmte Antihypertensiva (z.B. Clevidipine in Finnland) oder Hämostatika (z.B. Andexanet in Dänemark, Norwegen) oder werden nicht verwendet (z.B. Andexanet in den Niederlanden).

### **Originalpublikation:**

1. Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part 1: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovascular Diseases 2006;22:294–316
2. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 2014;9:840–855
3. Steiner T, Purrucker JC, Aguiar de Sousa D, et al. European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage. Eur Stroke J 2025;0:23969873251340815
4. Steiner T, Dichgans M, Norrving B, et al. European Stroke Organisation (ESO) standard operating procedure for the preparation and publishing of guidelines. Eur Stroke J 2021;6:Cxxii–cxxxiv

### **Weitere Informationen:**

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/23969873251340815> Die Leitlinie wurde am 23.05.2025 veröffentlicht