



**S2e Leitlinie zur  
Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls**  
**AWMF-Registernummer 030-046**  
**Version 5.1**  
**inkl. Amendment Okt. 2022**

**LANGFASSUNG**

**DGN**

Deutsche Gesellschaft  
für Neurologie



# LEITLINIEN FÜR DIAGNOSTIK UND THERAPIE IN DER NEUROLOGIE

(AWMF Register Nummer 030-046)

## „AKUTTHERAPIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS“

Version 5.1 (inkl. Amendment Okt. 2022)

Entwicklungsstufe: **S2e**

Stand 09. November 2022, gültig bis: Mai 2024

### DISCLAIMER

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

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN und DSG erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt. Dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist. Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Zum besseren Leseverständnis wird im gesamten Text die grammatikalisch männliche Form verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen und Personalpronomina gelten aber gleichermaßen für alle Geschlechter, außer es ist explizit anders angegeben

Bildnachweis des Titelbilds: Adobe Stock Photo, Lizenz-Nr. 208797058, erworben am 25.11.2020

## AUTOREN

Steuergruppe (SG): Peter A. Ringleb (Sprecher der SG, DSG), Christian Hametner (Sekretär der SG), Martin Köhrmann (Sprecher der SG, DGN, DEGUM), Benedikt Frank (Sekretär der SG), Olav Jansen (DRG)

und

Ansgar Berlis (DeGIR), Urs Fischer (SNG), Ulrich Laufs (DGK), Pasquale Mordasini (SGNR), Tobias Neumann-Haefelin (DSG, Amendment 2022), Peter D. Schellinger (DGNI), Gerrit A. Schubert (DGNC), Michael Sonnberger (ÖGNER), Marek Sykora (ÖGSF), Horst Urbach (DGNR), Rolf Wachter (DGIM), Markus Wagner (SDSH), Cornelius Weiller (DGN)

Co-Autoren: Andreas Harloff (Freiburg), Patrick Langguth (Kiel)

## BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND GRUPPEN

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
- Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie (DeGIR)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Röntgen-Gesellschaft (DRG)
- Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH)
- Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF)
- Österreichische Gesellschaft für Neuroradiologie (ÖGNER)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Schweizer Gesellschaft für Neuroradiologie (SGNR)

## EXTERNE REVIEWER

Valeria Caso (Perugia, I), Frank Erbguth (Nürnberg, D), Rüdiger von Kummer (Dresden, D), Thomas Liebig (München, D), Patrik Michel (Lausanne, Ch)

## LEITLINIENBÜRO

Dr. Christian Hametner und Prof. Dr. Peter A. Ringleb  
Sektion Vaskuläre Neurologie, Neurologische Klinik  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg  
Leitlinien@dgn.org

## ZITIERHINWEIS

Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022 Version 1.1, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## 1. WAS GIBT ES NEUES?

Diese Leitlinie stellt eine Komplettüberarbeitung der bisherigen S1-Leitlinie aus dem Jahr 2012 [1] und der im Jahr 2015 publizierten Ergänzung zu den Rekanalisationstherapien auf S2k-Niveau [2] dar.

Alle dortigen Empfehlungen haben sich in den Jahren inhaltlich, textlich und formal umfassend geändert, weswegen sie in diesem Kapitel nicht aufgeführt sind.

An neuen Themen wurden Abschnitte zur Delir-Behandlung, zur kardiovaskulären Diagnostik mit CT oder MRT, zur Ganglion sphenopalatinum Stimulation, zur frühen antithrombotischen (dualen) Sekundärprävention, und zur Thrombolysetherapie mit Tenecteplase eingefügt. Außerdem gibt es einen eigenen Abschnitt zu geschlechtsspezifischen Aspekten.

Im Mai 2022 beauftragte der Vorstand der DSG die Leitliniengruppe mit der Überarbeitung der Schlüsselfrage 2.1.5 zur systemischen Thrombolysen mit alternativen Thrombolytika und der Schlüsselfrage 2.2.3 zur Kombination von systemischer Thrombolysen und endovaskulärer Schlaganfalltherapie, nachdem neue Studien hierzu publiziert worden waren und ein Produktionsengpass von Alteplase angekündigt worden war. Dieses Amendment Oktober 2022 führt zur Version 5.1 der Leitlinie. Im Rahmen des Amendments angefügte Empfehlungen sind mit „Neu22“ gekennzeichnet, veränderte Empfehlungen mit „Mod22“. Eine tabellarische Übersicht über die geänderten Abschnitte findet sich im Methodenbericht als Abschnitt 8.4.

## 2. DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK

Diese Leitlinie (Version 5.1) enthält nach dem Amendment Okt. 2022 120 Empfehlungen und 29 Statements der Leitliniengruppe. In diesem Kapitel geben wir die Empfehlungen wieder, die bei einem DELPHI-Verfahren zur Auswahl wichtiger Empfehlungen mindestens zwei Stimmen von Mitgliedern der Leitliniengruppe erhielten. Zur kombinierten antithrombotischen Therapie und zur Hemikraniektomie bei raumforderndem Mediaterritorialinfarkt wurde je eine Empfehlung ergänzt, um den Kontext zu erhalten.

SF	Text der Empfehlung	Details
1.1.1	Bei Patienten mit akut aufgetretenen neurologischen Symptomen sollte eine etablierte Skala, beispielsweise FAST (Face-Arm-Speech-Test) angewendet werden, um prähospital nach einem Schlaganfall zu screenen.	Kap 6.1.1
1.1.8	Ein formalisiertes Screening auf Dysphagie sollte bei allen Schlaganfallpatienten so früh wie möglich (innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme) und vor einer Oralisierung erfolgen.	Kap 6.1.7
1.1.13	Bei allen Schlaganfallpatienten soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden (z.B. der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)).	Kap 6.1.10
1.1.13	Eine nicht-pharmakologische Delir-Prävention soll bei allen überwachungs-pflichtigen Patienten durchgeführt werden. Tagsüber mit stimulierenden Maßnahmen: frühe Mobilisation und Reorientierung (z.B. mit Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht). Nachts mit Schlaf-fördernden	Kap 6.1.10

SF	Text der Empfehlung	Details
	Maßnahmen: Licht- und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen.	
1.2.1	Alle akuten Schlaganfallpatienten sollen auf einer Stroke Unit behandelt werden.	Kap 6.2.1
1.2.2	Patienten mit TIA-Symptomatik innerhalb der letzten 48 Stunden sollten umgehend auf einer Stroke Unit behandelt werden. Bei Patienten, deren Symptomatik länger als 14 Tage zurückliegt, ist in der Regel eine ambulante Abklärung ausreichend, die schnellstmöglich, jedoch binnen eines Monats nach Symptombeginn komplettiert werden sollte. Im intermediären Zeitraum (2-14 Tage) sollten insbesondere Patienten mit vielen Risikofaktoren, hohem ABCD <sup>2</sup> -Score (z.B. $\geq 4$ ), bekanntem VHF, bekannten Stenosen hirnersorgender Arterien oder früheren kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen schweren Begleiterkrankungen auf einer Stroke Unit behandelt werden.	Kap 6.2.1
1.3.1	Bei allen Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall, die Kandidaten für eine Reperfusionstherapie sind, soll eine sofortige Bildgebung des Gehirns mit CT oder MRT erfolgen.	Kap 6.3.1
1.3.2	Patienten, die die Voraussetzungen für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie erfüllen, sollen unmittelbar bei der initialen Parenchymdiagnostik auch eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik erhalten.	Kap 6.3.2
1.3.2	Bei Patienten im Zeitfenster jenseits von 4,5 Stunden sollte eine erweiterte multimodale Bildgebung erfolgen (z.B. MRT oder CT mit Perfusion), wenn nach klinischen Kriterien eine Rekanalisationsindikation (IVT oder EST) besteht.	Kap 6.3.2
1.3.3	Die Aufenthaltsdauer auf der Stroke Unit sollte sich an individuellen, patientenspezifischen Überlegungen orientieren und Faktoren wie die Schlaganfallschwere und -ursache, bestehende Defizite (z.B. Dysphagie), Komplikationen und Begleiterkrankungen berücksichtigen. Deswegen kann es keine Empfehlung zu einer maximalen Aufenthaltsdauer geben.	Kap 6.3.3
1.3.4	Da bei Schlaganfallpatienten nahezu unabhängig von der spezifischen Ätiologie das Risiko einer sekundären klinischen Verschlechterung oder von medizinischen Komplikationen besteht, halten wir ein engmaschiges klinisches Monitoring (z.B. alle 6 bis 8 Stunden) für sinnvoll.	Kap 6.3.4
1.5.1	Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollen innerhalb von 24-48 Stunden 100-300 mg ASS erhalten (per os, wenn nicht dysphagisch; rektal, intravenös oder per Magensonde, wenn dysphagisch).	Kap 6.5
1.5.2	Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall sollen nicht routinemäßig mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden.	Kap 6.5
1.5.2	Ausgewählte Patienten mit einem leichtem nicht-kardioembolischen ischämischem Schlaganfall oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko, die nicht mit intravenöser Thrombolyse oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie	Kap 6.5

SF	Text der Empfehlung	Details
	behandelt wurden, können innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden. Hierfür stehen die Kombinationen von ASS und Ticagrelor und die von ASS und Clopidogrel zur Verfügung.	
1.6.1.	Alle Schlaganfallpatienten sollten innerhalb von 48 Stunden nach Schlaganfallbeginn mit der Mobilisierung (Out-of-Bed-Aktivität) beginnen. Insbesondere bei schwer betroffenen Schlaganfallpatienten (NIHSS > 16) und Patienten mit intrakranieller Blutung sollte keine sehr frühe hochdosierte Mobilisierung (innerhalb von 24 Stunden) außerhalb des Bettes erfolgen.	Kap 6.6.1
2.1.1	Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn bzw. dem Zeitpunkt, an dem sie zuletzt gesund gesehen wurden, behandelt werden können und keine Kontraindikationen aufweisen, sollen mit einer systemischen Thrombolyse mit Alteplase (0,9 mg/kg, Maximaldosis 90 mg über 60 Minuten, initial 10 % der Dosis als Bolus über 1 Minute) behandelt werden.	Kap 7.1.1
2.1.1	Als Parenchymdiagnostik vor einer systemischen Thrombolyse im 4,5 Stunden Zeitfenster ist ein Nativ-CT ausreichend. Die Leitliniengruppe empfiehlt jedoch, bei allen Patienten mit Thrombolyseindikation umgehend eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik (CTA, MRA) inkl. des Aortenbogens anzufertigen, um ggfs. die Indikation zu einer endovaskulären Schlaganfalltherapie stellen zu können.	Kap 7.1.1
2.1.1	Da der Effekt der systemischen Thrombolyse zeitabhängig ist, soll die Behandlung so schnell wie möglich erfolgen.	Kap 7.1.1
2.1.2	Die systemische Thrombolyse im 4,5 Stunden Zeitfenster erwachsener Patienten soll unabhängig vom Alter erfolgen.	Kap 7.1.1
2.1.3	Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster oder nach dem Erwachen, die mehr als 4,5 Stunden zuvor zuletzt gesund gesehen wurden, sich aber innerhalb von 4,5 Stunden nach Erkennen der Symptome in der Klinik vorstellen, und bei denen ein DWI/FLAIR-Mismatch in der MRT vorliegt, soll eine intravenöse Thrombolyse mit Alteplase erfolgen.	Kap 7.1.2
2.1.4	Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im 4,5 bis 9 Stunden Zeitfenster (bekannter Beginn oder ab der Mitte des Schlafs bei unbekannter Symptombdauer) und einem Mismatch zwischen im CT- oder MRT dargestellten Infarktkern und Penumbra sollte eine intravenöse Thrombolyse mit Alteplase erfolgen.	Kap 7.1.2
2.1.5	<b>Mod22:</b> Tenecteplase kann als Alternative zur systemischen Thrombolyse bei Schlaganfallpatienten im 4,5 Stunden Zeitfenster in Betracht gezogen werden, insbes. wenn auch eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie geplant ist	Kap 7.1.3

SF	Text der Empfehlung	Details
2.1.8	Eine systemische Thrombolysetherapie mit Alteplase soll bei behindernden Schlaganfallsymptomen innerhalb eines 4,5 Stunden Zeitfensters unabhängig vom Schweregrad (NIHSS) erfolgen. Dies gilt sowohl für leicht betroffene Patienten (z.B. NIHSS $\leq 5$ ) als auch für Patienten mit klinisch schwerem Schlaganfallsyndrom (z.B. NIHSS $\geq 25$ ).	Kap 7.1.6
2.1.8	Der Leitliniengruppe ist wichtig, dass das Ausmaß einer potenziellen Behinderung nicht mit der Schwere des Schlaganfalls auf der NIH-Stroke Skala gleichgesetzt wird, da erheblich behindernde Symptome mitunter geringe NIHSS-Werte ergeben. Im Zweifel sollte, wenn sonst keine Kontraindikationen vorliegen, die systemische Thrombolyse eher durchgeführt als von ihr abgesehen werden.	Kap 7.1.6
2.2.1	Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, klinisch relevantem neurologischem Defizit und Verschluss einer große Arterie im vorderen Kreislauf soll, wenn innerhalb von 6 Stunden (Zeit zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion) möglich, eine mechanische Thrombektomie erfolgen, um das funktionelle Ergebnis zu verbessern.	Kap 7.2.1
2.2.1	Die beste Evidenz für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie besteht für Patienten mit prä-mRS 0-1, ursächlichem Verschluss der A. carotis interna und/oder des Mediahauptstamms (M1-Segment), Alter $\geq 18$ Jahre, NIHSS $\geq 6$ und ASPECTS [3] $\geq 6$ . Das bedeutet aber nicht, dass die EST nicht auch bei Patienten effektiv sein kann, auf die diese Kriterien nicht zutreffen.	Kap 7.2.1
2.2.1	Um einen möglichst großen Nutzen zu erzielen, soll eine Reperfusion so früh wie möglich innerhalb des therapeutischen Zeitfensters erreicht werden.	Kap 7.2.1
2.2.2	Jenseits des 6-Stunden Zeitfensters soll eine mechanische Thrombektomie relevanter Verschlüsse im vorderen Kreislauf erfolgen, wenn durch erweiterte Bildgebung (z.B. Darstellung eines kleinen Infarktkerns, Mismatch, Kollateraldarstellung) im Kontext der klinischen Symptomatik zu vermuten ist, dass rettbares Risikogewebe vorliegt.	Kap 7.2.1
2.2.3	<b>Mod22:</b> Patienten, die im 4,5 Std Zeitfenster für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie in Betracht kommen und keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolysetherapie haben, sollen diese so früh wie möglich erhalten	Kap 7.2.2
2.2.4	Patienten im Alter von $> 80$ Jahren mit akutem ischämischem Schlaganfall durch den Verschluss eines großen Gefäßes sollen im 6 Stunden Zeitfenster mit einer mechanischen Thrombektomie plus bestmöglicher medizinischer Behandlung, einschließlich intravenöser Thrombolyse, wann immer indiziert, behandelt werden.	Kap 7.2.3
2.2.8	Bei Patienten mit einem akuten Hirninfarkt durch einen vertebrobasilären Gefäßverschluss sollte möglichst frühzeitig eine mechanische Thrombektomie erfolgen (wenn möglich in Kombination mit einer systemischen Thrombolyse), sofern nicht klinische Zeichen, wie länger bestehendes Koma (z.B. $> 4$ Stunden) bzw. ausgefallene Hirnstammreflexe, oder radiologische Befunde, wie ausgedehnte irreversible Infarktzeichen, dagegensprechen.	Kap 7.2.5

SF	Text der Empfehlung	Details
3.1.1	Bei Patienten ( $\leq 60$ Jahre) mit großem, raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media soll unabhängig von der betroffenen Hirnseite zur Verbesserung der Überlebenschance eine Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome zusätzlich zum konservativen intensivmedizinischen Management erfolgen.	Kap 8.2
3.1.2	Bei Patienten ( $> 60$ Jahre) mit großem, raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media kann eine Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome zusätzlich zum konservativen intensivmedizinischen Management erfolgen. Im Vorfeld sollte eine abwägende Diskussion erfolgen, da nach Hemikraniektomie das Risiko eines Überlebens mit schwerer Behinderung (mRS 5) erhöht ist. Besonders in der Altersgruppe $> 60$ Jahren sollten Informationen, welche das biologische Alter des Patienten abschätzen lassen (z.B. präorbider neurologischer und allgemein gesundheitlicher Status) und Informationen zum Rehabilitationspotential und den Behandlungspräferenzen des Patienten (z.B. Patientenverfügung, Familienstruktur) zur Entscheidungsfindung beitragen.	Kap 8.3

### 3. INHALTSANGABE

<b>DISCLAIMER</b> .....	1
1. Was gibt es Neues? .....	3
2. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick .....	3
3. Inhaltsangabe .....	7
4. Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....	10
4.1. Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie.....	10
4.2. Ziele der Leitlinie.....	10
4.3. Patientenzielgruppe.....	10
4.4. Versorgungsbereich .....	10
4.5. Adressaten der Leitlinie .....	10
4.6. Schlüsselwörter / Keywords .....	10
5. Definition und Klassifikation.....	11
5.1. Begriffsdefinition .....	11
5.2. Klassifikation .....	11
6. Empfehlungen zum allgemeinen Schlaganfallmanagement .....	12
6.1. Prähospitalmanagement und frühe stationäre Allgemeinbehandlung.....	12
6.1.1. Anwendung von Screening Tools zur Schlaganfallerkennung.....	12
6.1.2. Sauerstoffgabe.....	16
6.1.3. Glukosestoffwechsel.....	17
6.1.4. Körpertemperatur .....	20
6.1.5. Blutdruckmanagement.....	22



6.1.6.	Thromboseprophylaxe.....	26
6.1.7.	Ernährung, Dysphagie.....	31
6.1.8.	Infektionsprophylaxe/-therapie .....	35
6.1.9.	Prophylaxe epileptischer Anfälle .....	36
6.1.10.	Delir .....	37
6.2.	Organisation der Schlaganfallbehandlung.....	43
6.2.1.	Stroke Unit.....	44
6.2.2.	Comprehensive Stroke Center.....	47
6.3.	Akutdiagnostik .....	50
6.3.1.	Initiale Parenchymbildgebung.....	50
6.3.2.	Initiale Gefäßdiagnostik.....	52
6.3.3.	Apparatives Monitoring.....	54
6.3.4.	Klinisches Monitoring .....	56
6.3.5.	Sonstige Akutdiagnostik .....	56
6.4.	Ganglion sphenopalatinum Stimulation .....	66
6.4.1.	Empfehlungen.....	67
6.4.2.	Leitliniensynopse .....	67
6.4.3.	Systematische Reviews.....	67
6.4.4.	Sonstige Originalarbeiten .....	67
6.4.5.	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	68
6.5.	Frühe antithrombotische Sekundärprävention .....	68
6.5.1.	Empfehlungen.....	68
6.5.2.	Leitliniensynopse .....	69
6.5.3.	Systematische Reviews.....	71
6.5.4.	Relevante Originalarbeiten.....	72
6.5.5.	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	74
6.6.	Frühe Rehabilitation .....	77
6.6.1.	Physiotherapie.....	78
6.6.2.	Ergotherapie .....	82
6.6.3.	Logopädie .....	83
7.	Empfehlungen zur Rekanalisationstherapie.....	86
7.1.	Systemische Thrombolysetherapie.....	86
7.1.1.	Systemische Thrombolyse, Standardtherapie.....	86
7.1.2.	Systemische Thrombolyse im erweiterten oder unklaren Zeitfenster.....	89
7.1.3.	Systemische Thrombolyse mit anderen Substanzen.....	92
7.1.4.	Systemische Thrombolyse mit reduzierter Alteplase-Dosis.....	101
7.1.5.	Sonothrombolyse .....	101
7.1.6.	Systemische Thrombolyse in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad .....	102
7.1.7.	Blutdruckmanagement bei der systemischen Thrombolysetherapie .....	105
7.2.	Endovaskuläre Schlaganfalltherapie.....	107
7.2.1.	Endovaskuläre Therapie, Zeitfensteraspekte .....	108
7.2.2.	Bridging-Therapie .....	112

7.2.3.	Endovaskuläre Schlaganfalltherapie, Altersabhängigkeit .....	116
7.2.4.	Endovaskuläre Schlaganfalltherapie, technische Aspekte .....	117
7.2.5.	Endovaskuläre Schlaganfalltherapie bei vertebro-basilären Verschlüssen.....	124
8.	Empfehlungen zur intensivmedizinischen Behandlung.....	126
8.1.	Empfehlungen.....	127
8.2.	Hemikraniektomie (bis 60 Jahre) .....	129
8.2.1.	Leitliniensynopse .....	129
8.2.2.	Systematische Reviews / Meta-Analysen .....	129
8.2.3.	Sonstige Originalarbeiten .....	130
8.2.4.	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	130
8.3.	Hemikraniektomie (über 60 Jahre).....	130
8.3.1.	Leitliniensynopse .....	130
8.3.2.	Systematische Reviews.....	130
8.3.3.	Sonstige Originalarbeiten .....	130
8.3.4.	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	131
8.4.	Raumfordernde infratentorielle Infarkte.....	131
8.4.1.	Leitliniensynopse .....	131
8.4.2.	Systematische Reviews.....	131
8.4.3.	Sonstige Originalarbeiten .....	131
8.4.4.	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	131
8.5.	Zusätzliche Maßnahmen bei raumfordernden Hirninfarkten .....	132
8.5.1.	Hypothermie.....	132
8.5.2.	Osmotika.....	133
9.	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schlaganfall Akutbehandlung .....	134
9.1.	Empfehlung.....	134
9.2.	Schlaganfallerkennung und -zuweisung .....	134
9.3.	Stroke Unit Therapie .....	135
9.4.	Antithrombotische Therapie.....	135
9.5.	Systemische Thrombolysetherapie.....	136
9.6.	Endovaskuläre Schlaganfalltherapie .....	137
9.7.	Hemikraniektomie .....	138
9.8.	Zusammenfassende Bewertung .....	138
10.	Finanzierung der Leitlinie .....	139
11.	Methodik der Leitlinienentwicklung.....	139
12.	Erklärung von Interessen und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten.....	141
13.	Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren.....	142
14.	Abkürzungen.....	143
15.	Literatur .....	144

## 4. EINFÜHRUNG: GELTUNGSBEREICH UND ZWECK DER LEITLINIE

### 4.1. BEGRÜNDUNG DER NOTWENDIGKEIT EINER LEITLINIE

Der Schlaganfall zählt mit ca. 270.000 Krankheitsfällen pro Jahr zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Er ist weltweit eine der führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität. Seit über 25 Jahren bestehen mit der systemischen Thrombolyse und der Stroke Unit-Therapie potenziell kurative Behandlungsmöglichkeiten. Mit der Etablierung endovaskulärer Therapieverfahren hat die akute Schlaganfalltherapie weitere große Fortschritte gemacht. Alle akuttherapeutischen Maßnahmen wirken besser, je früher und zielgerichteter sie angewendet werden.

### 4.2. ZIELE DER LEITLINIE

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem Hirninfarkt und TIA durch an der Behandlung akuter Schlaganfallpatienten beteiligter Fachdisziplinen.

### 4.3. PATIENTENZIELGRUPPE

Diese Leitlinie bezieht sich auf erwachsene Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn.

### 4.4. VERSORGUNGSBEREICH

Die Behandlung von Patienten mit akutem Schlaganfall umfasst überwiegend eine Betreuung im stationären Bereich. Die in dieser Leitlinie thematisierten Maßnahmen zur Akuttherapie werden größtenteils durch Neurologen, Neuroradiologen, Intensivmediziner, Internisten und Kardiologen stationär initiiert.

### 4.5. ADRESSATEN DER LEITLINIE

Der Schwerpunkt dieser Leitlinie liegt im medizinischen Akutbereich. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit in der Behandlung von Schlaganfallpatienten.

Folgende Aspekte der Schlaganfallbehandlung werden nicht oder nicht erschöpfend behandelt:

- Primär- und Sekundärprävention
- Rehabilitationstherapie
- Behandlung von Kindern

Die Empfehlungen richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten befasst sind (Neurologen, Neuroradiologen, Radiologen, Internisten, Notfall- und Intensivmediziner), dienen der Information von Anästhesisten und von Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, sowie deren Angehörige.

### 4.6. SCHLÜSSELWÖRTER / KEYWORDS

ICD-Codes: I63.\* Akuter Hirninfarkt, G45.\* TIA

Schlüsselwörter (Deutsch): Schlaganfall, Hirninfarkt, transiente ischämische Attacke, Stroke Unit, Thrombolyse, Thrombektomie, endovaskuläre Schlaganfalltherapie, frühe Sekundärprävention

Keywords (English): Stroke, ischemic stroke, transient ischemic attack, stroke unit, thrombolysis, mechanical thrombectomy, endovascular stroke treatment, early secondary prevention

## 5. DEFINITION UND KLASSIFIKATION

### 5.1. BEGRIFFSDEFINITION

Als ischämischer Schlaganfall wird ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Minderdurchblutung des Gehirns bezeichnet. Synonym wird der Begriff ischämischer „Hirninsult“ (engl. ischemic stroke) verwendet. Gelegentlich und vor allem in der Schweiz wird der Begriff „Hirnschlag“ verwendet. Mit „Hirnfarkt“ wird das morphologische Korrelat des Hirnparenchymschadens beschrieben, das durch bildgebende Verfahren nachgewiesen werden kann. Als transitorische ischämische Attacke (TIA) wird ein vorübergehendes, maximal 24 Stunden dauerndes, ischämiebedingtes fokales zerebrales oder okuläres Defizit verstanden.

### 5.2. KLASSIFIKATION

Dem ischämischen Schlaganfall liegt eine Minderung der lokalen Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe zugrunde. Dies führt zu einem Funktionsverlust im abhängigen Gebiet und in Abhängigkeit von der Schwere und Dauer der Minderdurchblutung und Empfindlichkeit des Gewebes zum Absterben von Hirngewebe. Bedingt durch die große Anzahl möglicherweise betroffener Hirnareale und der komplexen Organisation des Gehirns gibt es eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen. Die Ursachen ischämischer Schlaganfälle schließen einen Verschluss einer zerebralen Endarterie durch Thrombus oder Embolie (= thromboembolische Infarkte), durch Mikroangiopathie und hämodynamische Fernwirkung z.B. bei extrakraniellen Verschlüssen ein. Auch der zeitliche Verlauf ist sehr variabel. Die Symptome können nur Minuten oder Stunden andauern, progredient zunehmen oder persistieren. Die Definition der transitorisch ischämischen Attacke (TIA) rein anhand zeitlicher Kriterien ist aufgrund der modernen Bildgebung in Veränderung und sollte eingeschränkt werden auf Patienten ohne Läsionsnachweis im diffusionsgewichteten MR [4] und auch auf eine zeitlich begrenzte Symptombdauer [5]. Eine transiente Symptomatik mit nachgewiesener Läsion hat ein wesentlich höheres Risiko für einen nachfolgenden Schlaganfall mit bleibender Behinderung als eine transiente Symptomatik ohne Läsion in der Bildgebung [6]. Insgesamt ist eine TIA daher ebenfalls als ein Schlaganfall anzusehen, der eine identische Diagnostik und Rezidivprävention wie ein Schlaganfall mit persistierender Symptomatik erfordert. Unterschiede kann es in der Dringlichkeit diagnostischer Maßnahmen geben, da akuttherapeutische Maßnahmen (z.B. Rekanalisationstherapien) im Wesentlichen nur bei Patienten mit persistierenden Symptomen zur Anwendung kommen.

## 6. EMPFEHLUNGEN ZUM ALLGEMEINEN SCHLAGANFALLMANAGEMENT

Autoren: P.A. Ringleb, M. Köhrmann, M. Wagner

Mit Unterstützung von U. Fischer (Kapitel 6.3.5.3), A. Harloff (Kapitel 6.3.5.2, 6.3.5.3, 6.3.5.4), O. Jansen (Kapitel 6.3.5.5), P. Langguth (Kapitel 6.3.5.5)

### 6.1. PRÄHOSPITALMANAGEMENT UND FRÜHE STATIONÄRE ALLGEMEINBEHANDLUNG

Die frühzeitige Erkennung von Schlaganfall-Symptomen ist entscheidend für eine rechtzeitige Diagnosestellung und Behandlung. Die Ergebnisse zahlreicher Umfragen deuten allerdings darauf hin, dass das Wissen über Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls in der Bevölkerung gering ist. Das Nicht-Erkennen eines Schlaganfalls durch Betroffene oder Zeugen kann zu einer Verzögerung der Kontaktaufnahme mit dem Rettungsdienst führen, was wiederum die Chance des Patienten auf eine zeitnahe Behandlung verringern kann. Die Zahl der öffentlichen Aufklärungskampagnen, die das Erkennen der Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls verbessern sollen, hat in den letzten zehn Jahren zugenommen. Die Ergebnisse mehrerer Studien, die die Wirksamkeit dieser Kampagnen untersuchten, deuten darauf hin, dass sie mit einem erhöhten Bewusstsein für die Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls verbunden sind. Rasura et al. evaluierten 22 Studien, von denen sich 14 mit Kampagnen in den Massenmedien an die breite Öffentlichkeit richteten [7]. Die Autoren kamen allerdings zu dem Schluss, dass die Wirkung großer öffentlicher Gesundheitskampagnen mit Hilfe von Massenmedien oft kurzlebig und sie möglicherweise sogar ineffektiv sind. Das Fernsehen erwies sich noch als das effektivste Medium. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Kampagnen in den Massenmedien mit einem Anstieg des Einsatzes von Thrombolytika assoziiert sind. Deswegen ist es ein Ziel dieser Leitlinie zu regelmäßigen Laien-Fortbildungen aufzufordern und dafür wissenschaftlich begründete Informationen zur Verfügung zu stellen.

Mit dem routinemäßigen Einsatz der Thrombektomie kann schon „im Feld“ eine Einschätzung notwendig sein, ob ein Schlaganfallpatient von einem direkten (Helikopter-) Transport in ein entsprechendes Zentrum profitieren könnte. Dafür ist eine Anpassung der Screening-Tools notwendig.

#### 6.1.1. Anwendung von Screening Tools zur Schlaganfallerkennung

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.1:** Führt bei erwachsenen Patienten mit möglichem akutem Hirninfarkt oder TIA die Anwendung von Screening Tools zur Schlaganfallerkennung im Vergleich zur Nicht-Anwendung a) zu einer rascheren Zuweisung ins Krankenhaus? und/oder b) zu einem verbesserten funktionellen Outcome?

##### 6.1.1.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei Patienten mit akut aufgetretenen neurologischen Symptomen sollte eine etablierte Skala, beispielsweise FAST (Face-Arm-Speech-Test) angewendet werden, um prähospital nach einem Schlaganfall zu screenen.	↑	2	[8]

<b>B</b>	Die Verwendung einer validierten Skala zur Bestimmung der Schlaganfallsschwere kann empfohlen werden, da dies Einfluss auf Transportziel und -modalität haben kann.	↔	3	[8]
----------	---	---	---	-----

**Statement:** Der Verschluss eines großen intrakraniellen Gefäßes ist auch bei Vorliegen der Kombination von Hemiparese und kortikalen Symptomen (z.B. Aphasie, Neglect, Blickparese) wahrscheinlich (Konsens 100 %).

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.1.1.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien der American Heart Association (AHA, [10, 11]) empfehlen (LoE I, COR B-NR) die Verwendung eines Schlaganfallbewertungssystems durch Erste-Hilfe-Anbieter, einschließlich EMS-Dispatchern. Dies wird mit zwei Studien begründet. In beiden Studien war die diagnostische Sicherheit durch Anwendung von Skalen erhöht, allerdings wird eine Verbesserung der Skalen gefordert.

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt (LoE B), dass Aufklärungs-Kampagnen der Öffentlichkeit die Verwendung des Akronyms FAST (Face, Arms, Speech, Time) umfassen, um das Erkennen dieser Zeichen und die Erinnerung zu fördern. Mit einem LoE C wird empfohlen, dass alle Regionen ein Zuweisungssystem über die EMS-Leitstelle implementieren, um mögliche Schlaganfallzeichen (wie FAST – Face, Arms, Speech) zu erkennen, die potenzielle Schlaganfalldiagnose zu stellen und eine vorrangige Reaktion und Transport in ein Krankenhaus zu ermöglichen, das in der Lage ist rasche Diagnostik durchzuführen und zeitempfindliche Therapien einleiten kann (z. B. Bildgebung und akute Thrombolyse). Das EMS-Personal sollte bei der Beurteilung vor Ort validierte diagnostische Screening-Tools zur Beurteilung akuter Schlaganfallpatienten verwenden, a) Patienten sollten mit einem validierten Schlaganfall-Bewertungsinstrument, das die Komponenten von FAST (Gesicht, Arm, Sprache und Zeit) enthält, auf Anzeichen eines Schlaganfalls gescreent werden. b) Patienten, die FAST-Anzeichen aufweisen, sollten anschließend einem zweiten Screening mit einem zur Beurteilung der Schwere des Schlaganfalls validierten Tool unterzogen werden, das bei Entscheidungen über das Transportziel berücksichtigt werden kann.

Die Leitlinie des Royal College of Physicians (RCP, [12]) empfiehlt ein systematisches Screening von Patienten mit akutem fokalem neurologischem Defizit mittels validierter Skalen auf das Vorliegen eines Schlaganfalls oder TIA. Patienten mit klinischem Verdacht, die durch eine solche Skala negativ gescreent werden, sollen dennoch wie ein Schlaganfallpatient behandelt werden.

Ähnlich empfiehlt die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE, [13]) mit einem 1+ LoE bei Personen mit akuten neurologischen Symptomen die Verwendung validierter Tools wie dem FAST-Test, um auf einen Schlaganfall oder TIA zu screenen. Ohne einen konkreten Test zu nennen, entspricht dies auch der Empfehlung des RCP [12].

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt die Anwendung klinischer Screening-Werkzeuge durch das Personal der Notfallabteilung, wenn kein Schlaganfall-Team verfügbar ist. FAST und ROSIER hätten eine hohe Korrelation mit dem Verschluss eines großen intrakraniellen Gefäßes.

Die European Stroke Organisation (ESO)-Leitlinie zum Prähospital-Management [15] empfiehlt, dass alle Rettungssanitäter mit einer einfachen Schlaganfallsskala für die Prähospitalphase vertraut sind, um potenzielle Schlaganfallpatienten zu identifizieren. Eine bestimmte Skala kann nicht empfohlen werden. Die ESO-Leitlinie zur endovaskulären Therapie [16] konnte in 2019 keine Skala zur Erkennung von Patienten mit proximalem Gefäßverschluss empfehlen.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM, [17]) empfiehlt (Empfehlungsstärke A, 1) die Verwendung eines standardisierten neurologischen Untersuchungsalgorithmus, da so mit hoher Sicherheit neurologische Defizite nachgewiesen würden und eine gezielte Einweisung möglich gemacht würde. Als einziges Beispiel wird der FAST-Score genannt.

#### 6.1.1.3. Systematische Reviews

Die Empfehlungen der externen Leitlinien beruhen im Wesentlichen auf zwei systematischen Übersichtsarbeiten. Brandler et al. publizierten 2014 einen systematischen Review (SR), in dem die Genauigkeit der Erkennung von Schlaganfallpatienten vor dem Krankenhausaufenthalt mit dem QUADAS-2-Tool untersucht wurde. Die folgenden Skalen wurden in den Review einbezogen (siehe auch Tabelle 1): der Face Arm Speech Test (FAST), die Cincinnati Pre-hospital Stroke Scale (CPSS), Los Angeles Pre-hospital Stroke Screen (LAPSS), Melbourne Ambulance Stroke Screen (MASS), Medic Pre-hospital Assessment for Code Stroke (Med PACS), Ontario Pre-hospital Stroke Screening Tool (OPSS) und Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) [18]. Alle genannten Studien waren Beobachtungsstudien und es wurden solche ausgeschlossen, in denen Ärzte an der präklinischen Erhebung der Schlaganfallskala beteiligt waren. Die Sensitivität der präklinischen Schlaganfallskalen variierte zwischen 74 % und 97 %. Die Spezifität der FAST (13 %) und CPSS (24 %-79 %) war geringer als bei Skalen, die mehr Items enthielten, wie z.B. LAPSS (85 %-97 %), MASS (74 %-86 %) und OPSS (86 %), mit Ausnahme von Med PACS (33 %) und ROSIER (18 %). Das SR von Smith et al. beinhaltete die Ergebnisse von 36 Studien, in denen die Genauigkeit der LVO-Prädiktionskalen bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall oder vermutetem akuten Hirninfarkt in der präklinischen Phase oder in der Notaufnahme untersucht wurde. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass keine Skala sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität zur Bestimmung des Vorhandenseins vs. Nicht-Vorhandenseins eines LVO aufweist, und dass in der klinischen Praxis die Wahrscheinlichkeit, dass trotz negativem Test eine LVO vorliegen könnte, immer noch  $\geq 10\%$  ist [19].

#### 6.1.1.4. Sonstige Originalarbeiten

Es gibt Hinweise, dass die herkömmlichen Skalen wie FAST nicht geeignet sind, Patienten zu identifizieren, die für eine Thrombektomie in Frage kommen. Die Kombination von Hemiparese und Neglect bzw. Aphasie scheint eine höhere Sensitivität zu haben. Zwei Originalarbeiten untersuchten die Vorhersagekraft klinischer Symptome auf das Vorliegen einer LVO oder konsekutiver Entscheidung für eine mechanische Thrombektomie (MT). Beide gehen von pathophysiologischen Überlegungen aus, dass ein LVO zu einer kortikalen Funktionsstörung führen muss, während eine - auch schwere - Hemiparese auch durch einen „strategischen“ lakunären Infarkt in der inneren Kapsel verursacht sein kann. Entsprechend wurden Hemiparese und kortikale Symptome wie Aphasie oder Neglect (im Akutfall im Wesentlichen auf Blick- und Kopfwendung reduziert) als einzige Kriterien verwendet. Beume et al. 2018 untersuchten 543 konsekutive Patienten mit V.a. akuten Schlaganfall (< 4,5 Stunden bis zur Untersuchung), in etwa der Situation „im Feld“ entsprechend [20]. Bei einer Subgruppe nach CT waren TIAs (einschließlich „mimics“), Blutungen und Infarkte im hinteren Kreislauf ausgeschlossen. Kortikale Symptome allein ergaben eine Sensitivität von 0,91 für LVO und 0,90 für MT bei der praehospitalen Gruppe (PPV = 0,68, NPV = 0,88). Die Kombination von Hemiparese und Neglect bzw. Aphasie erhöhte die Spezifität auf 0,81. In der Subgruppe erhöhte sich die Spezifität auf 0,97 für LVO und 0,99 für MT. Kopf-, Blickwendungs alleine zeigte bei rechts wie linkshemisphärischen Insulten eine hohe Spezifität (0,76) und Sensitivität (0,78). Die Werte sind besser als in den anderen Skalen (3I-SS, CPSS, FAST-ED, LEGS, PASS und VAN), in deren Studien fast durchweg Blutungen ausgeschlossen waren, d.h. die nicht der Prähospitalphase entsprachen. Ein klarer Vorteil ist die Einfachheit und die fehlende Notwendigkeit einen cut-off errechnen zu müssen. Die Werte dieser einfachen Skala waren gleich gut wie ein NIHSS cut-off zwischen 7 und 10 für LVO. Eine zweite Studie benutzt Blickwendungs

und den Paresescore aus dem NIHSS und kommt bei 904 Patienten aus der Vor-Thrombektomie-Ära zu ähnlichen Werten von Sensitivität (0,89) und Spezifität (0,97; PPV = 0,95; NPV= 0,94) und bestätigt somit die vorgenannte Studie [21].

#### 6.1.1.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben u.a. basierend auf den zwei systematischen Reviews klare und übereinstimmende Empfehlungen, die nachvollziehbar sind und für die Beantwortung der Schlüsselfrage ausreichen. Daher wurde auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet.

Die prähospitalen Erkennungsrate von Schlaganfällen nimmt bei Verwendung einer systematischen Skala zu, wobei verschiedene Skalen zur Anwendung kommen können (siehe Tabelle 1). Je nach Art der Skala ist auch eine Einschätzung des Schlaganfall-Schweregrades möglich, was – je nach regionalen Gegebenheiten – die Wahl des Transportzieles beeinflussen kann (siehe hierzu auch Schlüsselfrage 1.2.3, Kapitel 6.2.2). Es ist zu erwarten, dass in Zukunft einfachere und spezifischere Skalen zur Triagierung einer LVO benutzt werden, die nur die Kombination von Paresen mit kortikalen Symptomen wie Blickwendung oder Aphasie benötigen und keine cut-off Kalkulation erfordern.

Tabelle 1: Vergleich verschiedener Skalen zum prä- oder früh-hospitalen Screening auf das Vorliegen eines Schlaganfalls (modifiziert nach [13])

Skala	FAST	LAPSS	CPSS	MASS	ROSIER
	Face Arm Speech Test	Los Angeles Prehospital Stroke Screen	Cincinnati Prehospital Stroke Scale	Melbourne Ambulance Stroke Screen	Recognition of Stroke in the Emergency Room
Literatur	a) [22] b) [23]	[24]	[25]	a) [26] b) [27]	[28]
Erfasser	Paramedics	Paramedics	Paramedics and emergency medical technicians	Paramedics	ER physicians
Patienten-anzahl	a) N=487 b) N=278	N=171	N=74	a) N=100 b) N=210	N=343
Anamnese	./.	age > 45 yrs, seizures history, at baseline patient is not wheelchair bound or bedridden and blood glucose.	./.	age > 45 yrs, seizure history, at baseline wheelchair bound or bedridden and blood glucose.	Demographic details, blood pressure and blood glucose concentrations. Items on loss of consciousness and seizure activity.
Körperliche Untersuchung	facial weakness, arm weakness and speech disturbance	facial asymmetry, hand grip and arm weakness	facial palsy, arm weakness and speech abnormalities	facial droop, hand grip, arm drift and speech abnormalities	facial weakness, arm weakness, leg weakness, speech disturbance and visual field defects
Sensitivität	82 %	59 %	85 %	–	93 %
Spezifität	83 %	85 %	79 %	–	83 %
PPV	89 %	87 %	88 %	–	90 %
NPV	73 %	55 %	75 %	–	88 %

PPV: positiv prädiktiver Wert; NPV: negativ prädiktiver Wert



## 6.1.2. Sauerstoffgabe

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.2:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die Gabe von Sauerstoff im Vergleich zu keiner Gabe das funktionelle Outcome?

### 6.1.2.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei Schlaganfallpatienten mit einer Sauerstoffsättigung < 95 % sollte Sauerstoff verabreicht werden, um eine Normoxämie zu erreichen.	↑	3	[13, 15, 17, 29]
<b>B</b>	Eine routinemäßige Sauerstoffgabe sollte <u>nicht</u> erfolgen.	↑	2	[13, 15, 29]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.1.2.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen die Unterstützung der Atemwege und Atmung bei Patienten mit akutem Schlaganfall und Vigilanzstörung oder bulbärer Dysfunktion mit einer Beeinträchtigung der Atmung (I, C-EO). Sauerstoff sollte verabreicht werden, um eine sPO<sub>2</sub> von > 94 % zu erreichen (I, C-LD). Nicht-hypoxischen Patienten mit akutem Schlaganfall sollte kein Sauerstoff (III: No Benefit; B-R). Diese Empfehlungen basieren auf der Leitlinie von 2013, bestätigt durch eine randomisierte Studie mit 8003 Patienten ohne Einfluss einer normobaren Sauerstofftherapie auf das klinische Outcome nach 90 Tagen [29].

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt keine routinemäßige Sauerstofftherapie bei Schlaganfallpatienten, die nicht hypoxisch sind (weak against). Eine genaue Grenze wird nicht angegeben. Begründet wird dies ebenfalls mit der oben genannten Studie.

Die kanadische Leitlinie [8] formuliert, dass unterstützender Sauerstoff bei Patienten mit einer normalen Sauerstoffsättigung nicht notwendig ist (C)

Eine ESO Leitlinie [15] empfiehlt eine titrierte Sauerstoffgabe bei Schlaganfallpatienten mit einer sPO<sub>2</sub>< 95 % um eine Normoxämie zu erreichen. Eine routinemäßige Sauerstoffgabe sollte nicht erfolgen

Die NICE-Leitlinie [13] und die RCP-Leitlinie [12] empfehlen unterstützenden Sauerstoff bei akuten Schlaganfallpatienten nur, wenn die Sauerstoffsättigung < 95 % beträgt. Die routinemäßige Gabe wird nicht empfohlen (1+).

Die DEGAM-Leitlinie [17] empfiehlt (Empfehlungsstärke B) die Gabe von Sauerstoff erst ab einer Sättigung < 95 %

### 6.1.2.3. Systematische Reviews

Die vorgenannten Leitlinien beziehen sich zumeist auf ein SR, und eine große RCT. Ding et al. publizierten 2018 eine systematische Übersicht zum Effekt einer normobaren Sauerstoffgabe (NBO) bei akuten Schlaganfallpatienten [30]. Insgesamt wurden 11 prospektive RCT-Studien mit 6.366 Patienten mit akutem Schlaganfall (NBO-Gruppe n=3207; Kontrollgruppe n=3159) in diese Analyse aufgenommen. Im Vergleich zu den Kontrollen zeigte sich in der Kurzzeit-Prognose ein geringfügiger Trend zu NBO-Vorteilen, was sich in einer Abnahme des NIHSS zeigte. Im Gegensatz dazu verringerte eine NBO die Barthel-Index-Scores zwischen 3 und 7 Monaten und erhöhte die Sterberaten bei 3, 6 Monaten und einem Jahr, während die mRS zwischen 3 und 6 Monaten unverändert blieb.

#### 6.1.2.4. Originalarbeiten

Es gab eine große randomisierte Studie, die die Schlüsselfrage adressiert. Das primäre Ziel der Schlaganfall-Sauerstoffstudie (SO<sub>2</sub>S) war es festzustellen, ob eine niedrig dosierte Sauerstofftherapie während der ersten drei Tage nach einem akuten Schlaganfall das Outcome im Vergleich zur üblichen Versorgung (Sauerstoff nur bei Bedarf) verbessert [29]. Sekundäres Ziel war es festzustellen, ob eine nächtliche Sauerstoffgabe wirksamer war als eine kontinuierliche Supplementation. In diese einfach verblindete, randomisierte klinische Studie wurden 8.003 Erwachsene mit akutem Schlaganfall aus 136 teilnehmenden Zentren in Großbritannien innerhalb von 24 Stunden nach der Krankenhauseinweisung aufgenommen, wenn sie keine eindeutigen Indikationen oder Kontraindikationen für oder gegen eine Sauerstoffbehandlung hatten. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten 72 Stunden lang kontinuierlichen Sauerstoff (n=2668), nächtlichen Sauerstoff (21:00 bis 07:00 Uhr) für 3 Nächte (n=2667) oder in der Kontrollgruppe Sauerstoff nur bei klinischer Indikation (n=2668). Der Sauerstoff wurde über Nasensonden mit 3 l/min verabreicht, wenn die Sauerstoffsättigung ≤ 93 % betrug, und mit 2 l/min, wenn die Sauerstoffsättigung über 93 % lag. Der primäre Endpunkt wurde mit der mRS nach 90 Tagen mittels postalischer Fragebögen erhoben. Die unadjustierte OR für ein besseres Ergebnis war 0,97 (95 %CI 0,89-1,05) für Sauerstoff vs. Kontrolle, für kontinuierlichen vs. nächtlichen Sauerstoff betrug die OR 1,03 (95 %CI 0,93-1,13). Es konnte keine Untergruppe identifiziert werden, die von der Sauerstoffgabe profitierte. Mindestens ein SAE trat bei 348 (13,0 %) Teilnehmern in der Gruppe mit kontinuierlichem Sauerstoff, bei 294 (11,0 %) in der Nachtgruppe und bei 322 (12,1 %) in der Kontrollgruppe auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei nicht-hypoxischen Patienten mit akutem Schlaganfall die prophylaktische Anwendung einer niedrig dosierten Sauerstoff-Supplementierung nach 3 Monaten weder Tod noch Behinderung verringerte.

#### 6.1.2.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen zur Gabe von normobarem Sauerstoff mit klinisch üblicher Flussrate, die nachvollziehbar sind. Daher wurde auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet. Es gibt bisher keinen Hinweis, dass eine routinemäßige normobare Sauerstoffgabe zur Besserung des klinischen Outcomes beiträgt. Daher sollte darauf verzichtet werden.

Auch die hyperbare Sauerstoffgabe wurde in einigen Studien untersucht. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2014, der 11 RCTs mit 705 Patienten umfasste, fand keinen Letalitätsunterschied (RR 0,97; 95 %CI 0,34-2,75) [31]. Der Einfluss auf Behinderungsskalen war uneinheitlich. Die Autoren schlussfolgerten, dass es keine guten Belege dafür gibt, dass die HBO die klinischen Ergebnisse nach ischämischem Schlaganfall verbessert. Die Möglichkeit eines klinischen Nutzens sei nicht ausgeschlossen und deswegen weitere Forschung erforderlich, um die Rolle der HBO bei dieser Erkrankung besser zu definieren

Weitere Fragen im Zusammenhang mit der Sauerstoffgabe bei Schlaganfallpatienten werden derzeit noch evaluiert. Das PROOF-Studienprogramm zur Anwendung normobarer Hyperoxygenation, d.h. mit Flussraten bis 40l/min, wird derzeit von der EU gefördert und hat mit dem Einschluss von Patienten begonnen [32]. Diese Studie beschränkt sich auf Patienten, bei denen wegen eines intrakraniellen Gefäßverschlusses eine endovaskuläre Therapie wahrscheinlich ist und die gemäß neuroradiologischer Kriterien eine Penumbra haben.

#### 6.1.3. Glukosestoffwechsel

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.3:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die Kontrolle und ggfs. Korrektur erniedrigter oder erhöhter Glukosewerte im Vergleich zu keiner Intervention das funktionelle Outcome?

### 6.1.3.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei allen Schlaganfallpatienten soll in den ersten 72 Stunden nach der Aufnahme der Blutzuckerspiegel überwacht werden, und unabhängig vom diabetischen Status eine geeignete Therapie zur Behandlung einer Hyperglykämie (Glukosespiegel > 180 mg/dl) eingeleitet werden.	↑↑	1	[14]
<b>B</b>	Bei akuten Schlaganfallpatienten soll der Blutzucker zwischen 70 mg/dl und 200 mg/dl (4 und 11 mmol/l) liegen.	↑↑	1	[13]
<b>C</b>	Die routinemäßige kontinuierliche Gabe von iv-Insulin nach ischämischem Schlaganfall soll <u>nicht</u> erfolgen, um eine strenge Kontrolle des Blutzuckerspiegels als Mittel zur Verbesserung des funktionellen Ergebnisses, des Überlebens oder des Infarktwachstums zu erreichen.	↑↑	1	[14, 33, 34]
<b>D</b>	Eine Hypoglykämie (< 60 mg/dl) sollte vermieden und umgehend ausgeglichen werden, z.B. mit 20-60 ml Glucose 40 %.	↑	3	[10, 17]
<b>E</b>	Die prästationäre Gabe von Insulin sollte <u>nicht</u> erfolgen.	↑	3	[15]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.1.3.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] verweisen auf Hinweise, dass eine anhaltende Hyperglykämie im Krankenhaus während der ersten 24 Stunden nach akutem Hirninfarkt im Vergleich zur Normoglykämie mit schlechteren Ergebnissen verbunden ist. Daher sei es sinnvoll, eine Hyperglykämie zu behandeln, um Blutzuckerspiegel in einem Bereich von 140 bis 180 mg / dl zu erreichen und engmaschig zu überwachen, um eine Hypoglykämie zu verhindern (IIa, C-LD). Dies wird im Wesentlichen mit der GIST-UK-Studie begründet [35]. In dieser Studie wurden 933 Patienten eingeschlossen und randomisiert, aber nicht-verblindet kontinuierlich i.v. mit Glucose-Insulin-Kalium oder Kochsalzlösung behandelt. Die Studie musste wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden und ergab keinen Unterschied in Bezug auf das klinische Outcome. Die Studie hatte jedoch eine Reihe von Design-Schwierigkeiten, so dass die Verallgemeinerbarkeit eingeschränkt ist.

Außerdem wird empfohlen, eine Hypoglykämie (BZ < 60 mg/dl) bei Patienten mit akutem Hirninfarkt zu behandeln (I, C-LD). Eine solche Hypoglykämie könne bei den meisten Patienten mit der langsamen intravenösen Gabe von 25 ml 50%iger Dextrose-Lösung schnell korrigiert werden. Orale glukosehaltige Lösungen seien ebenfalls eine vernünftige Behandlungsoption, benötigen jedoch länger, um den Blutzuckerspiegel anzuheben, und sind bei Patienten mit Dysphagie möglicherweise nicht praktikabel.

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt, dass bei allen Schlaganfallpatienten in den ersten 72 Stunden nach der Aufnahme der Blutzuckerspiegel überwacht werden soll, und unabhängig vom diabetischen Status eine geeignete Therapie zur Behandlung einer Hyperglykämie (Glukosespiegel > 180 mg/dl) eingeleitet werden soll (strong). Eine intensivierete Insulintherapie wird nicht empfohlen, um eine konsequente Einstellung des Blutzuckers zwischen 72 und 135 mg/dl zu erreichen.

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt bei allen Patienten mit mutmaßlichem Schlaganfall den Blutzucker zu messen (B), eine Hypoglykämie sollte konsequent behandelt werden (B), und auch wenn kein optimaler Blutzuckerbereich angegeben werden könne, wäre es angemessen eine Hyperglykämie zu behandeln, auch weil diese mit dem Risiko einer haemorrhagischen Transformation nach systemischer Thrombolysetherapie assoziiert sei.

Die ESO-Leitlinie [33] rät von der routinemäßigen Anwendung von iv-Insulin bei akuten Schlaganfallpatienten ab, um eine strenge Kontrolle des Blutzuckerspiegels als Mittel zur Verbesserung des funktionellen Ergebnisses, des Überlebens oder des Infarktwachstums zu erreichen (QoE low, SoR weak).

Eine weitere ESO-Leitlinie [15] rät aufgrund von Sicherheitsbedenken von der präklinischen Verabreichung von Insulin bei Personen mit Verdacht auf Schlaganfall und Hyperglykämie ab (QoE low, SoR weak).

Die NICE-Leitlinie [13] empfiehlt mit einer 1++ Empfehlung, dass akute Schlaganfallpatienten so behandelt werden sollen, dass der Blutzucker zwischen 72 mg/dl und 198 mg/dl (4 und 11 mmol/l) liegt. Ebenfalls mit einer 1++ Stärke wird empfohlen, dass alle Diabetiker mit Schlaganfall oder Herzinfarkt mit einer optimalen Insulintherapie behandelt werden sollten. Als optimaler BZ-Bereich wurde der o.g. konsentiert.

Die DEGAM-Leitlinie [17] empfiehlt (Empfehlungsstärke A) die prästationäre Messung des Blutzuckers, um die Differentialdiagnose einer Hypoglykämie sicher auszuschließen. Bei BZ-Werten < 60 mg/dl soll Glucose i. v. gegeben werden.

#### 6.1.3.3. Systematische Reviews

Zwei SRs [36, 37] liegen vor, die in den meisten Leitlinien zitiert und als Basis ihrer Entscheidung herangezogen werden. Die beiden Auswertungen berichten konsistent über einen fehlenden Nutzen einer intensivierten Therapie mit iv-Insulin, bei einer erhöhten Komplikations-Rate im Sinne von Hypoglykämien. In den Cochrane-Review gingen 11 RCTs mit 1.583 erwachsenen Patienten mit einem Blutzuckerspiegel von > 110 mg/dl (6.1 mmol/l) innerhalb von 24 Stunden nach einem Schlaganfall ein [36]. Die blutzuckersenkende Behandlung war nicht mit einer Verringerung von Tod oder Abhängigkeit (OR 0,99; 95 %CI 0,79-1,2) oder eines bleibenden neurologischen Defizits assoziiert. Die Rate symptomatischer Hypoglykämien war jedoch in der Interventionsgruppe höher (OR 14,6; 95 %CI 6,6 bis 32,2). Die andere Übersichtsarbeit umfasste 9 Studien mit N=1491 Teilnehmern zur Kontrolle erhöhter Blutzuckerwerte mit intravenösem Insulin [37]. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Letalität zwischen Patienten, die mit intravenösem Insulin behandelt wurden und Kontrollen (OR 1,16; 95 %CI 0,89-1,49). Auch die Rate des günstigen funktionellen Ergebnisses war statistisch nicht unterschiedlich (OR 1,01; 95 %CI 0,81-1,26). Die Raten von Hypoglykämie (OR 8,19; 95 %CI 5,60-11,98) und von symptomatischer Hypoglykämie (OR 6,15; 95 %CI 1,88-20,15) waren bei Patienten, die mit intravenösem Insulin behandelt wurden, signifikant höher.

#### 6.1.3.4. Sonstige Originalarbeiten

Zwischenzeitlich erfolgte die Publikation einer weiteren relevanten randomisierten Studie. SHINE (Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort) schloss erwachsene Patienten mit Hyperglykämie (Glukosekonzentration von > 110 mg/dl bei Diabetes bzw.  $\geq$  150 mg/dl bei Nichtdiabetes) und akutem ischämischen Schlaganfall bis zu 12 Stunden nach Symptombeginn ein [34]. Die Patienten wurden randomisiert, entweder mit kontinuierlich verabreichtem intravenösem Insulin unter Verwendung einer computergestützten Entscheidungshilfe (Ziel-Blutglukosekonzentration von 80-130 mg/dl; Intensivbehandlungsgruppe: n=581) oder s.c. Insulin (Ziel-Blutglukosekonzentration von 80-179 mg/dl;

Standardbehandlungsgruppe: n=570) über bis zu 72 Stunden behandelt zu werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit einem günstigen Outcome anhand der mRS nach 90 Tagen (mRS 0 bei NIHSS<sub>0</sub> 3-7; mRS 0-1 bei NIHSS<sub>0</sub> 8-14; mRS 0-2 bei NIHSS<sub>0</sub> 15-22). Von 1.151 Patienten, die randomisiert wurden (mittleres Alter, 66 Jahre [SD 13,1 Jahre]; 529 [46 %] Frauen, 920 [80 %] mit Diabetes), schlossen 1.118 (97 %) die Studie ab. Die Rekrutierung wurde wegen Aussichtslosigkeit auf der Grundlage vordefinierter Kriterien für die Zwischenanalyse gestoppt. Während der Behandlung lag der mittlere Blutzuckerspiegel in der Intensivbehandlungsgruppe bei 118 mg/dl und 179 mg/dl in der Standardbehandlungsgruppe. Ein günstiges Ergebnis trat bei 119 von 581 Patienten (20,5 %) in der Intensivbehandlungsgruppe und bei 123 von 570 Patienten (21,6 %) in der Standardbehandlungsgruppe auf (bereinigtes relatives Risiko 0,97; 95 %CI 0,87-1,08; p=0,55) Die Behandlung wurde wegen häufigeren Hypoglykämien oder anderer unerwünschter Ereignisse in der Intensivbehandlungsgruppe (65 von 581 Patienten; 11,2 %) gegenüber 18 von 570 Patienten (3,2 %) in der Standardbehandlungsgruppe vorzeitig abgebrochen. Eine schwere Hypoglykämie trat nur bei Patienten in der Intensivbehandlungsgruppe auf (15/581 [2,6 %]). Die Autoren folgerten, dass bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und Hyperglykämie die Behandlung mit intensiver vs. Standard-Glukosekontrolle über bis zu 72 Stunden nach 90 Tagen zu keinem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines günstigen funktionellen Ergebnisses führt.

#### 6.1.3.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Ergebnisse der SHINE-Studie ändern nichts an den vorformulierten LL-Empfehlungen, sondern bestätigen, gerade auch im Hinblick auf die hohe Rate an Hypoglykämien, weiter die Empfehlung gegen eine intensivierete Insulintherapie bei Patienten mit akutem Schlaganfall.

#### 6.1.4. Körpertemperatur

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.4:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die Reduktion einer erhöhten Körpertemperatur im Vergleich zu keiner Intervention das funktionelle Outcome?

##### 6.1.4.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Die Messung der Körpertemperatur als Teil der Vitalparameter-Überwachung wird im Abstand von 4 Stunden für die ersten 48 Stunden empfohlen.	↑↑	1	[8]
<b>B</b>	Bei akuten Schlaganfallpatienten mit Temperaturerhöhung (> 37,5 °C) sollte nach der Ursache gesucht werden (Konsens 100 %).	EK		[8]
<b>C</b>	Schlaganfallpatienten mit erhöhter Temperatur > 37,5 °C können mit einem Antipyretikum (z.B. Paracetamol) behandelt werden.	↔	2	[8, 38]
<b>D</b>	Die prophylaktische Gabe von Paracetamol sollte <u>nicht</u> erfolgen.	↑	2	[38]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

##### 6.1.4.2. Leitliniensynopse

Die ESO-Leitlinie [39] konnte für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und Hyperthermie keine Empfehlung zur Behandlung von Hyperthermie als Mittel zur Verbesserung des funktionellen

Ergebnisses und/oder des Überlebens geben. Die Prähospitalleitlinie gibt mangels Evidenz ebenfalls keine Empfehlung ab [15].

Die US-Leitlinie [10, 11] empfiehlt, dass Ursachen für Hyperthermie (Temperatur > 38 °C) identifiziert und behandelt werden sollten, und dass fiebersenkende Medikamente bei hyperthermen Patienten mit Schlaganfall verabreicht werden sollten, um die Temperatur zu senken (I, C-EO).

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt ein standardisiertes Protokoll zur Behandlung von Fieber zu etablieren (strong). Schlaganfallpatienten mit Fieber > 37,5 °C könnten mit Paracetamol als Antipyretikum behandelt werden. Begründet wird dies mit dem Subgruppen-Ergebnis der PAIS-Studie [38]

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt die Messung der Körpertemperatur als Teil der Vitalparameterkontrolle im 4 Stunden-Abstand für die ersten 48 Stunden (C). Bei Körpertemperatur > 37,5 °C wird empfohlen die Häufigkeit der Überwachung zu erhöhen, temperatursenkende Pflegemaßnahmen einzuleiten, auf mögliche Infektionen wie Lungenentzündung oder Harnwegsinfektion hin zu untersuchen (C) und bei Bedarf eine antipyretische und antimikrobielle Therapie einzuleiten (B).

#### 6.1.4.3. Systematische Reviews

Eine von Prasad & Krishnan 2010 publizierte Metaanalyse von sechs Studien mit 2.986 Patienten zeigte, dass Fieber innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn eines ischämischen Schlaganfalls mit einer Verdoppelung der Kurzzeitletalität verbunden war (OR 2,20; 95 %CI 1,59-3,03) [40]. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2009 umfasste fünf pharmakologische Studien zur Temperatursenkung und drei Studien zur physikalischen Kühlung mit insgesamt 423 Teilnehmern. Für keine der beiden Strategien wurde ein Nutzen in Bezug auf die Verringerung des Risikos von Tod oder Abhängigkeit (OR 0,9; 95 %CI 0,6 bis 1,4) oder Tod (OR 0,9; 95 %CI 0,5 bis 1,5) gefunden [41].

#### 6.1.4.4. Originalarbeiten

Die wesentliche RCT, auf die sich die externen Leitlinien bezogen, war die PAIS-Studie. Diese fand bei 1.400 Patienten keinen Nutzen der routinemäßigen Gabe von hochdosiertem Paracetamol [38]. Einige Gruppen (z.B. solche mit Fieber) könnten auf der Grundlage einer Subgruppenanalyse davon profitieren. Die PAIS-2-Studie wurde nach der Rekrutierung von 256 der 1.500 geplanten Patienten wegen langsamer Rekrutierung abgebrochen [42]. In dieser Studie wurden Patienten mit einer Temperatur von  $\geq 36,5^{\circ}\text{C}$  drei Tage lang hoch dosiert (2 Gramm) Paracetamol oder Placebo verabreicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Verteilung der mRS nach 90 Tagen (cOR 1,15; 95 %CI 0,74-1,79).

#### 6.1.4.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen, die nachvollziehbar sind. Daher wurde auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet. In Übereinstimmung mit der australischen und kanadischen Leitlinie empfiehlt die Leitliniengruppe den fakultativen Einsatz antipyretischer Medikamente bei einer Körpertemperatur über 37,5°C.

Derzeit wird in der PRECIOUS-Studie (EudraCT 2015-003179-32) untersucht, ob die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums, von Antipyretika oder Prokinetika das klinische Outcome nach 91 Tagen verbessert [43]. In einem 2x2x2-faktoriellen Design werden Patienten über 66 Jahren mit ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall mit einem NIHSS  $\geq 6$  randomisiert mit Ceftriaxon (2g/Tag), Paracetamol (4g/Tag), und Metoclopramid (30 mg/Tag) behandelt. Der Einschluss von 3.800 Patienten ist geplant. Diese Studie ist somit groß genug, um weitere klinisch relevante Evidenz zur prophylaktischen Infektbehandlung zu generieren.

### 6.1.5. Blutdruckmanagement

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.5:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die Reduktion erhöhter Blutdruckwerte im Vergleich zu keiner Intervention das funktionelle Outcome?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.6:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die Erhöhung erniedrigter Blutdruckwerte im Vergleich zum Verzicht hierauf das funktionelle Outcome?

#### 6.1.5.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei Patienten mit vermutetem Schlaganfall soll der Blutdruck gemessen werden.	↑↑	1	[17]
<b>B</b>	Die Messung des Blutdruckes wird im Abstand von höchstens 4 Stunden für die ersten 48 Stunden empfohlen. Die Messintervalle sollten verkürzt werden, bei erhöhten oder erniedrigten Blutdruckwerten, bei auffälligen Blutdruckschwankungen, oder nach einer rekanalisierenden Therapie (Konsens 100 %, siehe auch Kapitel 7).	EK		
<b>Statement:</b> Das ideale Blutdruckniveau, das in der hyperakuten Phase erreicht und aufrechterhalten werden soll, ist derzeit unbekannt und variiert möglicherweise patientenindividuell aufgrund der klinischen Konstellation (Konsens 100 %).				
<b>C</b>	Pharmakologische Wirkstoffe und Verabreichungswege sollten so gewählt werden, dass ein plötzlicher Blutdruckabfall vermieden wird (Konsens 100 %).	EK		
<b>D</b>	Bei einem Wert < 120 mmHg systolisch und Hinweisen auf eine Exsikkose sollte kristalloide Infusionslösung verabreicht werden (Konsens 100 %).	EK		[10, 17]
<b>E</b>	Blutdruckwerte ≥ 220 mmHg systolisch oder ≥ 120 mmHg diastolisch können behandelt werden, um den Blutdruck in den ersten 24 Stunden moderat (nicht mehr als 25%) zu senken und danach allmählich auf das Ziel einer langfristigen Schlaganfallsekundärprävention zu reduzieren.	↔	3	[8, 17]
<b>F</b>	Bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck, die für eine systemische Thrombolyse oder endovaskuläre Schlaganfalltherapie in Betracht kommen, sollte der Blutdruck ≤ 180/105 mmHg gesenkt werden, bevor eine rekanalisierende Therapie eingeleitet wird (siehe auch Kapitel 7.1.7 und 7.2.4).	↑	2	[10]

<b>G</b>	<p>Die Behandlung erhöhter Blutdruckwerte bei akuten Schlaganfallpatienten soll erfolgen, wenn ein hypertensiver Notfall mit mind. einer der folgenden schwerwiegenden medizinischen Begleiterecheinungen vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypertensive Enzephalopathie</li> <li>- hypertensive Nephropathie</li> <li>- hypertensive Herzinsuffizienz/Myokardinfarkt</li> <li>- Aortendissektion</li> <li>- Präeklampsie/Eklampsie</li> <li>- intrazerebrale Blutung mit systolischem Blutdruck &gt; 200 mmHg</li> </ul>	↑↑	1	[13]
----------	--	----	---	------

**Statement:** Bei Patienten mit Blutdruck < 220/120 mmHg, die keine systemische Thrombolyse oder endovaskuläre Schlaganfalltherapie erhalten und keine behandlungsindizierende Begleiterkrankung haben, ist die Einleitung oder Wiederbeginn einer antihypertensiven Behandlung innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden nach einem akuten ischämischen Schlaganfall nicht wirksam, um Tod oder Abhängigkeit zu verhindern (Konsens 100 %).

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.1.5.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck, die ansonsten für eine Behandlung mit IV-Alteplase in Frage kommen, sollte der Blutdruck sorgfältig gesenkt werden, so dass der systolische Blutdruck < 185 mmHg und der diastolische Blutdruck < 110 mmHg beträgt, bevor eine fibrinolytische IV-Therapie eingeleitet wird (I-B-NR). Bis zusätzliche Daten verfügbar sind, sei es bei Patienten, bei denen eine intraarterielle Therapie geplant ist und die keine IV-Thrombolysetherapie erhalten haben, vernünftig, den Blutdruck ≤ 185/110 mmHg vor dem Eingriff zu belassen (IIa, B-R). Bei Patienten mit akutem Hirninfarkt sei eine frühzeitige Behandlung der Hypertonie indiziert, wenn Begleiterkrankungen dies erfordern (z. B. gleichzeitiges akutes Koronareignis, akute Herzinsuffizienz, Aortendissektion, Postthrombolyse-ICB oder Präeklampsie/ Eklampsie). Eine anfängliche Senkung des Blutdrucks um 15 % wird als wahrscheinlich sicher bezeichnet (I, C-EO). Bei Patienten mit Blutdruck < 220/120 mmHg, die keine systemische Thrombolyse oder EST erhalten haben und keine behandlungsindizierende Begleiterkrankung haben, sei die Einleitung oder Reinitiierung der Behandlung von Bluthochdruck innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden nach einem akuten Hirninfarkt nicht wirksam, um Tod oder Abhängigkeit zu verhindern (III: No Benefit; A). Bei Patienten mit Blutdruck ≥ 220/120 mmHg, die keine systemische Thrombolyse oder EST erhalten und keine behandlungsindizierende Begleiterkrankung haben, ist der Nutzen der Einleitung oder Reinitiierung einer Hypertoniebehandlung innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden ungewiss. Es könnte sinnvoll sein, den Blutdruck in den ersten 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls um 15 % zu senken (IIb, C-EO). Der Beginn oder Neustart einer antihypertensiven Therapie während eines Krankenhausaufenthaltes bei neurologisch stabilen Patienten mit einem Blutdruck > 140/90 mmHg sei sicher und angemessen, um die langfristige Blutdruckkontrolle zu verbessern, sofern dies nicht kontraindiziert ist (IIa, B-R). Die Wirksamkeit der medikamenteninduzierten Hypertonie bei Patienten mit akutem Hirninfarkt sei nicht gut belegt (IIb, C-LD). Hypotonie und Hypovolämie sollten korrigiert werden, um die zur Unterstützung der Organfunktion notwendige systemische Perfusion aufrechtzuerhalten (I, C-EO).

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt keine intensive Blutdrucksenkung in der Akutphase der Behandlung auf einen Ziel-SBP von < 140 mmHg für Patienten mit Schlaganfall (weak against). Bereits



vorhandene blutdrucksenkende Medikamente könnten pausiert werden, bis die Patienten neurologisch stabil sind und die Behandlung sicher durchgeführt werden kann (weak).

Die kanadische Leitlinie [8] formuliert, dass das ideale Blutdruckniveau, das in der hyperakuten Phase erreicht und aufrechterhalten werden soll, derzeit unbekannt ist. Pharmakologische Wirkstoffe und Verabreichungswege sollten so gewählt werden, dass ein plötzlicher Blutdruckabfall vermieden wird (C). Bei Patienten, die nicht für eine Thrombolyse in Frage kommen, sollte die Behandlung von Bluthochdruck im Rahmen eines akuten ischämischen Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke nicht routinemäßig erfolgen (C). Extreme Blutdruckerhöhungen (z.B. systolischer Blutdruck > 220 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 120 mmHg) sollten behandelt werden, um den Blutdruck in den ersten 24 Stunden um etwa 15 % aber nicht mehr als 25 % zu senken und danach allmählich auf das Ziel einer langfristigen sekundären Schlaganfallprävention zu reduzieren (C).

Die NICE-Leitlinie [13] und die RCP-Leitlinie [12] empfehlen die antihypertensive Behandlung von Menschen mit akutem Schlaganfall nur dann (1++), wenn ein hypertensiver Notfall mit mindestens einer folgenden schwerwiegenden medizinischen Begleiterscheinung vorliegt:

- hypertensive Enzephalopathie
- hypertensive Nephropathie
- hypertensive Herzinsuffizienz/Myokardinfarkt
- Aortendissektion
- Präeklampsie/Eklampsie
- intrazerebrale Blutung mit systolischem Blutdruck über 200 mmHg.

Wenn eine systemische Thrombolyse geplant ist, soll der Blutdruck < 185/110 mmHg gesenkt werden.

Die ESO-Leitlinie [15] empfiehlt prä-hospital erhöhte Blutdruckwerte bei Patienten mit mutmaßlichem Schlaganfall nicht zu behandeln (QoE low, SoR weak).

Die DEGAM-Leitlinie [17] empfiehlt (Empfehlungsstärke 0) als Adaption der AHA-Leitlinie, dass Blutdruckwerte  $\geq 220$  mmHg per vorsichtiger medikamentöser Titration um 15 % gesenkt werden können. Mit Empfehlungsstärke B wird empfohlen, dass bei einem Wert < 120 mmHg systolisch und Hinweisen auf eine Exsikkose eine kristalloide Infusionslösung verabreicht werden sollte.

### 6.1.5.3. Systematische Reviews

Zwei SRs von Lee et al. (2015) und Bath et al. (2014) liegen vor [44, 45] und bilden gemeinsam mit einem Cochrane-Review die Basis der oben genannten Leitlinienempfehlung. Beide SRs zeigten, dass es in den analysierten Studien keinen Gesamteffekt der Behandlung auf die Mortalität gab. Auch bei der Analyse der Untergruppe des Hirninfarktes konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Bei der Auswertung von Lee et al. identifizierte die systematische Suche 13 randomisierte kontrollierte Studien mit 12.703 Teilnehmern, die eine frühe Blutdrucksenkung und -kontrolle verglichen. Die Meta-Analyse zeigte, dass die Blutdrucksenkung bei frühem ischämischen Schlaganfall weder nach 3 Monaten noch am Studienende das Risiko für Tod oder Abhängigkeit beeinflusst (RR 1,04; 95 %CI 0,96-1,13; P=0,35). Die Blutdrucksenkung hatte auch keinen Effekt auf wiederkehrende vaskuläre Ereignisse, sowie auf Behinderung oder Tod, Gesamletalität, wiederkehrende Schlaganfälle und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [44]. Die Cochrane-Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 schloss 26 Studien mit 17.011 Teilnehmern ein (8497 Teilnehmer erhielten eine aktive Therapie und 8514 Teilnehmer ein Placebo/Kontrolle). Die meisten Daten stammten aus Studien, die ein breites Zeitfenster für die Rekrutierung hatten; in vier Studien wurde die Behandlung innerhalb von sechs Stunden und in einer Studie innerhalb von acht Stunden durchgeführt. Die Studien testeten adrenergische Alpha-2-Agonisten (A2AA), Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARA), Kalziumkanalblocker (CCB), Stickstoffmonoxid (NO)-Spender,

thiazidähnliche Diuretika und eine zielgerichtete Blutdrucksenkung. In einer Studie wurde Phenylephrin getestet. 24 Stunden nach der Randomisierung reduzierten orale ACE-Hemmer den systolischen Blutdruck (SBP, mittlere Differenz (MD) -8 mmHg; 95 %CI -17 zu 1) und den diastolischen Blutdruck (DBP, MD -3 mmHg; 95 %CI -9 zu 2), sublinguale ACE-Hemmer reduzierten den SBP (MD -12 mmHg; 95 %CI -26 bis 2) und DBP (MD -2; 95 %CI -10 bis 6), orale ARA reduzierte SBP (MD -1 mmHg; 95 %CI -3 bis 2) und DBP (MD -1 mmHg; 95 %CI -3 bis 1), orale Betablocker reduzierten den SBP (MD -14 mmHg; 95 %CI -27 bis -1) und den DBP (MD -1 mmHg; 95 %CI -9 bis 7), intravenöse (iv) Betablocker reduzierten den SBP (MD -5 mmHg; 95 %CI -18 bis 8) und den DBP (-5 mmHg; 95 %CI -13 bis 3), orale CCBs reduzierten den SBP (MD -13 mmHg; 95 %CI -43 bis 17) und den DBP (MD -6 mmHg; 95 %CI -14 bis 2), i.v.-CCBs reduzierten den SBP (MD -32 mmHg; 95 %CI -65 bis 1) und den DBP (MD -13; 95 %CI -31 bis 6), NO-Spender reduzierten den SBP (MD -12 mmHg; 95 %CI -19 bis -5) und den DBP (MD -3; 95 %CI -4 bis -2), während Phenylephrin den SBP nicht signifikant erhöhte (MD 21 mmHg; 95 %CI -13 bis 55) und den DBP nicht beeinflusste (MD 1 mmHg; 95 %CI -15 bis 16). Die Blutdrucksenkung verringerte den Endpunkt „Tod oder Behinderung“ jedoch weder in Abhängigkeit von der Substanzgruppe (OR 0,98; 95 %CI 0,92 bis 1,05), Schlaganfalltyp (OR 0,98; 95 %CI 0,92 bis 1,05) noch von der Zeit bis zur Behandlung (OR 0,98; 95 %CI 0,92 bis 1,05). Die Behandlung innerhalb von sechs Stunden nach dem Schlaganfall schien wirksam zu sein, um „Tod oder Abhängigkeit“ zu reduzieren (OR 0,86; 95 %CI 0,76 bis 0,99), aber nicht die Mortalität (OR 0,70; 95 %CI 0,38 bis 1,26) am Studienende [45].

#### 6.1.5.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.1.5.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zwei große RCTs wurden erst nach den oben zitierten Leitlinien und systematischen Reviews publiziert und sind daher in diesen nicht berücksichtigt.

Ziel des Blutdruckarmes der ENCHANTED-Studie (NCT01422616) war die Evaluation einer intensiven Blutdrucksenkung (systolischer Zielblutdruck 130-140 mmHg innerhalb einer Stunde) im Vergleich zu der in den obigen Leitlinien empfohlenen Blutdrucksenkung (systolischer Zielblutdruck < 180 mmHg) bei Patienten, die mit Alteplase behandelt worden waren [46]. 2196 Patienten wurden eingeschlossen: 1081 in die Intensivgruppe und 1115 in die Standardgruppe. Die mediane Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur Randomisierung betrug 3,3 Stunden (IQR 2,6-4,1). Der mittlere systolische Blutdruck über 24 Std. betrug 144,3 mmHg (SD 10,2) in der Intensivgruppe und 149,8 mmHg (SD 12,0) in der Standardgruppe ( $p < ,0001$ ). Der funktionelle Status (mRS-Score-Verteilung) nach 90 Tagen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Odds Ratio 1,01; 95 %CI 0,87-1,17). Eine intrakranielle Blutung trat bei den Patienten der Intensivgruppe seltener auf (14,8 % vs. 18,7 %; OR 0,75; 95 %CI 0,60-0,94). Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich nicht (OR 0,86; 95 %CI 0,70-1,05). Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen intensiver Blutdrucksenkung und der rt-PA-Dosis (einer Frage, der in ENCHANTED auch nachgegangen worden war) [47]. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse so, dass obwohl eine intensivere Blutdrucksenkung sicher ist, und weniger intrakranielle Blutungen auftraten, dies nicht zu einem verbesserten klinischen Ergebnis führte.

In der RIGTH-2-Studie wurde evaluiert, ob die prähospital Anwendung von transdermaleme Glycerylnitrat (GTN; auch bekannt als Nitroglycerin) das klinische Ergebnis verbessert, wenn es sehr früh nach Schlaganfallbeginn verabreicht wird (ISRCTN26986053[48]). Die Studie war multizentrisch, prospektiv, randomisiert und Placebo-kontrolliert. Die Gabe erfolgte durch Mitarbeiter des Rettungsdienstes. Eingeschlossen wurden Patienten bis zu 4 Std. nach Symptombeginn, mit einem FAST-Score von 2 oder 3, und einem systolischen Blutdruck  $\geq$  120 mmHg. Patienten erhielten entweder

transdermales GTN (5 mg einmal täglich über 4 Tage) oder ein Scheinpflaster. Es wurden 1149 Patienten eingeschlossen. Die Zeit bis zur Randomisierung betrug im Median 71 Minuten (IQR 45-116). 597 (52 %) Patienten hatten einen ischämischen Schlaganfall, 145 (13 %) hatten eine intrazerebrale Blutung, 109 (9 %) hatten eine TIA, und 297 (26 %) hatten ein „stroke mimic“. In der GTN Gruppe waren bei Krankenhausaufnahme der SBP um 5,8 mmHg ( $p < ,0001$ ) und der DBP um 2,6 mmHg ( $p=0,0026$ ) niedriger als in der Placebo-Gruppe. Nach 90 Tagen gab es keinen Unterschied in den Werten der mRS zwischen den Gruppen von Teilnehmern mit einer Schlaganfalldiagnose (acOR 1,25; 95 %CI 0,97-1,60) mit einem Trend zugunsten der der Placebobehandlung. Auch in der Gesamtkohorte gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (acOR 1,04; 95 %CI 0,84-1,29). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den sekundären Ergebnissen, Tod (behandlungsbedingte Todesfälle: 36 in der GTN-Gruppe gegenüber 23 in der Scheingruppe;  $p=0,091$ ), oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $p=0,16$ ). Bei Patienten mit der finalen Diagnose einer intrazerebralen Blutung (ICB) hatte die prästationäre Behandlung mit GTN einen eher nachteiligen Effekt. Auch wenn der Interaktionstest bzgl. des primären Endpunktes nicht signifikant war ( $p=0,43$ ) so hatten GNT-behandelte Patienten mit ICB größere Hämatome (OR 1,95; 95 %CI 1,07-3,58) und häufiger eine Mittellinienverlagerung (OR 2,42; 95 %CI 1,26-4,68). Die Autoren schlussfolgerten, dass die prähospitalen Behandlung mit transdermalen GTN das funktionelle Ergebnis bei Patienten nicht zu verbessern scheint.

Die Leitliniengruppe kam überein, dass beide Studien die bisherigen Leitlinienempfehlungen nicht verändern. Da die oben beschriebenen Leitlinien klare und übereinstimmende Empfehlungen abgeben, die nachvollziehbar sind, wurde auf eine weitergehende systematische Evidenzgewinnung verzichtet.

### 6.1.6. Thromboseprophylaxe

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.7:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA eine medikamentöse oder mechanische Thromboseprävention im Vergleich zu keiner Thromboseprävention das funktionelle Outcome?

#### 6.1.6.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>Statement:</b> Folgende Umstände bedingen ein hohes Thromboembolierisiko (Konsens 100 %):				
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Höhergradige Beinparese (item auf der NIHSS <math>\geq 3</math>),</li> <li>- Unfähigkeit sich unabhängig zu mobilisieren,</li> <li>- Patienten mit venöser Thromboembolie in der Anamnese,</li> <li>- Dehydrierung, und</li> <li>- Komorbiditäten wie Malignom</li> </ul>				
<b>A</b>	Die intermittierende pneumatische Kompression (IPC) sollte bei immobilen Patienten mit Hirninfarkt angewendet werden.  Sie sollte nicht bei Patienten mit offenen Wunden an den Beinen und mit Vorsicht bei Patienten mit bestehender TVT, Herzinsuffizienz, schweren peripheren Gefäßerkrankungen oder Verwirrtheit angewendet werden, bei denen Mobilisierungsversuche ohne Aufsicht zu Stürzen und Verletzungen führen könnten.	↑	2	[49]

<b>B</b>	Eine prophylaktische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) (5000 IU 2-3x täglich) oder niedermolekularem Heparin (LMWH) oder Heparinoid kann bei immobilen Patienten mit ischämischem Schlaganfall erfolgen, wenn der Nutzen einer Verringerung des Risikos venöser Thromboembolien hoch genug ist, um die mit ihrer Anwendung verbundenen erhöhten Risiken intrakranieller und extrakranieller Blutungen auszugleichen.	↔	3	[14, 49]
<b>C</b>	Kompressionsstrümpfe sollten bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall <u>nicht</u> verwendet werden.	↑	2	[10, 14, 49]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.1.6.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen bei immobilen Schlaganfallpatienten ohne Kontraindikationen zusätzlich zur Routineversorgung (Aspirin und Hydratation) die intermittierende pneumatische Kompression (IPC) gegenüber der Routineversorgung, um das Risiko einer tiefen Venenthrombose (TVT) zu verringern (I; B-R). Der Nutzen von prophylaktisch dosiertem subkutanem Heparin (unfraktioniertes Heparin [UFH] oder LMWH) bei immobilen Patienten mit akutem Hirninfarkt sei nicht gut belegt (IIb; A). Bei prophylaktischer Antikoagulation sei der Nutzen einer prophylaktischen Dosis LMWH gegenüber einer prophylaktischen Dosis UFH ungewiss (IIb; B-R). Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollten keine elastischen Kompressionsstrümpfe verwendet werden (III: Harm; B-R).

Die australische Leitlinie [14] formuliert, dass bei akuten ischämischen Schlaganfallpatienten, die immobil sind, niedermolekulares Heparin in prophylaktischen Dosen verwendet werden kann, sofern keine Kontraindikationen vorlägen (weak). Bei akuten Schlaganfallpatienten, die immobil sind, kann die intermittierende pneumatische Kompression eingesetzt werden, entweder als Alternative zu niedermolekularem Heparin oder bei Patienten mit einer Kontraindikation zur pharmakologischen TVT-Prophylaxe (einschließlich Patienten mit intrazerebraler Blutung oder innerhalb von 24 Stunden nach der Thrombolyse) (weak). Antithrombosestrümpfe werden nicht zur Prävention von TVT oder PE nach Schlaganfall empfohlen (strong against).

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt alle Schlaganfallpatienten auf ihr Risiko zu untersuchen, eine venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) zu entwickeln. Zu den Patienten mit hohem Risiko gehören Patienten, die eine oder beide unteren Extremitäten nicht bewegen können, Patienten, die nicht in der Lage sind, sich unabhängig zu mobilisieren, Patienten mit einer Vorgeschichte mit venösen Thromboembolien, Dehydrierung bzw. Komorbiditäten wie Krebs. Bei Patienten mit hohem Risiko für venöse Thromboembolien sollten sofort mit einer intermittierenden pneumatischen Oberschenkelkompression oder einer pharmakologischen venösen Thromboembolieprophylaxe begonnen werden, wenn keine Kontraindikation vorliegt (z.B. systemische oder intrakranielle Blutung) (A). Niedermolekulares Heparin sollte für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall mit hohem Risiko für venöse Thromboembolien in Betracht gezogen werden, bzw. unfraktioniertes Heparin für Patienten mit Niereninsuffizienz (A).

Die Leitlinie des RCP [12] empfiehlt bei immobilen Patienten die Anwendung einer IPC innerhalb von 3 Tagen nach Aufnahme. Die Behandlung sollte über 30 Tage, oder bis zur Entlassung erfolgen. Die routinemäßige Gabe von niedermolekularem Heparin oder Kompressionsstrümpfen wird nicht empfohlen.

Die ESO-Leitlinie [49] empfiehlt, dass Kompressionsstrümpfe bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall nicht verwendet werden sollten (QoE moderate, SoR strong against). Die intermittierende pneumatische Kompression (IPC) sollte bei immobilen Patienten mit ischämischem Schlaganfall angewendet werden. Sie sollte nicht bei Patienten mit offenen Wunden an den Beinen und mit Vorsicht bei Patienten mit bestehender TVT, Herzinsuffizienz, schweren peripheren Gefäßerkrankungen oder Verwirrtheit angewendet werden, bei denen Mobilisierungsversuche ohne Aufsicht zu Stürzen und Verletzungen führen könnten (QoE moderate, SoR strong for). Eine prophylaktische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) (5000 IU 2-3x täglich) oder niedermolekularem Heparin (LMWH) oder Heparinoid sollte bei immobilen Patienten mit ischämischem Schlaganfall in Betracht gezogen werden, bei denen der Nutzen einer Verringerung des Risikos venöser Thromboembolien hoch genug ist, um die mit ihrer Anwendung verbundenen erhöhten Risiken intrakranieller und extrakranieller Blutungen auszugleichen (QoE moderate, SoR weak for). Wenn die Indikation zur prophylaktischen Antikoagulation gestellt wurde, sollte LMWH oder Heparinoid anstelle von UFH in Betracht gezogen werden, da es das Risiko einer Thrombose stärker reduziert, die Anwendung erleichtert, die Personalkosten reduziert und den Patientenkomfort im Vergleich zu mehrmaligen täglichen Injektionen erhöht. Diese Vorteile sollten aber gegen das höhere Risiko extrakranieller Blutungen, höhere Medikamentenkosten und Risiken bei älteren Patienten mit schlechter Nierenfunktion abgewogen werden (QoE moderate, SoR weak for).

#### 6.1.6.3. Systematische Reviews

Entfällt.

#### 6.1.6.4. Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.1.6.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen, die nachvollziehbar sind. Daher wurde auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet.

Die der europäischen Leitlinie zugrundeliegende systematische Übersichtsarbeit schloss eine sehr große Studie (N=14.579), und vier kleinere Studien zu unfraktioniertem Heparin, acht kleine Studien zu niedermolekularem Heparin oder Heparinoiden und eine Studie zu einem Heparinoid ein [49]. Eine prophylaktische Antikoagulation führte nicht zu einer signifikanten Auswirkung auf die Letalität oder den Funktionsstatus. Es fand sich eine statistisch signifikante Reduktion symptomatischer Lungenembolien (OR 0,69; 95 %CI 0,49-0,98) und tiefer zumeist asymptomatischer Venenthrombosen (OR 0,21; 95 %CI 0,15-0,29). Andererseits gab es eine statistisch signifikante Zunahme symptomatischer intrakranieller Blutungen (OR 1,68; 95 %CI 1,11-2,55) und symptomatischer extrakranieller Blutungen (OR 1,65; 95 %CI 1,0-2,75). Es wurde für möglich erachtet, dass es eine Untergruppe von Patienten gibt, bei denen der Nutzen einer Verringerung des Risikos venöser Thromboembolien hoch genug ist, um das erhöhte Risiko intrakranieller und extrakranieller Blutungen auszugleichen. Es wurde jedoch kein Prognoseinstrument zur Identifizierung einer solchen Untergruppe vorgestellt.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2015 schloss 24 Studien mit 23.748 Teilnehmern ein [50]. Die Qualität der Studien war sehr unterschiedlich. Die getesteten Antikoagulanzen waren unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine, Heparinoide, orale Antikoagulanzen und Thrombininhibitoren. Über 90 % der Evidenz bezieht sich auf die Wirkung einer Antikoagulanzen-Therapie, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn eingeleitet wurde. Auf der Grundlage von 11 Studien (22.776 Teilnehmer) gab es keine Hinweise darauf, dass eine innerhalb der ersten 14 Tage nach Schlaganfallbeginn begonnene Antikoagulanzen-Therapie am Ende der Nachbeobachtung die Mortalität reduziert (OR 1,05; 95 %CI 0,98 bis 1,12). Ebenso gab es auf der Grundlage von acht Studien (22.125 Teilnehmer)

keinen Hinweis darauf, dass eine frühe Antikoagulation die Wahrscheinlichkeit, am Ende der Nachbeobachtung tot oder abhängig zu sein, verringert (OR 0,99; 95 %CI 0,93 bis 1,04). Obwohl eine frühe Antikoagulationstherapie mit weniger rezidivierenden ischämischen Schlaganfällen assoziiert war (OR 0,76; 95 %CI 0,65 bis 0,88), war sie auch mit einer Zunahme symptomatischer intrakranieller Blutungen assoziiert (OR 2,55; 95 %CI 1,95 bis 3,33). In ähnlicher Weise verringerte eine frühe Antikoagulation die Häufigkeit symptomatischer Lungenembolien (OR 0,60; 95 %CI 0,44 bis 0,81), aber dieser Vorteil wurde durch eine Zunahme der extrakraniellen Blutungen (OR 2,99; 95 %CI 2,24 bis 3,99) wettgemacht [50]. Zwei Jahre später publizierte die gleiche Autorengruppe ein Cochrane-Review zu niedermolekularem Heparin und Heparinoiden. Es konnten neun Studien mit 3.137 Teilnehmern eingeschlossen werden. Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (UFH) gab es keinen Hinweis auf einen Effekt von LMWH oder Heparinoiden auf die Mortalität (5,9 % unter LMWH/Heparinoiden vs. 5,2 % unter UFH; OR 1,06; 95 %CI 0,78 bis 1,47). LMWH oder Heparinoid waren im Vergleich zu UFH mit einer signifikanten Reduktion des Auftretens tiefer Venenthrombose assoziiert (OR 0,55; 95 %CI 0,44 bis 0,70). Die Anzahl der wichtigsten klinischen Ereignisse wie Lungenembolie (PE) und intrakranielle Blutungen war zu gering, um eine zuverlässige Abschätzung der Relevanz zu ermöglichen [51].

Der Cochrane-Review zu physikalischen Methoden zur Thromboseprävention identifizierte zwei Studien zu „graduated compression stockings“ (GCS), an denen 2.615 Patienten teilnahmen, und zwei kleine Studien zur „intermittent pneumatic compression“ (IPC), an denen 177 Patienten teilnahmen. Insgesamt waren physikalische Methoden nicht mit einer signifikanten Reduktion von TVTs (OR 0,85; 95 %CI 0,70 bis 1,04) oder Todesfällen (OR 1,12; 95 %CI 0,87 bis 1,45) verbunden. Die Anwendung der GCS war nicht mit einer signifikanten Reduktion des Risikos einer TVT (OR 0,88; 95 %CI 0,72 bis 1,08) oder des Todes (OR 1,13; 95 %CI 0,87 bis 1,47) verbunden. Die IPC war mit einer nicht-signifikanten Risikoreduktion für eine TVT (OR 0,45; 95 %CI 0,19 bis 1,10) verbunden, ohne dass es Hinweise auf eine Auswirkung auf die Letalität gab (OR 1,04; 95 %CI 0,37 bis 2,89) [52].

In eine 2018 publizierte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden sieben randomisierte kontrollierte Studien mit 3.551 Schlaganfallpatienten eingeschlossen [53]. Insgesamt reduzierte die IPC die Inzidenz der TVT bei Schlaganfallpatienten signifikant (RR 0,50; 95 %CI 0,27 bis 0,94). Die Rate unerwünschter Ereignisse wurde durch IPC deutlich erhöht (RR 5,71; 95 %CI 3,40 bis 9,58). Die mittlere Überlebensdauer konnte durch IPC um 0,9 Tage verlängert werden.

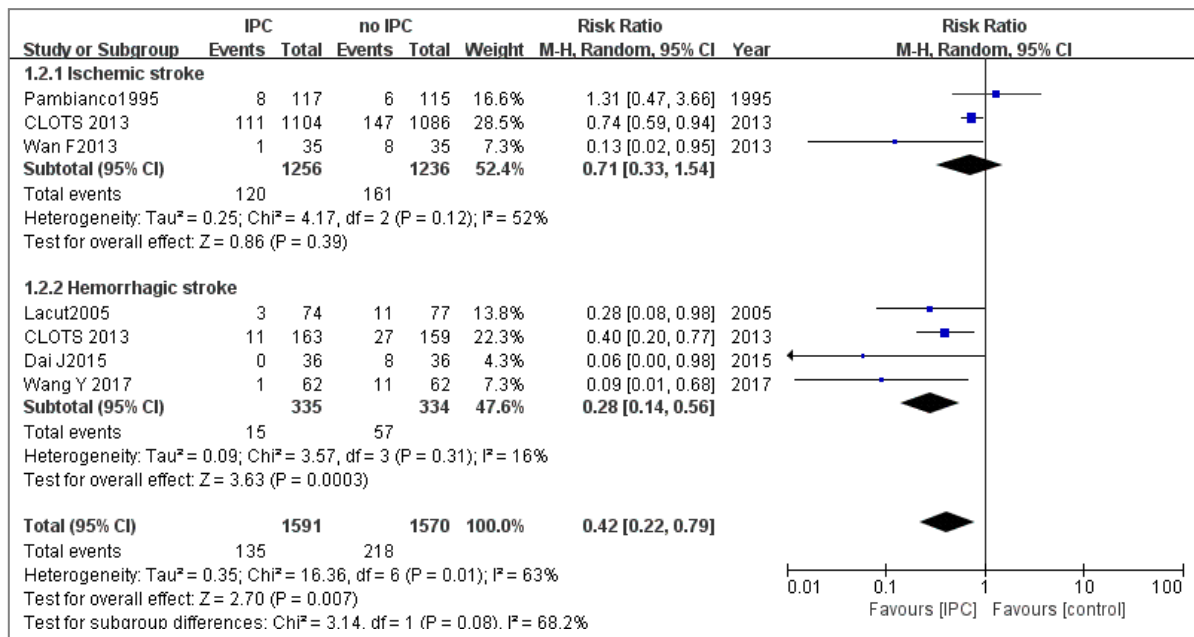


Abbildung 1: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle, der die Wirkung der intermittierenden pneumatischen Kompression (IPC) auf das Risiko einer tiefen Venenthrombose (TVT) im Vergleich zu keiner IPC zeigt. Die Studien sind in der Reihenfolge ihres Erscheinungsjahres aufgelistet. CI gibt das Konfidenzintervall und RR das Risikoverhältnis an (nach [53])

CLOTS (Clots in Legs or stockings After Stroke) 3 war eine multizentrische Studie, an der 2.867 Patienten in 94 Zentren in Großbritannien teilnahmen und in der die Anwendung einer IPC mit Routineversorgung mit keiner IPC mit Routineversorgung bei immobilen Schlaganfallpatienten zur Prophylaxe venöser Thromboembolien verglichen wurde. Die Patienten wurden innerhalb von 3 Tagen nach dem akuten Schlaganfall aufgenommen und konnten ohne die Hilfe einer anderen Person nicht zur Toilette mobilisiert werden. Die Routineversorgung wurde definiert als die Verwendung von Aspirin bei nicht hämorrhagischem Schlaganfall, Hydratation und möglichen Kompressionsstrümpfen. Insgesamt 31 % der Patienten erhielten prophylaktisch oder in voller Dosis Heparin oder LMWH, aber diese Patienten waren gleichmäßig auf beide Behandlungsgruppen verteilt. Nach Ausschluss von 323 Patienten, die frühzeitig starben und 41, die kein Screening hatten, trat der primäre Endpunkt (tiefe Venenthrombose) bei 122 von 1267 IPC-Teilnehmern (9,6 %) auf, verglichen mit 174 von 1245 Teilnehmern ohne IPC (14,0 %), was eine adjustierte OR von 0,65 ergab (95 %CI 0,51-0,84; P=0,001). Bei den mit IPC behandelten Patienten gab es eine statistisch signifikante Verbesserung des 6-Monats-Überlebens (HR 0,86; 95 %CI 0,73-0,99; P=0,042), aber keine Reduktion der Behinderung. Hautläsionen waren in der IPC-Gruppe häufiger (3,1 % gegenüber 1,4 %; P=0,002) [54].

Aufgrund dieser Daten spricht sich die Leitliniengruppe nicht für eine generelle medikamentöse Thromboseprophylaxe aus. Vermutlich profitieren am ehesten Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Thrombose (siehe obiges Statement), wenn das individuelle Risiko von Blutungs-Komplikationen niedrig einzuschätzen ist. Eine – noch zu selten angewendete - Alternative stellt die intermittierende pneumatische Kompressionsbehandlung dar, die auch bei Patienten mit intrakranieller Blutung in der Leitlinie der ESO primär empfohlen wird [55].

### 6.1.7. Ernährung, Dysphagie

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.8:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA ein systematisches Dysphagie-Screening im Vergleich zum Nicht-Screening das funktionelle Outcome?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.9:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt und Dysphagie die enterale Ernährung mittels Magensonde im Vergleich zu Nahrungskarenz | parenteraler Ernährung das funktionelle Outcome?

#### 6.1.7.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Ein formalisiertes Screening auf Dysphagie sollte bei allen Schlaganfallpatienten so früh wie möglich (innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme) und vor einer Oralisierung erfolgen.	↑	2	[56]
<b>B</b>	Alle Mitglieder des Behandlungsteams sollten interdisziplinär darin geschult werden, das initiale Schluck-Screening für alle Schlaganfallpatienten durchzuführen, um sicherzustellen, dass die Patienten rechtzeitig untersucht werden (Konsens 100 %).	EK		[8]
<b>C</b>	Bei Patienten mit Schluckbeschwerden und/oder pathologischem Screening-Befund sollte ein weiterführendes Assessment der Schluckfunktion erfolgen.	↑	3	[17, 57]
<b>D</b>	Patienten mit normalem Screening-Befund, bei denen jedoch andere klinische Prädiktoren für das Vorliegen einer Dysphagie bzw. deren Komplikationen vorhanden sind (wie z.B. ein schweres neurologisches Defizit, eine Dysarthrie, eine Aphasie oder eine ausgeprägte faziale Parese), sollten ebenfalls ein weiterführendes Assessment erhalten.	↑	2	[17]
<b>E</b>	Bei Patienten, bei denen eine Aspiration vermutet wird, sollte eine apparative Untersuchung erfolgen, um das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Aspiration zu überprüfen, die physiologischen Gründe für die Dysphagie festzustellen und den Behandlungsplan zu leiten.	↑	2	[10]
<b>F</b>	Zu diesem Zweck können sowohl eine FEES (Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckens) als auch die VFSS (Videofluoroskopie) eingesetzt werden.	↔	3	[57]
<b>G</b>	Schlaganfallpatienten mit Dysphagie sollten Nahrung und Flüssigkeit in einer Form verabreicht werden, die nach qualifizierter Beurteilung des Schluckens ohne Aspiration geschluckt werden kann.	↑	1	[13]



<b>H</b>	Schlaganfallpatienten mit schwerer Dysphagie, die vermutlich länger als 7 Tage andauert, sollten frühzeitig (nicht später als 72 Stunden) enterale Sondennahrung per naso-gastraler Sonde erhalten. Kritisch kranke Schlaganfallpatienten mit vermindertem Bewusstsein, die eine mechanische Beatmung benötigen, sollten frühzeitig (nicht später als 72 Stunden) enterale Sondennahrung erhalten (Konsens 100 %).	EK		[56]
<b>I</b>	Wenn eine enterale Ernährung wahrscheinlich über einen längeren Zeitraum (> 28 Tage) notwendig ist, sollte eine PEG gewählt und in einer klinisch stabilen Phase (nach 14-28 Tagen) gelegt werden.	↑	1	[57]
<b>J</b>	Alle Schlaganfallpatienten sollten bei der Aufnahme und während des Krankenhausaufenthalts fortlaufend (mindestens wöchentlich) auf Unterernährung untersucht werden.	↑	2	[14]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.1.7.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinie [10, 11] formuliert, dass ein Dysphagie-Screening sinnvoll ist, bevor der Patient mit dem Essen, Trinken oder der Einnahme oraler Medikamente beginnt, um Patienten mit erhöhtem Aspirationsrisiko zu identifizieren (IIa, C-LD). Es sei sinnvoll, dass das Dysphagie-Screening von einem Logopäden oder anderem geschulten Personal durchgeführt wird (IIa; C-LD). Bei Patienten, bei denen eine Aspiration vermutet wird, sei eine endoskopische Untersuchung sinnvoll, um das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Aspiration zu überprüfen und die physiologischen Gründe für die Dysphagie festzustellen, um den Behandlungsplan zu leiten (IIa; B-NR). Mit der enteralen Ernährung sollte nach einem akuten Schlaganfall innerhalb von 7 Tagen nach der Aufnahme begonnen werden (I, B-R). Bei Patienten mit Dysphagie ist es sinnvoll, zunächst in der Frühphase des Schlaganfalls (beginnend innerhalb der ersten 7 Tage) nasogastrale Sonden zur Ernährung zu verwenden und bei Patienten mit länger zu erwartender anhaltender Schluckunfähigkeit (> 2-3 Wochen) perkutane Gastrostomiekannülen (PEG) zu legen (IIa; C-EO).

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt, dass das Schluck-Screening von Patienten so früh wie möglich von einem Arzt durchgeführt werden sollte, der in der Anwendung eines validierten Schluck-Screening-Instruments als Teil der Erstbeurteilung geschult ist. Das Screening sollte aber die Entscheidung über die Eignung für akute Schlaganfallbehandlungen nicht verzögern (A). Idealerweise sollte das Schluck-Screening innerhalb von 24 Stunden nach Ankunft im Krankenhaus durchgeführt werden, einschließlich derjenigen Patienten, die eine akute Schlaganfallbehandlung erhalten (C). Patienten sollten NPO (nil per os) bleiben, bis das Schluck-Screening zur Patientensicherheit abgeschlossen ist (B). Orale Medikamente sollten erst dann verabreicht werden, wenn das Schluck-Screening mit einem validierten Hilfsmittel abgeschlossen und als normal befundet wurde; alternative Wege wie intravenöse und rektale Verabreichung sollten in Betracht gezogen werden, während ein Patient NPO ist (B). Patienten, bei denen beim Screening eine Schluckstörung festgestellt wurde, sollten für eine eingehende Schluckbeurteilung an einen Spezialisten mit Fachkenntnissen im Bereich Schlucken überwiesen werden (B). Interdisziplinäre Teammitglieder sollten darin geschult werden, das initiale Schluck-Screening für alle Schlaganfallpatienten durchzuführen, um sicherzustellen, dass die Patienten rechtzeitig untersucht werden (C). Bei Hinweisen auf eine Dysphagie bei der anfänglichen oder laufenden Schluckuntersuchungen sollte eine Vorstellung bei einem Logopäden,

Beschäftigungstherapeuten und/oder Ernährungsberater führen, um den Schluck-, Ernährungs- und Hydratationszustand genauer zu beurteilen und zu behandeln (C). Ein individualisierter Plan sollte entwickelt werden, um die Therapie einer Dysphagie, sowie Ernährungsbedürfnisse und spezielle Ernährungspläne zu berücksichtigen (C).

Die Leitlinie der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)- [56] empfiehlt ein formalisiertes Screening auf Dysphagie bei allen Schlaganfallpatienten so früh wie möglich und vor der Oralisierung (B). Alle Schlaganfallpatienten, die das Dysphagie-Screening nicht bestehen oder Symptome oder Risikofaktoren für eine Dysphagie aufweisen, sollten so früh wie möglich mit einer gründlicheren Beurteilung der Schluckfunktion evaluiert werden (B). Alle Schlaganfallpatienten sollten bei der Aufnahme ins Krankenhaus (innerhalb von 48 Std.) auf das Risiko einer Unterernährung untersucht werden wobei das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) verwendet werden kann, um Patienten zu identifizieren, die mit größerer Wahrscheinlichkeit von einer medizinischen Ernährungstherapie profitieren (GCP). Schlaganfallpatienten mit schwerer Dysphagie, die vermutlich länger als 7 Tage andauert, sollten frühzeitig (nicht später als 72 Std.) enterale Sondennahrung erhalten (GCP). Kritisch kranke Schlaganfallpatienten mit vermindertem Bewusstsein, die eine mechanische Beatmung benötigen, sollten frühzeitig (nicht später als 72 Std.) enterale Sondennahrung erhalten (GCP). Wenn eine enterale Ernährung wahrscheinlich über einen längeren Zeitraum (> 28 Tage) notwendig ist, sollte eine PEG gewählt und in einer klinisch stabilen Phase (nach 14-28 Tagen) gelegt werden (A).

Die German Nutrition-Leitlinie [57] empfiehlt, dass ein formalisiertes Screening auf Dysphagie bei allen Schlaganfallpatienten durchgeführt werden sollte (B). Alle Schlaganfallpatienten, die beim Dysphagie-Screening auffällig sind, sollten in bezüglich der Schluckfunktion gründlich evaluiert werden (B). Die klinische Bewertung am Krankenbett (kann von geschultem Personal, in der Regel einem Logopäden, nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt werden (C). Die Grenzen der klinischen Prüfung, insbesondere die unzureichende Erkennung einer stillen Aspiration und die unzureichende Information über die Wirksamkeit einer Intervention implizieren, dass eine zuverlässige, rechtzeitige und kosteneffektive instrumentelle Schluckbeurteilung bei akuten Schlaganfallpatienten nützlich sein könnte. Zu diesem Zweck können sowohl VFSS als auch FEES eingesetzt werden (C). Die Beurteilung auf Dysphagie sollte so früh wie möglich durchgeführt werden (GCP). Patienten mit einem verminderten Bewusstseinsniveau und mechanischer Beatmung benötigen oft eine enterale Ernährung über einen längeren Zeitraum. Mit der Sondenernährung kann frühzeitig begonnen werden (C). Patienten mit anhaltender schwerer Dysphagie, die voraussichtlich länger als 7 Tage anhält, sollten Sondennahrung erhalten (GCP). Wenn eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme während der akuten Phase des Schlaganfalls nicht möglich ist, sollte die enterale Ernährung vorzugsweise über eine nasogastrale Sonde erfolgen (A). Wenn eine enterale Ernährung über einen längeren Zeitraum (> 28 Tage) wahrscheinlich ist, sollte eine PEG gewählt und in einer klinisch stabilen Phase gelegt werden (A). Mechanisch beatmete Schlaganfallpatienten sollten in einem frühen Stadium eine PEG erhalten (B). Wenn eine nasogastrale Sonde wiederholt, versehentlich vom Patienten entfernt wird und wenn eine künstliche Ernährung wahrscheinlich für mehr als 14 Tage notwendig sein wird, sollte eine frühzeitige Platzierung einer PEG in Betracht gezogen werden (B).

Die NICE-Leitlinie [13] und die RCP-Leitlinie [12] empfehlen, dass Patienten mit akutem Schlaganfall bei der Aufnahme vor der oralen Einnahme von Nahrung, Flüssigkeit oder Medikamenten von entsprechend ausgebildetem Personal untersucht werden sollten (1b++). Wenn sich beim Aufnahme-Screening Probleme mit dem Schlucken zeigen, sollte die Person eine qualifizierte Beurteilung des Schluckens erhalten, vorzugsweise innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme und nicht mehr als 72 Stunden danach (1b++). Patienten mit vermuteter Aspiration nach qualifizierter Beurteilung oder solche, die eine Sondenernährung oder Ernährungsumstellung für 3 Tage benötigen, sollten neu

beurteilt und es sollte eine instrumentelle Untersuchung in Betracht gezogen und die Patienten zur Ernährungsberatung vorgestellt werden. Bei Menschen mit Dysphagie sollten Nahrung und Flüssigkeit in einer Form verabreicht werden, die nach qualifizierter Beurteilung des Schluckens ohne Aspiration geschluckt werden kann. Menschen mit akutem Schlaganfall, die nicht in der Lage sind, ausreichend Nahrung und Flüssigkeit oral aufzunehmen, sollten innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme eine Sondenernährung mit einer nasogastrale (NG) Sonde erhalten, für eine PEG in Betracht gezogen werden, wenn sie eine NG-Sonde nicht vertragen, und für eine detaillierte Ernährungsbeurteilung, individuelle Beratung und Überwachung an eine entsprechend ausgebildete medizinische Fachkraft überwiesen werden (1++).

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt, Menschen mit akutem Schlaganfall sollten ihr Schlucken mit Hilfe eines validierten Screening-Tools von geschultem Personal untersuchen lassen (weak). Bei allen Schlaganfallpatienten, die das Schluck-Screening nicht bestanden haben oder deren Zustand sich verschlechtert hat, sollten eine umfassende Beurteilung des Schluckens durch einen Logopäden erfolgen (weak). Bei Schlaganfallüberlebenden mit Schluckbeschwerden sollten frühzeitig verhaltensorientierte Ansätze wie Schluckübungen, Verhaltensänderungen, Ratschläge zum sicheren Schlucken und geeignete Ernährungsumstellungen eingesetzt werden (strong). Alle Schlaganfallpatienten sollten bei der Aufnahme und während des Krankenhausaufenthalts fortlaufend (mindestens 1x wöchentlich) auf Unterernährung untersucht werden (strong). Bei Schlaganfallpatienten mit gestörtem Schluckakt ist die nasogastrale Sondenernährung kurzfristig die bevorzugte Ernährungsmethode (weak). Bei Schlaganfallpatienten gibt es keine Präferenz in Bezug auf die kontinuierliche Zufuhr (d.h. die Verwendung einer Pumpe für  $\geq 16$  Stunden pro Tag mit einer Laufrate  $\leq 80$  ml/h) gegenüber der intermittierenden Boluszufuhr (d.h. 250-400 ml/h für 4-5 mal am Tag), weshalb praktische Fragen, Kosten und Patientenpräferenzen handlungsleitend sein sollten (weak).

Die DEGAM-Leitlinie [17] empfiehlt (Empfehlungsstärke B, 2-3) bei Patienten mit Schluckbeschwerden und/oder pathologischem Screeningbefund ein weiterführendes Assessment der Schluckfunktion anzubieten. Dieses sollte auch bei Patienten mit normalem Screeningbefund angeboten werden, bei denen aber andere etablierte klinische Prädiktoren für das Vorliegen einer Dysphagie bzw. deren Komplikationen vorhanden sind (wie insbesondere ein insgesamt schweres neurologisches Defizit, eine Dysarthrie, eine Aphasie oder eine ausgeprägte faziale Parese). Mit Empfehlungsstärke A soll Patienten mit einer Dysphagie eine oropharyngeale Schluckrehabilitation angeboten werden, die sich aus restituierenden, kompensatorischen und/oder adaptiven Maßnahmen zusammensetzt. Alle diese Empfehlungen basieren auf einer Adaptation der SIGN-Leitlinie SIGN [58] und zum Teil der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin [57]. Auf dieser Leitlinie beruht auch die Empfehlung (Stärke A, 1b) bei voraussichtlicher Dauer einer enteralen Ernährung von über 28 Tagen, bei nicht palliativer Intention, nach 14-28 Tagen die Anlage einer PEG-Sonde anzubieten.

#### 6.1.7.3. Systematische Reviews

Entfällt.

#### 6.1.7.4. Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.1.7.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen, die nachvollziehbar sind. Daher wurde auf eine weitergehende systematische Evidenzgewinnung verzichtet. Die externen Leitlinien verweisen auf zwei SRs. Smith et al. publizierten 2018 eine systematische Übersichtsarbeit zum Effekt eines Dysphagie-Screenings [59]. Es wurden drei RCTs identifiziert. In einem RCT wurde festgestellt, dass eine kombinierte Intervention zur Verbesserung der Pflegequalität, die

auf Fieber- und Glukosemanagement und Dysphagie-Screening abzielte, Tod und Abhängigkeit verringerte, ohne jedoch die Pneumonie-Rate zu senken. In einem anderen RCT konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Pneumonie-Rate durch Hinzufügen einer Überprüfung des Hustenreflexes zum routinemäßigen Dysphagie-Screening reduziert wurde. In einem kleineren RCT wurden zwei Krankenhausstationen nach dem Zufallsprinzip einem Schlaganfallversorgungspfad mit Dysphagie-Screening oder regelmäßiger Betreuung zugeordnet. Es zeigte sich, dass Patienten auf dem Schlaganfallversorgungspfad mit geringerer Wahrscheinlichkeit intubiert und beatmet werden mussten; die Studie war jedoch klein und barg ein Bias-Risiko. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2012 analysierte 33 RCTs mit 6.779 Patienten, um die Intervention für die Dysphagie-Behandlung, die Ernährungs-Strategien und den Zeitpunkt (früh =innerhalb von 7 Tagen] gegenüber später), die Flüssigkeitszufuhr und die Auswirkungen der Nahrungsergänzung auf akute und subakute Schlaganfallpatienten zu bewerten [60]. Die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) und die Ernährung über eine nasogastrale Sonde unterschieden sich nicht in Bezug auf die Mortalität oder das Gesamtergebnis von Tod oder Abhängigkeit. Die PEG war jedoch mit weniger Behandlungsfehlern (OR 0,09; 95 %CI 0,01 bis 0,51), weniger gastrointestinalen Blutungen (OR 0,25; 95 %CI 0,09 bis 0,69) sowie einer höheren Nahrungszufuhr (mittlerer Unterschied 22,00; 95 %CI 16,15 bis 27,85) verbunden. Es fand sich kein Unterschied zwischen frühzeitiger und späterer Ernährung in Bezug auf Mortalität oder Tod und Abhängigkeit

Basierend auf dieser Evidenz formulierte die Leitliniengruppe die unter 6.1.7.1 gezeigten Empfehlungen.

### 6.1.8. Infektionsprophylaxe/-therapie

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.10:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums im Vergleich zum Verzicht hierauf das funktionelle Outcome?

#### 6.1.8.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Eine prophylaktische Antibiotikatherapie sollte nicht erfolgen.	↑	2	[10, 61]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.1.8.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinie [10, 11] formuliert, dass sich die routinemäßige Anwendung von prophylaktischen Antibiotika nicht als vorteilhaft erwiesen hat (III: No benefit; A).

#### 6.1.8.3. Systematische Reviews

Entfällt.

#### 6.1.8.4. Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.1.8.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Wir fanden nur in der Leitlinie der AHA eine Stellungnahme zu dieser Schlüsselfrage. Dort wird sich auf einen Cochrane-Review aus 2018 bezogen, der acht Studien mit 4.488 Teilnehmern einschloss. [61]. Hinsichtlich der Qualität der Evidenz zeigten die Studien Unterschiede in der Studienpopulation, dem

Studiendesign, der Art des Antibiotikums und der Definition der Infektion; die primären Ergebnisse waren zwischen den eingeschlossenen Studien jedoch konsistent. Die Letalität in der präventiven Antibiotikagruppe unterschied sich nicht signifikant von der in der Kontrollgruppe (373/2208 (17 %) vs. 360/2214 (16 %); RR 1,03; 95 %CI 0,87 bis 1,21). Auch die Anzahl der Teilnehmer mit einem schlechten funktionellen Ergebnis (Tod oder Abhängigkeit) in der Gruppe mit präventiver Antibiotikatherapie unterschied sich nicht signifikant von der in der Kontrollgruppe (1158/2168 (53 %) vs. 1182/2164 (55 %); RR 0,99; 95 %CI 0,89 bis 1,10). Durch eine präventive Antibiotikatherapie konnte allerdings die Inzidenz "allgemeiner" Infektionen bei Patienten mit akutem Schlaganfall signifikant von 26 % auf 19 % gesenkt werden (RR 0,71; 95 %CI 0,58 bis 0,88). Dieser Befund war insbesondere für Harnwegsinfektionen deutlich (4 % vs. 10 %; RR 0,40; 95 %CI 0,32 bis 0,51), während für Pneumonien kein präventiver Effekt gefunden wurde (10 % vs. 11 %; RR 0,95; 95 %CI 0,80 bis 1,13). Es wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen einer präventiven Antibiotikatherapie berichtet.

Die beiden größten Studien in diesem Review waren PASS und STROKE-INF. PASS (Preventive Antibiotics in Stroke Study) zeigte bei 2.550 Patienten keinen Unterschied im primären Endpunkt der Verteilung der funktionellen Outcome-Scores auf den mRS-Score nach 3 Monaten (adj. cOR 0,95; 95 %CI 0,82-1,09) trotz einer allgemeinen Reduktion der Infektionsinzidenz (OR 0,57; 95 %CI 0,38-0,85), einschließlich einer Verringerung der Zahl der Harnwegsinfektionen (OR 0,34; 95 %CI 0,26-0,46), aber keine signifikante Verringerung der Pneumonie-Rate nach Schlaganfall (OR 0,91; 95 %CI 0,73-1,13) [62]. In STROKE-INF (Antibiotics to Prevent Infection in Stroke), beeinflussten prophylaktische Antibiotika weder die Inzidenz des primären Endpunkts der Pneumonie nach Schlaganfall (adj. OR 1,21; 95 %CI 0,71-2,08) noch den sekundären Endpunkt des mRS-Scores von 0 bis 2 nach 90 Tagen (adj. OR 0,87; 95 %CI 0,6-1,24) [63]

Wegen der übereinstimmenden Datenlage wurde auf eine weitergehende systematische Literatursuche verzichtet und eine Empfehlung gegen eine prophylaktische Antibiotikatherapie ausgesprochen. Allerdings reicht die bisher existierende Studienlage nicht aus, um eine Empfehlung mit höchster Evidenzstärke auszusprechen.

Wie oben beschrieben untersucht die derzeit laufende PRECIOUS-Studie unter anderem, ob Schlaganfallpatienten > 66 Jahre und NIHSS  $\geq$  6 von der prophylaktischen Gabe von Ceftriaxon (2g/Tag) profitieren [43].

### 6.1.9. Prophylaxe epileptischer Anfälle

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.11:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die prophylaktische Gabe eines Antiepileptikums im Vergleich zum Verzicht hierauf das funktionelle Outcome?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.12:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die Gabe eines Antiepileptikums nach einem ersten epileptischen Anfall im Vergleich zum Verzicht hierauf das funktionelle Outcome?

#### 6.1.9.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
A	Eine generelle antiepileptische Prophylaxe bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall wird nicht empfohlen (Konsens 100%).		EK	[8, 64]

<b>B</b>	Ein einzelner, selbstlimitierender Anfall, der zu Beginn oder innerhalb von 24 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall auftritt (gilt als "unmittelbarer" Anfall nach dem Schlaganfall), sollte nicht langfristig mit einem Antiepileptikum behandelt werden.	↑	2	[8, 64]
<b>C</b>	Wiederkehrende Anfälle bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollten gemäß den Behandlungsempfehlungen für Anfälle bei anderen neurologischen Erkrankungen behandelt werden.	↑	2	[10, 64]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.1.9.2. Leitliniensynopse

Die ESO-Leitlinie [64] rät davon ab, eine generell antiepileptische Prophylaxe vorzunehmen (very low, weak against). Ergebnisse aus Beobachtungsstudien weisen auf ein hohes Rezidivrisiko (ca. 70 %) nach einem nicht provozierten Anfall nach dem Schlaganfall hin. Daher kann der Einsatz einer antiepileptischen Prophylaxe nach einem nicht-provoziertem epileptischen Anfall in Erwägung gezogen werden (very low, weak for).

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen nicht die prophylaktische Gabe von Antiepileptika (III: No Benefit; C-LD). Wiederkehrende Anfälle nach einem Schlaganfall sollten auf ähnliche Weise behandelt werden wie bei anderen akuten neurologischen Erkrankungen. Medikamente gegen Anfälle sollten auf der Grundlage spezifischer Patientenmerkmale ausgewählt werden (I, C-LD).

Die kanadische Leitlinie [8] formuliert, dass ein einzelner, selbstlimitierender Anfall, der zu Beginn oder innerhalb von 24 Stunden nach ischämischem Schlaganfall auftritt (gilt als "unmittelbarer" Anfall nach dem Schlaganfall), nicht langfristig mit Antiepileptika behandelt werden sollte (C). Wiederkehrende Anfälle bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollten gemäß den Behandlungsempfehlungen für Anfälle bei anderen neurologischen Erkrankungen behandelt werden (C).

#### 6.1.9.3. Systematische Reviews

Entfällt.

#### 6.1.9.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.1.9.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die externen Leitlinien geben übereinstimmende Empfehlungen, weswegen auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet wurde. Die Datenlage ist allerdings, wie z.B. in der ESO-Leitlinie herausgestellt, nicht ausreichend, um starke Empfehlungen auszusprechen. Insbes. für eine primärpräventive antiepileptische Therapie liegen keine Studiendaten vor. Eine kleine randomisierte Studie hierzu – auf die sich die ESO-Leitlinie stützt - schloss nur Patienten (n=72) mit intrakranieller Blutung ein und sollte daher nicht auf Patienten mit ischämischem Schlaganfall übertragen werden [65].

#### 6.1.10. Delir

**Langtext der Schlüsselfrage 1.1.13:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA ein systematisches Delir-Screening und ggfs. Delir-Behandlung im Vergleich zur konventionellen Therapie das funktionelle Outcome?

Als Post-Stroke-Delir (PSD) werden akute Hirnfunktionsstörungen nach einem Schlaganfall bezeichnet, die mit einer Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins einhergehen, die sich über einen kurzen Zeitraum entwickeln, fluktuieren und eine Änderung der Wahrnehmung beinhalten. Per Definitionen liegt ein Delir vor, wenn diese Störungen nicht vollständig durch den Schlaganfall erklärt werden können. Die Häufigkeit eines Post-Stroke-Delirs wird in einer rezenten systematischen Übersichtsarbeit zwischen 10 und 48 % angegeben [66]. Eine andere systematische Übersichtsarbeit ermittelte eine mittlere Inzidenz von 26 % [67]. Schlaganfall-Patienten mit Delir hatte eine höhere Akut-Letalität (OR 4,7; 95 %CI 1,9-12,0) und eine 12 Monats-Letalität (OR 4,9; 95 %CI 3,2-7,6) im Vergleich zu nicht-deliranten Patienten. Patienten mit Delir hatten auch einen längeren Krankenhausaufenthalt (mittlerer Unterschied 9,4 Tage; 95 %CI 6,7-12,1) und wurden mit größerer Wahrscheinlichkeit in ein Pflegeheim oder andere stationäre Einrichtungen entlassen (OR 3,4; 95 %CI 2,2-5,2) [68]. Trotz dieser hohen Prävalenz und der weitreichenden Folgen ist das PSD bisher wenig untersucht, die klinische Diagnostik sowie mögliche Therapien sind nicht standardisiert und in keiner externen Schlaganfall-Leitlinie wurde dieses Thema bearbeitet.

#### 6.1.10.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei allen Schlaganfallpatienten soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden (z.B. der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).	↑↑	1	[69]
<b>B</b>	Zur Vermeidung und Behandlung eines Post-Stroke-Delirs sollte ein mehrdimensionaler Ansatz mit nicht-medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen zur Anwendung kommen.	↑	2	[69, 70]
<b>C</b>	Eine nicht-pharmakologische Delir-Prävention soll bei allen überwachungspflichtigen Patienten durchgeführt werden. Tagsüber mit stimulierende Maßnahmen: frühe Mobilisation und Reorientierung (z.B. mit Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht). Nachts mit Schlaf-fördernden Maßnahmen: Licht- und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen.	↑↑	1	[69]
<b>D</b>	Die Behandlung von produktiv psychotischen Symptomen soll mit Neuroleptika erfolgen.	↑↑	1	[69]
<b>E</b>	Eine medikamentöse Behandlung des Delirs kann, wenn nicht-medikamentöse Verfahren nicht ausreichen, je nach Symptomausprägung niedrig dosiert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen.	↔	2	[69]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.1.10.2. Leitliniensynopse

Die bisher publizierten Leitlinien zur Schlaganfallakuttherapie enthalten keine Informationen zu diesem Thema.

Jedoch liegen aus dem Jahr 2020 eine DGN-Leitlinie auf S1-Niveau „Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir“ [71] und aus dem Jahr 2015 eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (AWMF Registrierungsnummer: 001-012) vor, die sich aktuell in der Überarbeitung befindet, die Fertigstellung war für den 28.02.2021 geplant [69, 71, 72]. In dieser Leitlinie werden folgende Empfehlungen gemacht, die auch für die Behandlung von Schlaganfallpatienten auf Stroke Units relevant sind:

- Eine nicht-pharmakologische Prävention des Delirs soll bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden. Tagsüber sollen stimulierende Maßnahmen durchgeführt werden: frühe Mobilisation und Reorientierung (mit Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht). Nachts sollen schlaffördernde Maßnahmen durchgeführt werden: Lichtreduktion und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen (LoE 1a-2b, GoR A).
- Es soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden (z.B. der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (LoE 1b-2b, GoR A).
- Als nicht-pharmakologische Therapieansätze sollten zur Prävention eines Delirs berücksichtigt werden: Nutzung muskulärer Reserven: Frühmobilisation Physio- und Ergotherapie, kognitive Stimulation (u.a. zeitliches Reorientierungsprotokoll), Verbesserung der Umweltfaktoren (Lärmreduktion/Lichtanpassung) und Vermeidung soziale Deprivation (LoE 1b-2b, GoR B).
- Die Behandlung von psychotischen Symptomen (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) soll mit Neuroleptika erfolgen (LoE 1a, GoR A).
- Ein Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen intensivmedizinisch behandelten Patienten angestrebt werden, wobei medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten (LoE 1b-3b; GoR B).
- Eine symptomorientierte Therapie des Delirs soll zeitnah durchgeführt werden (LoE 1b, GoR A).
- Die Behandlung des Delirs kann mit niedrig dosiertem Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen (LoE 1a, GoR 0).
- Bei Delirformen akuter Genese ohne chronische Anamnese wie bei Alkoholkrankheit ist der Einsatz von mittellangwirksamen Benzodiazepinen wie Lorazepam kritisch zu sehen, da sie eine delirogene Potenz haben.
- Zur Therapie des hypoaktiven Delirs gibt es keine Studien an Intensivpatienten; im Prinzip können sowohl Haloperidol, Risperidon oder Olanzapin bei hypo- und hyperaktiven Delirformen eingesetzt werden.

#### 6.1.10.3. Systematische Reviews

Da dieses Thema in den externen Leitlinien bisher nicht behandelt worden war, erfolgte eine eigene Literatursuche. Die Suche nach systematischen Reviews ergab zwei Treffer zur Delir-Diagnostik (siehe Leitlinienreport) [66, 67]. In dem ersten Review [66] wurden vier Studien mit variabler Qualität gefunden, die hauptsächlich zwei Werkzeuge beschrieben: (1) 4-Assessment Test for delirium (4AT), der eine Sensitivität von 90,2 bis 100 % und eine Spezifität von 64,5 bis 86 % aufweist; und (2) Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (CAM-ICU) mit einer Sensitivität von 76 % (95 %CI 55-91) und einer Spezifität von 98 % (95 %CI 93-100). An weiteren Instrumenten wurden untersucht: Abbreviated Mental Test-10, Abbreviated Mental Test short form, Clock Drawing Test, Cognitive Examination abgeleitet von der NIHSS und der GCS, und die von einem multidisziplinären Team beantwortete Frage - "Hat dieser Patient kognitive Probleme". In der Arbeit ist eine Tabelle zur Spezifität und Sensitivität



der einzelnen Skalen enthalten, die modifiziert weiter unten (siehe Tabelle 2) wiedergegeben wird. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass bisher nur wenige Studien veröffentlicht wurden, um die Genauigkeit von Werkzeugen zur Delir-Erkennung nach einem Schlaganfall zu testen; von den verfügbaren Instrumenten seien die 4AT und die CAM-ICU am häufigsten untersucht worden.

Die systematische Übersichtsarbeit von Shaw et al. umfasst 32 Studien mit 6718 Teilnehmern [73]. In den 32 Arbeiten wurden 26 verschiedene Tests zur Beurteilung von Delir oder Kognition verwendet. Bei der Subgruppenanalyse nach Methodenbewertung ergab die klinische Diagnose (DSM; n=11 Studien; n=1827 Teilnehmer) eine mittlere Inzidenz von 27 % (95 %CI 19 %-38 %); die CAM (n=15 Studien; n=3702 Teilnehmer) eine mittlere Inzidenz von 21 % (95 %CI 16 %-27 %); und andere Diagnoseverfahren (n=6 Studien; n=634 Teilnehmer) ergaben eine mittlere Inzidenz von 32 % (95 %CI 22 %-43 %). Die Autoren schlossen daraus, dass bei Anwendung der CAM die Delir-Häufigkeit unter- und bei Verwendung von nicht-validierten Tools überschätzt werden könnte.

Die ältere systematische Übersichtsarbeit von Carin-Levy et al. fasste 20 Studien zusammen. Die häufigsten Diagnose-Tools waren die Delirium Rating Skale (DRS) oder die Confusion Assessment Method (CAM). Die Delir-Inzidenz lag zwischen 2,3 und 66 %, mit einem in einer Metaanalyse ermittelten Mittelwert von 26 % (95 %CI 19-33 %) [67]. Keine der Studien verwendete eine speziell auf Schlaganfallpatienten angepasste Skala; mehrere berichteten aber von Schwierigkeiten des Einsatzes der oben genannten Instrumente bei akuten Schlaganfallpatienten. So schlossen zehn Studien Patienten mit reduziertem Bewusstsein aus, und vier Studien schlossen Patienten mit einer Aphasie aus. Siebzehn Studien berichteten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Post-Stroke-Delirs. Höheres Lebensalter, Aphasie, Neglect, Dysphagie, Sehstörungen, erhöhte Cortisonspiegel und anticholinerge Medikamente. Bzgl. der Lateralisierung des Schlaganfalls und dem Delir-Risiko gab es ein uneinheitliches Bild (3x für rechts, 2x für links).

#### 6.1.10.4. Sonstige Originalarbeiten

Die systematische Suche nach Einzelstudien zum Screening eines PSD fand acht Publikationen, die alle bis auf zwei in den vorgenannten Reviews enthalten sind oder keine Information zur Bewertung von Screening-Tools enthielten.

In einer monozentrischen prospektiven Studie an einer deutschen überregionalen Stroke Unit wurde bei 346 konsekutiven Schlaganfallpatienten die ICDSC mit der DSM-V verglichen. Ein Delir nach diesem Standard wurde bei 36 % der Patienten mit Aphasie und 28 % der Patienten ohne Aphasie diagnostiziert. Für die nicht-aphasischen Patienten wurde für den üblichen Cut-Off-Wert von  $\geq 4$  eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 78 % ermittelt. Für aphasische Patienten ergab sich, dass der Schwellenwert auf 5 angehoben werden musste, um eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 75 % zu erreichen [74]. In die andere ebenfalls monozentrische prospektive Untersuchung wurden 123 Patienten auf einer neurologischen Intensivstation und Stroke Unit aufgenommen. Bei 19 % der Patienten wurde anhand einer klinischen Einschätzung ein Delir diagnostiziert. Unter Verwendung des CAM-ICU stieg dieser Anteil auf 24 % und mit dem ICDSC auf 27 %. Sensitivität und Spezifität für den CAM-ICU waren 67 % bzw. 93 % und für die ICDSC 70 % bzw. 94 %. Patienten mit der Diagnose eines Delirs hatten zu einem größeren Anteil neurologische Symptome wie Vigilanzstörung, expressive Aphasie, Sprachverständnisstörung und Hemineglect [75]. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass es notwendig sei eine spezifische Skala für neurologische Intensivpatienten zu entwickeln.

Die systematische Suche zur Therapie des PSD ergab nur eine randomisierte Studie.

Dabei handelt es sich um eine Pilotstudie zur Anwendung eines mehrdimensionalen Delirpräventions-Konzeptes [70]. In diese Studie wurden 125 Schlaganfall-Patienten (Infarkt oder ICB) eingeschlossen, die älter als 50 Jahre waren und bei Aufnahme kein Delir hatten. Aphasische Patienten wurden

ausgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte zwischen der üblichen Stroke Unit Behandlung (N=66) oder einer Delir-Präventions-Intervention (n=59). Diese umfasste neben der üblichen Stroke Unit Behandlung (Flüssigkeit, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie) zweimal täglich (auch am Wochenende) ein von Freiwilligen durchgeführtes Aktivierungsprogramm, mit dem Ziel verbale, sensorische und motorische Tätigkeiten durchzuführen. Außerdem wurde täglich die Medikation anhand von zwei Skalen auf mögliche anticholinerge Effekte hin überprüft. 14 Freiwillige führten 360 Behandlungen in der Behandlungs-Gruppe durch. Insgesamt kam es bei 10 Patienten zu einem Delir. Die Delir-Inzidenz betrug 5,1 % in der Interventionsgruppe und 10,6 % in der Standardgruppe, wobei diese Quoten im Manuskript nicht angegeben wurden. Schlussfolgerung der Autoren war, dass es möglich ist, einen solchen Studienplan umzusetzen.

#### 6.1.10.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die bisherige Studienlage zum Post-Stroke-Delir kann als unzureichend bezeichnet werden. Auch bei der DFG gibt es derzeit keine Projekte zu diesem Thema (<https://gepris.dfg.de/gepris/OCTOPUS>, Abfrage am 28.09.2020).

Zur Diagnosestellung sind verschiedene Skalen evaluiert worden, die zumeist an einem allgemeinen Patientengut und für nicht speziell für Schlaganfallpatienten entwickelt wurden. Wie sich z.B. für die ICDSC zeigte, kann eine Anpassung von Schwellenwerten an schlaganfallspezifische Symptome die Testgüte erhöhen [74]. Fleischmann et al. publizierten kürzlich eine prospektive Studie zur Wertigkeit der „Nursing Delirium Screening Scale“ (Nu-DESC) bei Schlaganfallpatienten. In einer Kohorte von 141 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (inkl. TIA) innerhalb von 24 Std. nach Symptombeginn wurden hiermit bei 55 % ein Delir detektiert, Sensitivität und negativ prädiktiver Wert waren etwas höher als bei anderen Skalen. Die Autoren wiesen auch darauf hin, dass 25 % der Delir-Fälle unentdeckt blieben, wenn kein tägliches Screening erfolgte.

Tabelle 2: Werkzeuge zur Delir-Erkennung (modifiziert nach [66], ergänzt um Angaben aus [74], [75], und [76])

Skala	Quelle	Sensitivität % (95 %CI)	Spezifität % (95 %CI)	PPV % (95 %CI)	NPV % (95 %CI)
4AT	[77]	90,2 <sup>1</sup> 96,4 <sup>2</sup>	64,5 <sup>1</sup> 76,7 <sup>2</sup>		
	[78]	93	86	86	85,6
	[79]	100 (74-100) 100 (71-100) <sup>3</sup>	82 (72-89) 83 (73-88) <sup>3</sup>	43	100
CAM-ICU	[80]	76 (55-91)	98 (93-100)	91 (70-99)	94 (88-98)
	[75]	67	93		
AMT-10	[79]	75 (43-95)	61 (51-71)	21	95
AMT-4	[79]	83 (52-98)	61 (51-71)	23	96
CDT	[79]	67 (22-96)	38 (28-49)	7	95
COG4	[79]	70 (35-93)	44 (35-55)	13	92
GCS	[79]	17 (2-48)	91 (71-88)	11	88
„Hat der Pat. kognitive Probleme“	[79]	58 (28-85)	85 (76-92)	35	93
ICDSC	[74]	100 (89-100) <sup>4</sup>	78 (68-87) <sup>4</sup>	64 (54-73) <sup>4</sup>	100 <sup>4</sup>
	[75]	90 (82-96) <sup>5</sup> 70	75 (67-82) <sup>5</sup> 94	67 (60-73) <sup>5</sup>	93 (88-96) <sup>5</sup>
Nu-DESC	[76]	93 (83–98)	66 (56–76)	64 (55–72)	94 (88–97)

PPV: positiv prädiktiver Wert; NPV: negativ prädiktiver Wert

4AT: 4-A Test; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit;

AMT: Abbreviated Mental Test; CDT: Clock Drawing Test; COG4: Subskala der NIHSS; GCS: Glasgow Coma Scale; ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist; Nu-DESC: Nursing Delirium Screening Scale

1: Bei Aufnahme | 2: an Tag 7 | 3: Pat. ohne Aphasie | 4: Pat. ohne Aphasie (Schwellenwert  $\geq 4$ ) |

5: Pat. ohne Aphasie (Schwellenwert  $\geq 5$ )

Zur Prävention und Therapie stehen nicht-pharmakologische und pharmakologische Maßnahmen zur Verfügung. Wie erwähnt sind diese bisher nicht standardisiert. Nach Auffassung der Leitliniengruppe sind folgende Maßnahmen wichtig:

Nicht-pharmakologische Maßnahmen:

- iatrogene und anders erworbene Delir-Verursacher (z.B. anticholinerge Medikamente, Infekt, Elektrolytstörung) identifizieren und ggfs. korrigieren,
- Aufrechterhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus,
- (Re-)Orientierung des Patienten (z.B. durch Uhr und Kalender in Sichtweite),
- Verfügbarkeit von Brille und Hörgerät,
- frühe Mobilisation und orale Ernährung,
- Reduktion von Umgebungslärm,
- ausreichende Analgesie,
- Stressverminderung, daher auch Reduktion des apparativen Monitorings auf das Nötigste, ggfs. „Bettzelt“
- Regelmäßiger Besuch durch Angehörige, sowie
- möglichst keine Fixierung, z.B. durch Anlage von Delir-Handschuhen zum Selbst- und Fremdschutz

Pharmakologische Maßnahmen:

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (mindestens 2000 ml/Tag)
- Bei gestörtem Tag-Nacht-Rhythmus: 2 mg Melatonin zur Nacht. Als Alternative kommen – insbesondere bei leichter Unruhe – niederpotente Neuroleptika in Betracht (z.B. Melperon 10-50 mg/Tag oder Quetiapin 50-100 mg/Tag)
- Bei produktiv psychotischen Symptomen: Quetiapin (25-50 mg abends oder zur Nacht, steigern bis 150 mg/Tag) oder Risperidon initial 0,5 mg zur Nacht, steigern in 0,5 mg Schritten bis 1-0-2 mg
- Nur bei massiver Agitation: Haloperidol p.o. Start 4x1 mg bis schrittweise maximal 4x2 mg (bei Patienten  $\geq$  80 Jahre Start mit 4 x 0,5 mg); ab Tag 2 um jeweils eine Dosis reduzieren. Wegen des Risikos extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen sollte Haloperidol nur vorübergehend eingesetzt werden
- Bei starker Agitation und/oder Hinweisen auf Angst: Therapieversuch mit Lorazepam 1 mg p.o., wenn erfolgreich dann 4 x 0,5 mg
- Bei sympathischer Hyperaktivität: Clonidin-Perfusor (1,5 mg/50 ml; 1-4 ml/h) oder subcutane Bolus-Applikationen

## 6.2. ORGANISATION DER SCHLAGANFALLBEHANDLUNG

Das *Stroke Unit* Konzept, wie es aktuell in den deutschsprachigen Ländern umgesetzt ist, wurde Mitte der 1990er Jahre entwickelt. Nach wie vor wird der Begriff der Stroke Unit jedoch nicht einheitlich verwendet. Nach dem Konzept der DGN und DSG sind Stroke Units (Schlaganfallspezialstationen) stationäre Sondereinrichtungen, in denen ein integratives Behandlungskonzept für Schlaganfallpatienten im Akutstadium realisiert wird [81]. Dieses Konzept sollte die Früherkennung, die präklinische Notfallversorgung, die zügige Überweisung der Patienten in geeignete Zentren mit derartigen Stationen, die dortige Notfallaufnahme, die neuroradiologische und sonstige apparative Sofortdiagnostik, ggf. die Einbeziehung einer Intensivstation und schließlich die Weiterverlegung des Patienten auf Allgemeinstationen verschiedener Fachrichtungen, in Rehabilitationseinrichtungen oder in institutionalisierte oder häusliche Pflege umfassen. Das DGN-Stroke Unit Konzept dient somit - im Unterschied zu den ersten Entwicklungen im angloamerikanischen und skandinavischen Raum – vor allem der sehr frühen, gezielten therapeutischen Intervention. Von Anfang an war die Etablierung dieses Konzeptes von einem Qualitätssicherungsprogramm begleitet, welches insbesondere das Zertifizierungssystem der DSG und der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe [82] und die Erfassung von Behandlungsdaten in überregionalen Datenbanken umfasst, die heute in der „Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Schlaganfall-Register“ (ADSR, [www.schlaganfallregister.org](http://www.schlaganfallregister.org)) zusammengefasst sind.

Dieses Konzept wurde im letzten Jahrzehnt um das der „Erweiterten Stroke Unit“ (*Comprehensive Stroke Unit*) ergänzt [83]. Dieses Konzept beschreibt eine zusätzliche strukturelle Option für bereits zertifizierte Stroke Units mit dem Ziel, verstärkt frühe Mobilisationsbehandlung und neuropsychologische Rehabilitationsmaßnahmen zu ergänzen. Dafür sollten die mit einem apparativen Monitoring ausgestatteten Stroke Unit Betten um mehrere nicht-monitorierte Betten erweitert werden. In der Erweiterten Stroke Unit sollte so die initial eingeleitete, frühe Mobilisations- und Rehabilitationsbehandlung aber auch die medizinische Therapie ohne Unterbrechung vom gleichen Behandlungsteam fortgeführt werden. Die Weiterversorgung eines akuten Schlaganfallpatienten durch das gleiche Team auf derselben Stroke Unit soll einen Qualitäts- und Zeitgewinn und eine bessere Nutzung der Personalressourcen ermöglichen. Im Zeitalter der endovaskulären Schlaganfalltherapie (siehe Kapitel 7.2) wird unter *Comprehensive Stroke Center* (CSC) eine Einrichtung verstanden, die umgehend in der Lage ist diese Therapieoption anzubieten. Hier wird unter Erweiterung also die Ergänzung der akuttherapeutischen Optionen um neuroradiologische

Interventionen verstanden, und nicht die Ergänzung der Frührehabilitation. In diesem Sinn ist auch die Begrifflichkeit der Schlüsselfragen 1.2.3 zu verstehen.

In Deutschland verfügen (Stand Oktober 2020, Quelle: Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe) 311 Kliniken über eine zertifizierte, neurologisch geführte Stroke Unit. In ländlichen Regionen kann der Weg zur nächsten Stroke Unit häufig sehr weit sein. Die telemedizinische Anbindung regionaler Krankenhäuser an überregionale Stroke Units kann hier Abhilfe schaffen, was die Versorgung von Schlaganfallpatienten auf dem Land sowie deren Behandlungsaussichten verbessert [84]. Um die Qualität dieser telemedizinisch vernetzten Einrichtungen sicherzustellen, zertifizieren die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe seit Januar 2011 auch sogenannte Tele-Stroke Units [72]. Stand Oktober 2020 sind 18 telemedizinisch vernetzte Stroke Units zertifiziert.

Um das gesamte neurovaskuläre Erkrankungsspektrum auf einem hohen Qualitätsniveau abzubilden, das zudem über die rein akute Schlaganfallversorgung hinausgeht, hat die DSG in den letzten Jahren gemeinsam mit den Fachgesellschaften für Neurochirurgie und Neuroradiologie ein Zertifizierungsverfahren für sog. *neurovaskuläre Netzwerke* (NVN) entwickelt. Dort sollen insbesondere auch Patienten mit seltenen Schlaganfallursachen, die auf diese Weise interdisziplinär auf hohem Niveau unter besonderer Berücksichtigung innovativer Therapiekonzepte versorgt werden. Strukturell setzt sich ein NVN aus einem koordinierenden Zentrum mit mindestens drei neurovaskulären Netzwerkpartnern mit einer zertifizierten Stroke Unit zusammen. Weitere Einrichtungen zur Versorgung komplexer Schlaganfallpatienten und fest eingebundene Netzwerkkliniken mit klaren Zuweisungs- und Besprechungsregeln sind ebenfalls Bestandteil des Netzwerkes. Bisher (Stand Oktober 2020) wurden 15 NVN auditiert und zertifiziert.

Davon wiederum abzugrenzen ist das Konzept der *Neurovaskulären Zentren*, das derzeit als Folge des Pflegepersonal-Stärkungsgesetzes vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) (§ 136c Absatz 4 SGB V) entwickelt wurde, um Krankenhäuser, die besondere Aufgaben wahrnehmen, auf Basis bundesweit geltender Regelungen finanzielle Zuschläge zu gewähren ([www.g-ba.de/downloads/62-492-2328/Z-R\\_2020-11-20\\_iK-2020-12-18.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-2328/Z-R_2020-11-20_iK-2020-12-18.pdf)).

### 6.2.1. Stroke Unit

**Langtext der Schlüsselfrage 1.2.1:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt die Zuweisung auf eine Stroke Unit im Vergleich zur Behandlung auf einer Normalstation das funktionelle Outcome?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.2.2:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit kürzlicher TIA die Zuweisung auf eine Stroke Unit im Vergleich zur ambulanten Behandlung das funktionelle Outcome?

#### 6.2.1.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Alle akuten Schlaganfallpatienten sollen auf einer Stroke Unit behandelt werden.	↑↑	1	[8, 10, 14]
<b>Statement:</b> Der Vorteil der Behandlung auf einer Stroke Unit gilt für alle Schlaganfalltypen, alle Schweregrade und unabhängig vom Alter (Konsens 100 %).				

<b>B</b>	<p>Patienten mit TIA-Symptomatik innerhalb der letzten 48 Stunden sollten umgehend auf einer Stroke Unit behandelt werden.</p> <p>Bei Patienten, deren Symptomatik länger als 14 Tage zurückliegt, ist in der Regel eine ambulante Abklärung ausreichend, die schnellstmöglich, jedoch binnen eines Monats nach Symptombeginn komplettiert werden sollte.</p> <p>Im intermediären Zeitraum (2-14 Tage) sollten insbesondere Patienten mit vielen Risikofaktoren, hohem ABCD<sup>2</sup>-Score (z.B. ≥ 4), bekanntem Vorhofflimmern, bekannten Stenosen hirnversorgender Arterien, früheren kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen schweren Begleiterkrankungen auf einer Stroke Unit behandelt werden.</p>	↑	2	[17]
----------	--	---	---	------

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.2.1.2. Leitliniensynopse

Die aktuelle US-Amerikanische Leitlinie [10] empfiehlt unverändert zu vorherigen Ausgaben den Einsatz einer umfassenden spezialisierten Schlaganfallversorgung (Stroke Units), unter Einbeziehung rehabilitativer Maßnahmen (I, A). Dies wird mit zahlreichen vorwiegend in Europa und Kanada durchgeführten Studien begründet, die eine Reduktion von Mortalität und Morbidität durch Behandlung auf einer Stroke Unit gezeigt haben.

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt, dass alle Schlaganfallpatienten auf einer Stroke Unit behandelt werden sollen (strong). Das wird mit einem systematischen Review der Stroke Unit Trialist' Collaboration begründet [85] mit 44 weniger Toten und 54 weniger Toten-Pflegeabhängigen pro 1000 Patienten. Der Vorteil gilt für alle Schlaganfalltypen, alle Schweregrade und unabhängig vom Alter. Der Vorteil gilt nicht für mobile Stroke Teams. Es gab keine Hinweise auf einen Schaden durch eine Stroke Unit Aufnahme [86, 87]. Mit Bezug auf TIAs empfiehlt die Leitlinie, Patienten mit vorhandenen oder fluktuierenden Symptomen wie Schlaganfallpatienten zu behandeln, und sie umgehend in eine Notfallaufnahme und Evaluation durch Schlaganfallspezialisten zuzuweisen (strong). Dies wird mit zwei älteren Studien aus Großbritannien und Frankreich begründet, die eine bis zu 80%ige Reduktion des Schlaganfallrezidivrisikos nach spezialisierter Abklärung und früher Einleitung einer Sekundärprävention ergeben hatten [88, 89]. Die alleinige Verwendung des ABCD<sup>2</sup>-Risiko-Scores zur Festlegung der Dringlichkeit der Untersuchung kann die Erkennung von Vorhofflimmern und symptomatischer Karotisstenose bei einigen Patienten verzögern und sollte daher vermieden werden (weak).

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt Patienten mit einem akuten Schlaganfall oder einer TIA so schnell wie möglich auf einer stationären Stroke Unit zu behandeln; idealerweise innerhalb von 24 Stunden nach Ankunft im Krankenhaus (A Teil 1, C Teil 2). TIA-Patienten mit hohem Rezidivrisiko sollte umgehend einer Notfallaufnahme mit der Möglichkeit zur Schlaganfallversorgung zugewiesen werden (C). Dazu zählen Patienten, die innerhalb von 48 Std. nach einer TIA oder einem nicht behindernden ischämischen Schlaganfall die folgenden Symptomen aufweisen: einseitige Schwäche (Gesicht, Arm und/oder Bein) (B); Sprach-/Sprachstörung (B); Symptome ohne motorische Schwäche oder Sprach-/Sprachstörung (z.B. halbseitige Sensibilitätsstörung, monokularer Sehverlust, Quadranten-/Hemianopsie, andere Symptome, die auf einen Schlaganfall der posterioren Zirkulation hindeuten (binokuläre Doppelbilder, Dysarthrie, Dysphagie, Ataxie) (B)

Die NICE-Leitlinie [13] und die RCP-Leitlinie [12] empfehlen, jeden Patienten mit Schlaganfallverdacht direkt in eine spezialisierte Schlaganfallambulanz zuzuweisen (2++).

Die Leitlinie der DEGAM [17] empfiehlt Patienten mit TIA-Symptomatik innerhalb der letzten 48 Stunden sollten umgehend einer Stroke Unit zugewiesen werden. Für Patienten, deren Symptomatik länger als 14 Tage zurückliegt, ist in der Regel eine ambulante Abklärung ausreichend. Diese sollte schnellstmöglich, jedoch binnen eines Monats nach Symptombeginn komplettiert werden. Im intermediären Zeitraum sollten Patienten mit vielen Risikofaktoren, hohem ABCD<sup>2</sup>-Score (z. B.  $\geq 4$ ), bekanntem VHF, bekannten Stenosen hirnversorgender Arterien oder früheren kardiovaskulären Erkrankungen einer Stroke Unit zugewiesen werden (B, 2b).

Während des externen Review-Prozesses wurde am 16.03.2021 die ESO-Leitlinie zum TIA-Management veröffentlicht [90]. Aufgrund des Publikationsdatums konnte diese Leitlinie nicht zur systematischen Evidenzgewinnung herangezogen werden. Die Kapitelautoren überprüften aber, dass es keine relevanten Widersprüche zwischen den Empfehlungen dieser Leitlinie und der ESO-Leitlinie gibt.

### 6.2.1.3. Systematische Reviews

Ein 2020 von der Stroke Unit Trialists' Collaboration herausgegebenes Cochrane-Review verglich erneut die organisierte Versorgung auf Schlaganfallstationen mit der in alternativen Einrichtungen. Der Review umfasst 29 randomisierte Studien mit 5.902 Patienten [91]. Im Vergleich zu der vorherigen Version von 2013 [85] war somit nur eine weitere Studie und 47 Teilnehmer hinzugekommen, was auch Ausdruck der Schwierigkeiten sein dürfte, auf diesem Gebiet noch randomisierte Studien mit einem Kontrollarm durchzuführen. Organisierte Stroke Unit-Versorgung wurde definiert als fokussierte Versorgung von Schlaganfallpatienten durch ein multidisziplinäres, auf Schlaganfallmanagement spezialisiertes Team. Dies schloss ein:

- Schlaganfallstationen, auf denen die Versorgung in einer eigenständigen Station erfolgt, auf der ausschließlich Schlaganfallpatienten versorgt werden.
- Gemischte Rehabilitationsstationen mit multidisziplinären Teams und spezialisiertem Pflegepersonal auf einer Station, die sich nicht ausschließlich um Schlaganfallpatienten kümmert.
- Mobile Schlaganfallteams, die die Versorgung in einer Vielzahl von Settings anbieten.

Insgesamt reduzierte die organisierte Versorgung auf Schlaganfallstationen das Risiko für unterschiedliche Outcomeparameter signifikant: schlechtes Outcomes (OR 0,77; 95 %CI 0,69 bis 0,87; Evidenz mäßiger Qualität), Letalität (OR 0,76; 95 %CI 0,66 bis 0,88; Evidenz mäßiger Qualität), die Wahrscheinlichkeit von Tod oder stationärer Pflege (OR 0,76; 95 %CI 0,67 bis 0,85) und Tod oder Abhängigkeit (OR 0,75; 95 %CI 0,66- bis 0,85; Evidenz mäßiger Qualität). Der direkte Vergleich verschiedener Stroke Unit Formen erbrachte in Bezug auf den Endpunkt „schlechtes Outcome“ einen Vorteil der Stroke Unit Behandlung im Vergleich zur Normalstation (15 Studien; 3.523 Teilnehmer; OR 0,78; 95 %CI 0,68 bis 0,91); einen möglicherweise geringen Vorteil mobiler Stroke Teams (zwei Studien, 438 Teilnehmer; OR 0,80; 95 %CI 0,55 bis 1,22), und einen Vorteil gemischter Rehabilitationsstationen (sechs Studien; 630 Teilnehmer; OR 0,65; 95 %CI 0,47 bis 0,90). Eine Netzwerk-Metaanalyse mit dem Vergleichsparameter „Versorgung auf einer Allgeminstation“ zeigte folgende Risiken für ein schlechtes Ergebnis: Stroke Unit OR 0,74 (95 %CI 0,62 bis 0,89, Evidenz mäßiger Qualität), mobiles Schlaganfallteam OR 0,88 (95 %CI 0,58 bis 1,34, Evidenz geringer Qualität); gemischte Rehabilitationsstation OR 0,70 (95 %CI 0,52 bis 0,95, Evidenz geringer Qualität) [91].

Ein weitere systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Sun et al. verglich die akute Versorgung auf Schlaganfallstationen mit der konventionellen Versorgung auf allgemeinmedizinischen Stationen. Die acht in die Hauptanalyse einbezogenen Studien waren eine Untergruppe der im Cochrane-

Review für die umfassende Untergruppe der Schlaganfallstationen enthaltenen Studien, wobei unveröffentlichte Daten und Studien mit kurzen Beobachtungszeiträumen ausgeschlossen wurden. Die Analyse dieser acht Studien ergab einen grenzwertig signifikanten Effekt auf die Letalität (OR 0,84; 95 %CI 0,70 bis 1,00) [87]. Dies ist ein schwächerer Befund als in der Cochrane-Übersicht, was durch die Einbeziehung neuerer und unveröffentlichter Studien in den Cochrane-Review 2013 erklärt werden könnte. Sun et al. erwähnen jedoch auch einen Fehler in einer früheren Version des Cochrane-Reviews, der im Cochrane-Review 2013 unkorrigiert zu sein scheint: Die Anzahl der Todesfälle in der Kontrollgruppe wurde für eine Studie falsch erfasst. Dies deutet darauf hin, dass der wahre Effekt etwas schwächer sein könnte, als in dem Cochrane-Review berichtet.

Chan et al. führten eine systematische Übersicht über Vergleiche zwischen verschiedenen Arten von Stroke Units durch, d.h. Vergleiche zwischen akuten Stroke Units, Rehabilitationseinheiten und comprehensive Stroke Units, die sowohl Akutversorgung als auch Rehabilitation anbieten. Es lagen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, in denen die verschiedenen Stroke Unit Arten direkt verglichen wurden. Daher umfasste die Übersicht eine Meta-Analyse, die indirekte Vergleiche, einen Querschnittsvergleich und eine Vorher-Nachher-Studie verwendete. Die Übersicht ergab, dass comprehensive Stroke Units mit weniger Todesfällen und Abhängigkeit sowie kürzerer Verweildauer assoziiert waren. Aufgrund der indirekten Natur der Evidenz besteht jedoch eine erhebliche Unsicherheit bezüglich der generellen Gültigkeit dieser vereinheitlichten Vorteile [86].

#### 6.2.1.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.2.1.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen, die nachvollziehbar sind. Daher wurde auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet.

Bisher ist nicht vollständig geklärt, innerhalb welchen Zeitfensters Patienten von der Behandlung auf einer Stroke Unit profitieren. Mutmaßlich wird es keine allgemein gültige Obergrenze geben, was auch Hintergrund der Empfehlung der Umgebungsfaktor-abhängigen Aufnahmeindikation von TIA-Patienten ist, die im Wesentlichen auf der S3-Leitlinie der DEGAM zum Schlaganfall basiert [17]. Die Leitliniengruppe empfiehlt, das Rezidivrisiko nach TIA nicht nur mittels eines Scores (z.B. ABCD<sup>2</sup> [92] oder Canadian-TIA-Score [93]) abzuschätzen, sondern weitere Informationen wie das Vorhandensein von VHF, Stenosen hirnversorgender Arterien, Ischämienachweis in der Bildgebung, oder frühere Ereignisse zu berücksichtigen [94]. Bezgl. Notwendigkeit und Dauer eines kardialen Monitorings verweisen wir auf Kapitel 6.3.5.3. Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass wie bei den meisten Akuttherapieverfahren eine frühzeitige Aufnahme der Patienten von Vorteil ist [89].

## 6.2.2. Comprehensive Stroke Center

**Langtext der Schlüsselfrage 1.2.3:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt eine direkte Zuweisung in ein Comprehensive Stroke Center im Vergleich zur Behandlung auf einer Stroke Unit das funktionelle Outcome?



### 6.2.2.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Derzeit kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, mit welcher klinischen Skala Schlaganfallpatienten identifiziert werden können, die einen endovaskulär behandelbaren Gefäßverschluss aufweisen (Konsens 100 %).		EK	[15]
<b>B</b>	Da es keine eindeutigen Beweise für die Überlegenheit eines der Organisationsmodelle (z.B. drip-und-ship, mothership, drip and drive) gibt, sollte die Wahl des Modells von der lokalen und regionalen Dienstleistungsorganisation und den Patientencharakteristika abhängen (Konsens 100 %).		EK	[16]
<b>C</b>	Das mothership-Modell könnte in Ballungsgebieten mit einer Transportzeit zu einem Comprehensive Stroke Center von unter 30-45 Minuten bevorzugt werden; das drip-and-ship-Systems hingegen, wenn die Transportzeit länger ist (Konsens 100 %).		EK	[16]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.2.2.2. Leitliniensynopse

Die ESO-Leitlinie zur prähospitalen Versorgung [15] schlussfolgert, dass es keine ausreichenden Belege dafür gibt, dass Schlaganfallskalen nützliche Instrumente für die Auswahl von Schlaganfallpatienten für den direkten Transport zum Comprehensive Stroke Center sein könnten.

Die ESO-Leitlinie zur endovaskulären Schlaganfallversorgung [16] sieht einen möglichen Vorteil des mothership-Modells in städtischen Regionen, wenn die Transportzeit zum nächsten Comprehensive Stroke Center mit Möglichkeit zur EST weniger als 30-45 Minuten beträgt und des drip-und-ship Modells, wenn die Transportzeit länger ist. Patienten mit einer Groß-Gefäß-Verschluss sollten in einem Comprehensive Stroke Center behandelt werden.

Die US-Leitlinie [10, 11] gibt an, dass der Nutzen einer Umgehung (Bypass) des nächstgelegenen thrombolysefähigen Krankenhauses zu Gunsten des Transports in eine Klinik mit einem höheren Niveau der Schlaganfallversorgung, einschließlich mechanischer Thrombektomie ungewiss ist (IIb, B-NR). Hierzu seien weitere Studien notwendig.

### 6.2.2.3. Systematische Reviews

Entfällt.

### 6.2.2.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

### 6.2.2.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Verschiedene Skalen sind beschrieben worden, die prähospital helfen sollen, Patienten mit einem der endovaskulären Schlaganfalltherapie zugänglichen intrakraniellen Gefäßverschluss zu identifizieren (siehe Tabelle 3). Jede dieser Skalen hat Vor- oder Nachteile und bisher hat sich keine in der klinischen Routine durchsetzen können. Es ist zu erwarten, dass es – auch durch teleneurologische Unterstützung inkl. Anwendung von KI-gestützten Systemen – auf diesem Gebiet künftig weitere Entwicklungen geben wird.

Tabelle 3: Vergleich verschiedener Skalen zur Schweregradeinschätzung von Schlaganfällen bzw. Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses einer großen intrakraniellen Arterie (LVO) (modifiziert nach [95])

	3I-SS	LAMS	RACE	CPSS	FAST-ED	PASS	sNIHSS-EMS
Literatur	[96]	[97]	[98]	[99]	[100]	[101]	[96]
Anzahl Items	3	3	5	3	5	3	7
Score Range	0–6	0–5	0–9	0–4	0–9	0–3	0–29
Schlaganfallerkennung	–	–	–	–	–	–	+
Schweregrad einteilung	–	(+)	(+)	–	–	–	+
LVO-Prädiktion	+	+	+	+	+	+	+
Anzahl LVO	83 (35 %)	119 (62 %)	357 (21 %)	303 (73 %)	727 (33 %)	3127 (35 %)	–
Sensitivität	67 %	81 %	85 %	83 %	61 %	66 %	–
Spezifität	92 %	89 %	68 %	40 %	89 %	83 %	–
PPV	74 %	–	42 %	ND	72 %	68 %	–
NPV	89 %	–	94 %	ND	82 %	81 %	–

LVO: Large vessel occlusion, PPV: positiv prädiktiver Wert; NPV: negativ prädiktiver Wert  
 3I-SS: 3-Item Stroke Scale; LAMS: Los Angeles Motor Scale; RACE: Rapid Arterial occlusion Evaluation;  
 CPSS: Cincinnati Prehospital Stroke Scale; FAST-ED: Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination; PASS: Prehospital Acute Stroke Severity Scale; sNIHSS-EMS: shortened NIHSS for emergency medical services

Zur Auswahl der optimalen Erstversorgungs-Einrichtung akuter Schlaganfallpatienten sind bisher kaum randomisierte Studien veröffentlicht worden. Auf der virtuellen European Stroke Organisation Conference / World Stroke Conference wurden Anfang Nov 2020 die ersten Ergebnisse der RACECAT-Studie vorgestellt [102]. In dieser in Katalonien durchgeführte Studie wurden akute Schlaganfallpatienten mit dem klinischen Verdacht auf einen größeren intrakraniellen Gefäßverschluss (RACE-Score > 4) auf Basis einer Untersuchung durch den Rettungsdienst aus Gegenden eingeschlossen, die nicht mit einem endovaskulären Therapiezentrum abgedeckt waren. Ausschlusskriterien waren Koma, klinische Instabilität, präorbitaler Rankin-Score > 2, mutmaßliche Lebenserwartung unter 6 Monaten. Die Patienten wurden randomisiert zwischen Erstzuweisung in ein lokales Schlaganfallzentrum mit Thrombolysemöglichkeit oder Erstzuweisung in ein Thrombektomiezentrum. Primärer Endpunkt war der Vergleich der Rankin-Skala nach 90 Tagen. Aus den bisher bekannten Daten war kein Unterschied zwischen den beiden Versorgungsmodellen ableitbar. Die gleiche Frage wird in der TRIAGE-STROKE Studie in der Schweiz untersucht [103]. Unter Verwendung der PASSS [101] sollen Patienten ohne Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolyse randomisiert werden, um entweder direkt in ein Comprehensive Stroke Center zur intravenösen Thrombolyse und endovaskulären Therapie transportiert zu werden oder in eine lokale Stroke Unit zur intravenösen Thrombolyse und, falls erforderlich, anschließenden Weiterverlegung in ein Schlaganfallzentrum zur endovaskulären Therapie.

Bevor die Ergebnisse solcher Studien vorliegen, können keine allgemeingültigen Empfehlungen ausgesprochen werden. Zudem ist es fraglich, ob zukünftige Studien aus spezifischen Regionen gut auf andere Versorgungssysteme mit zum Teil sehr unterschiedlichen geographischen oder organisatorischen Gegebenheiten übertragbar sein werden. Die Kooperationspartner in der akuten Schlaganfallversorgung sollten - unter Einbeziehung der Rettungsdienste - auf regionale Besonderheiten abgestimmte Versorgungskonzepte festlegen.

### 6.3. AKUTDIAGNOSTIK

Zur Differenzierung zwischen zerebraler Ischämie und intrakranieller Blutung ist eine Bildgebung des Hirnschädels mittels CT oder MRT unerlässlich. Die CT hat sich wegen der breiten Verfügbarkeit und der nahezu universellen Anwendbarkeit zum diagnostischen Standard entwickelt. Nach Kontrastmittelgabe ist es mittels CTA mit hoher diagnostischer Sicherheit möglich extra- und intrakranielle Gefäßpathologien zu detektieren. Außerdem können mittels einer multimodalen Bildgebung Informationen über die Gewebesperfusion errechnet werden, was auch zur Differenzierung zwischen abgestorbenem Gewebe (Infarkt) und minderperfundiertem Gewebe (Penumbra) verwendet werden kann. Im Vergleich zur CT hat die MRT eine höhere Sensitivität zum sicheren Nachweis infarzierten Hirngewebes in der Schlaganfallfrühphase [104]. Auch in der MRT sind nach KM-Gabe Perfusionsuntersuchungen möglich. Außerdem ermöglicht es die MRA, mit hoher diagnostischer Sicherheit Gefäßpathologien zu erkennen. Durch den Vergleich von Diffusionssequenz und FLAIR-Sequenz ist zudem eine Abschätzung des Infarktalters möglich [105]. Im Vergleich zur CT ist der logistische Aufwand der MRT aber höher, die MRT dauert länger und es gibt einige Kontraindikationen zur Durchführung der MRT. Ferner ist die MRT-Verfügbarkeit – vor allem außerhalb der Regelarbeitszeit – deutlich geringer als die der CT.

Eines der Ziele der Behandlung auf einer Stroke Unit ist die Vermeidung bzw. das rechtzeitige Erkennen von Komplikationen. Dazu erfolgt ein engmaschiges apparatives Monitoring mit regelmäßiger Kontrolle der Vitalparameter und eine häufige klinische Untersuchung. Für Deutschland sind diese Maßnahme als „Neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls“ auch in der OPS 8-981 des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) festgelegt [106]. Dazu gehören (Stand 2021) unter anderem:

- Vorhandensein einer zentralen, kontinuierlichen Erfassungsmöglichkeit folgender Parameter an allen Bettplätzen: Blutdruck, Herzfrequenz, 3-Kanal-EKG, Atmung, Sauerstoffsättigung 6-stündlicher (maximaler Abstand nachts 8 Stunden) Überwachung und Dokumentation des neurologischen Befundes durch den Arzt zur Früherkennung von Schlaganfallprogression, -rezidiv und anderen Komplikationen

#### 6.3.1. Initiale Parenchymbildgebung

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.1:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA eine umgehende Bildgebung des Gehirns mit MRT im Vergleich zu einer CT-Untersuchung das funktionelle Outcome?

##### 6.3.1.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
A	Bei allen Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall, die Kandidaten für eine Reperfusionstherapie sind, soll eine sofortige Bildgebung des Gehirns mit CT oder MRT erfolgen.	↑↑	1	[10, 11]

<b>B</b>	Bei allen anderen Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall sollte zeitnah (vorzugsweise innerhalb von 60 Minuten) ein CCT oder MRT erfolgen.	↑	2	[10]
<b>Statement:</b> Vor einer systemischen Lysetherapie ist der Ausschluss zerebraler Mikroblutungen mittels MRT nicht notwendig (Konsens 100 %).				

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.3.1.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen, dass alle Patienten, die mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall ins Krankenhaus eingeliefert werden, bei ihrer Ankunft eine Bildgebung des Gehirns erhalten. In den meisten Fällen wird das Nativ-CT (NCCT) die notwendigen Informationen liefern, um Entscheidungen für das Akutmanagement zu treffen (I, B-NR). In der Ausgabe von 2018 wird eine routinemäßige MRT zum Ausschluss zerebraler Mikroblutungen vor einer systemischen Thrombolyse nicht empfohlen (III: No Benefit; B-NR) [11]. In der Version von 2019 wird die Anwendung von IV-Alteplase bei geeigneten Patienten ohne vorherige MRT zum Ausschluss zerebraler Mikroblutungen empfohlen (I, B-NR) [10]. Eine routinemäßige MRT bei allen Schlaganfallpatienten wird als nicht kosteneffektiv angesehen und wird zur initialen Diagnostik oder zur Planung weiterer Behandlungsschritte nicht empfohlen (III: No Benefit; B-NR). Bei einigen Patienten mit akutem Schlaganfall kann der Einsatz einer MRT in Erwägung gezogen werden, um additive Informationen für die Erstdiagnose zu erhalten oder um die weitere Behandlung zu planen, obwohl die Auswirkung auf das Outcome ungewiss ist (IIb, C-EO). Die 2019er Version präzisiert, dass zur Planung sekundärpräventiver Maßnahmen der Einsatz der MRT bei einigen Patienten mit akutem Schlaganfall sinnvoll sein kann, um zusätzliche Informationen für die Auswahl geeigneter Maßnahmen zur Sekundärprävention zu erhalten (IIa, C-EO) [10].

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt bei allen Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall, die Kandidaten für eine Reperfusionstherapie sind, eine sofortige Bildgebung des Gehirns (strong). Alle anderen Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall sollten sich dringend einem Gehirn-CT oder MRT unterziehen ("dringend" bedeutet sofort, wenn möglich und vorzugsweise innerhalb von 60 Minuten). Bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall und TIA ist die MRT sensitiver und spezifischer als die Nativ-CT und die bevorzugte Modalität, wenn eine diagnostische Bestätigung erforderlich ist (weak).

Die kanadische Leitlinie [8] differenziert zwischen ambulanter und stationärer Abklärung. Bei der ambulanten Abklärung von Patienten mit TIA oder nicht-behinderndem Schlaganfall wird eine Bildgebung des Gehirns (CT oder MRT) empfohlen, wobei die MRT als sensitiver in der Diagnostik kleiner Infarkte beschrieben wird (B). Der Zeitrahmen für diese Untersuchung wird im Wesentlichen davon abhängig gemacht, nach welcher Zeit sich der Patient vorstellt. Bei hospitalisierten Schlaganfallpatienten soll unmittelbar eine Bildgebung mittels Nativ-CT oder MRT erfolgen (A). Alle Patienten mit Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall, die innerhalb von 4,5 Stunden eintreffen und die potenziell für eine intravenöse Thrombolyse in Frage kommen, sollten sofort ein Nativ-CT (NCCT) erhalten, um die Möglichkeit einer Thrombolyse zu evaluieren (A).

Für Patienten mit TIA-Verdacht empfiehlt die NICE-Leitlinie [13] eine primäre diffusionsgewichtete MRT, wenn eine Bildgebung des Gehirns erforderlich ist (d.h. wenn das vaskuläre Territorium oder die Pathologie unsicher ist). Sollte es Kontraindikationen für eine MRT geben, erfolgt alternativ eine Computertomografie (CT). Für Patienten mit persistierenden Symptomen empfiehlt diese Leitlinie eine unmittelbare (< 1 Std.) Bildgebung, wenn

- eine Thrombolyse-Indikation oder eine Indikation für eine frühe Antikoagulation besteht
- eine Antikoagulation erfolgt
- eine bekannte Blutungsneigung vorliegt
- eine Bewusstseinsstörung besteht (GCS < 13)
- unerklärte progrediente oder fluktuierende Symptome vorliegen
- ein Papillenödem, Nackensteifigkeit oder Fieber besteht
- schwere Kopfschmerzen bei Schlaganfallsymptombeginn bestanden

Für andere Patienten wird eine Bildgebung so früh wie mögliche (innerhalb von 24 Std.) empfohlen.

Die RCP-Leitlinie [12] empfiehlt die Durchführung der Parenchymdiagnostik innerhalb einer Stunde. Eine MRT wird empfohlen, wenn die Schlaganfalldiagnose unsicher ist.

### 6.3.1.3. Systematische Reviews

Entfällt.

### 6.3.1.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

### 6.3.1.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen, die nachvollziehbar sind. Daher wurde auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet und die in 6.3.1.1 gezeigten Empfehlungen formuliert. Eine besondere Gruppe stellen Patienten mit sog. „stroke mimics“ dar, also Patienten mit akut aufgetretenen fokal neurologischen Symptomen, die auf einen Schlaganfall verdächtig sind, aber keine vaskuläre Ursache haben. In der Regel kann dies nur auf Basis einer MRT-Untersuchung geschlussfolgert werden.

## 6.3.2. Initiale Gefäßdiagnostik

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.2:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA eine umgehende nicht-invasive Gefäßdiagnostik mit CTA/MRA im Vergleich zur alleinigen Parenchymdiagnostik das funktionelle Outcome?

### 6.3.2.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Patienten, die die Voraussetzungen für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie erfüllen (siehe Kapitel 7.2), sollen unmittelbar bei der initialen Parenchymdiagnostik auch eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik erhalten.	↑↑	1	[10]
<b>B</b>	Diese Gefäßdiagnostik soll die Gefäße vom Aortenbogen bis zum Vertex umfassen.	↑↑	2	[8, 14]
<b>C</b>	Bei Patienten im Zeitfenster jenseits von 4,5 Stunden sollte eine erweiterte multimodale Bildgebung erfolgen (z.B. MRT oder CT mit Perfusion), wenn nach klinischen Kriterien eine Rekanalisationsindikation (IVT oder EST) besteht (siehe Kapitel 7.1.2 und 7.2.1).	↑	2	[8, 10]

<b>D</b>	Die Gefäßdiagnostik soll eine systemische Thrombolysetherapie nicht verzögern.	↑↑	1	[10]
----------	--	----	---	------

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.3.2.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen, dass bei Patienten, die ansonsten die Kriterien für eine EST erfüllen, während der ersten bildgebenden Untersuchung des akuten Schlaganfallpatienten eine nicht-invasive intrakranielle Gefäßdiagnostik durchgeführt wird. Dies sollte jedoch eine IV-Alteplase Behandlung nicht verzögern, falls diese indiziert ist. Bei Patienten, die sich nach den Richtlinien der medizinischen Fachgesellschaften für eine IV-Alteplase qualifizieren, wird die Initiierung einer IV-Alteplase vor der nicht-invasiven vaskulären Bildgebung für Patienten empfohlen, bei denen im Rahmen der Erstbeurteilung der Bildgebung beim Schlaganfall keine nicht-invasive vaskuläre Bildgebung durchgeführt wurde. Die nichtinvasive intrakranielle Gefäßdarstellung sollte dann so schnell wie möglich durchgeführt werden (I, A). Bei Patienten, die potenzielle Kandidaten für eine mechanische Thrombektomie sind, ist die Bildgebung der extrakraniellen Karotiden und Aa. vertebrales zusätzlich zur Darstellung der intrakraniellen Zirkulation sinnvoll, um nützliche Informationen über die Eignung des Patienten und die endovaskuläre Verfahrensplanung zu liefern (IIa, C-EO). Zur Planung der Sekundärprävention ist die *routinemäßige* nicht-invasive Bildgebung mittels CTA oder MRA des intrakraniellen Gefäßsystems zur Bestimmung des Vorliegens einer intrakraniellen arteriellen Stenose oder eines Verschlusses nicht empfohlen (III: No Benefit; A). Bei einigen Patienten mit akutem Schlaganfall kann eine nicht-invasive Bildgebung mittels CTA oder MRA des intrakraniellen Gefäßsystems für die Planung der Sekundärprävention sinnvoll sein, obwohl die Auswirkung auf das Outcome ungewiss ist (IIb; C-EO). In der Version von 2019 wird zur Prävention rezidivierender Schlaganfälle der Einsatz der intrakraniellen Gefäßdarstellung bei einigen Patienten mit akutem Hirninfarkt als sinnvoll bewertet, um zusätzliche Informationen für die Auswahl geeigneter Therapien zur sekundären Schlaganfallprävention zu erhalten (IIa, C-EO) [10].

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt, dass bei allen Patienten, die potenziell für eine endovaskuläre Thrombektomie in Frage kommen, eine vaskuläre Bildgebung vom Aortenbogen bis zum Vertex (CTA oder MRA) durchgeführt werden sollte, um das Vorhandensein eines Gefäßverschlusses als Ziel für eine Thrombektomie festzustellen und den proximalen Gefäßzugang zu beurteilen (strong).

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt bei allen Patienten mit Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall, die innerhalb von 6 Std. eintreffen und potenziell für eine endovaskuläre Thrombektomie in Frage kommen, eine unverzügliche Hirnbildgebung mit Nativ-CT und CT-Angiografie (CTA), und zwar vom Aortenbogen bis zum Vertex einschließlich der extra- und intrakraniellen Zirkulation, um große Gefäßverschlüsse zu identifizieren, die für eine endovaskuläre Thrombektomie in Frage kommen (A). Alle Patienten mit vermutetem ischämischen Schlaganfall, die 6-24 Stunden nach Symptombeginn eintreffen (spätes Eintreffen und Schlaganfall beim Erwachen mit unbekanntem Eintrittszeitpunkt) und potenziell für eine endovaskuläre Thrombektomie-Behandlung mit spätem Fenster in Frage kommen, sollten einer sofortigen Hirnbildgebung mit CT mit CTA und CT-Perfusion oder MRT mit MRA und MRP unterzogen werden (B).

Die RCP-Leitlinie empfiehlt eine umgehende CTA vom Aortenbogen bis zum Vertex bei Patienten mit einer möglichen endovaskulären Therapieindikation [12].

### 6.3.2.3. Systematische Reviews

Entfällt.

#### 6.3.2.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.3.2.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen, die nachvollziehbar sind. Daher wurde auf eine weitergehende Evidenzgewinnung verzichtet und die unter 6.3.2.1 gezeigten Empfehlungen formuliert.

Die Integration automatischer Bildanalyse-Systeme auch unter Verwendung von „künstlicher Intelligenz“ ist Gegenstand aktueller Forschung und wurde im Rahmen der Entwicklung dieser Leitlinie noch nicht bearbeitet.

### 6.3.3. Apparatives Monitoring

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.3:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA das kontinuierliche apparative Monitoring der Herz-Kreislauf- und der Stoffwechsel-Funktion auf der Stroke Unit im Vergleich zum Nicht-Monitoring das funktionelle Outcome?

#### 6.3.3.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Akute Schlaganfallpatienten (TIA und Hirninfarkt) sollten zumindest in den ersten zwei bis drei Tagen apparativ überwacht werden.	↑	2	[14, 107]
<b>Statement:</b> Die Aufenthaltsdauer auf der Stroke Unit sollte sich an individuellen, patientenspezifischen Überlegungen orientieren und Faktoren wie die Schlaganfallschwere und -ursache, bestehende Defizite (z.B. Dysphagie), Komplikationen und Begleiterkrankungen berücksichtigen. Deswegen kann es keine Empfehlung zu einer maximalen Aufenthaltsdauer geben (Konsens 100 %).				
<b>B</b>	Das apparative Monitoring sollte mindestens Blutdruck, Herzfrequenz, EKG, Atmung, Sauerstoffsättigung, und Körpertemperatur umfassen. Intermittierend bestimmte Messwerte (Blutdruck, Körpertemperatur) sollten mindestens 4-stündlich bestimmt werden (Konsens 100 %, siehe auch SF 1.1.4 in Kapitel 6.1.4 und SF 1.1.5 in Kapitel 6.1.5).		EK	[108]
<b>C</b>	Ein kardiales Monitoring, zur Detektion von Vorhofflimmern und anderer potenziell bedrohlicher Herzrhythmusstörungen, sollte für mehrere Tage erfolgen (siehe auch SF 1.3.6, Kapitel 6.3.5.3).	↑	2	[14]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.3.3.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen ein kardiales Monitoring, um Vorhofflimmern und andere potenziell schwerwiegende Herzrhythmusstörungen detektieren zu können. Die kardiale Überwachung sollte mindestens während der ersten 24 Stunden durchgeführt werden (I; B-NR).

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt eine initiale EKG-Überwachung bei allen Patienten mit Schlaganfall. Die Dauer und die Art und Weise der Überwachung sollten sich nach den individuellen Faktoren des Patienten richten, werden aber im Allgemeinen für mindestens die ersten 24 Stunden empfohlen (weak). Dabei wird sich auf einen Cochrane-Review bezogen [107].

Die RCP-Leitlinie empfiehlt das engmaschige klinische Monitoring von Vigilanz, Blutzucker, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Hydratation und Ernährung, Körpertemperatur und Herzrhythmus sowie -frequenz [12].

#### 6.3.3.3. Systematische Reviews

Zum apparativen Monitoring auf der Stroke Unit existiert ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2013 [107]. In diesen Review konnten drei Studien (zwei RCT, ein Quasi-RCT) mit nur 345 Patienten einbezogen werden. Kontinuierliches Monitoring war im Vergleich zu einem unregelmäßigen Monitoring mit einer Abnahme von Tod und Abhängigkeit verbunden (OR 0,27; 95 %CI 0,13 bis 0,56), außerdem mit einer nicht-signifikanten Reduktion der Gesamt-Letalität (OR 0,72; 95 %CI 0,28 bis 1,85). Allerdings war die Reduktion von Tod/Abhängigkeit nicht mehr signifikant, wenn die Quasi-RCT mit einem hohen BIAS-Risiko ausgeschlossen wurden. Die kontinuierliche Überwachung war mit einer nicht-signifikanten Reduktion von Abhängigkeit (OR 0,79; 95 %CI 0,30 bis 2,06), Tod durch vaskuläre Ursachen (OR 0,48; 95 %CI 0,10 bis 2,39), neurologische Komplikationen (OR 0,81; 95 %CI 0,46 bis 1,43), Aufenthaltsdauer (mittlere Differenz 5,24 Tage; 95 %CI -10,51 bis 0,03) und stationäre Pflege (OR 0,83; 95 %CI 0,04 bis 15,72) verbunden. Für die letzten beiden (sekundären) Endpunkte wurde eine Heterogenität zwischen den Studien festgestellt. Kardiale Komplikationen (OR 8,65; 95 %CI 2,52 bis 29,66), Fieber (OR 2,17; 95 %CI 1,22 bis 3,84) und Hypotonie (OR 4,32; 95 %CI 1,68 bis 14,38) wurden signifikant häufiger bei Patienten festgestellt, die eine kontinuierliche Überwachung erhielten. Es wurde keine signifikante Zunahme unerwünschter Ereignisse aufgrund von Immobilität (Lungenentzündung, andere Infektionen oder tiefe Venenthrombose) bei Patienten festgestellt, die kontinuierlich überwacht wurden, im Vergleich zu denen, die für die intermittierende Überwachung vorgesehen waren.

Die Autoren schlossen darauf, dass eine kontinuierliche Überwachung physiologischer Parameter, während der ersten zwei bis drei Tage auf der Stroke Unit das Outcome verbessern und Komplikationen verhindern kann.

#### 6.3.3.4. Sonstige Originalarbeiten

In Anbetracht des langen Zeitraums, seit Erstellung des oben zitierten Cochrane-Reviews erfolgte eine eigene Suche nach Originalliteratur (siehe Leitlinienreport). Diese erbrachte keine weitere Publikation.

#### 6.3.3.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zum apparativen Monitoring auf einer Stroke Unit gibt es nur wenig Literatur und entsprechend kaum Evidenz.

Da bei Schlaganfallpatienten, nahezu unabhängig von der spezifischen Ätiologie, das Risiko einer sekundären klinischen Verschlechterung oder von medizinischen Komplikationen besteht, ist es jedoch allgemeine Routine, ein engmaschiges apparatives und klinisches (siehe SF 1.3.2) Monitoring durchzuführen. Der Leitliniengruppe ist es jedoch nicht möglich, auf evidenzbasierten Kriterien beruhend eine Empfehlung zum qualitativen oder quantitativen Umfang zu geben. Dieser sollte sich vielmehr an individuellen, patientenspezifischen Überlegungen orientieren und Faktoren wie, die Schlaganfallschwere und -ursache, bestehende Defizite (z.B. Dysphagie), Komplikationen und Co-Morbiditäten einbeziehen (Konsens 100 %).

Das EKG-Monitoring wird in Abschnitt 6.3.5.3 ausführlich besprochen.



#### 6.3.4. Klinisches Monitoring

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.4:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die regelmäßige (mehrfach tägliche) neurologische Untersuchung und Erfassung mittels etablierter klinischer Scores im Vergleich zur einmal täglichen Untersuchung das funktionelle Outcome?

##### 6.3.4.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Mangels Evidenz können wir keine Empfehlung zu Art und Umfang von klinischen Kontrolluntersuchungen auf der Stroke Unit aussprechen (Konsens 100 %).		EK	
<p><b>Statement:</b> Da bei Schlaganfallpatienten nahezu unabhängig von der spezifischen Ätiologie, das Risiko einer sekundären klinischen Verschlechterung oder von medizinischen Komplikationen besteht halten wir ein engmaschiges klinisches Monitoring (z.B. alle 6 bis 8 Stunden) für sinnvoll (Konsens 87 %).</p>				

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

##### 6.3.4.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinie [10, 11] empfiehlt die routinemäßige Verwendung einer Schlaganfall-Schwere-Skala wie der NIHSS (I; B-NR). Dabei geht es jedoch um die Verwendung der NIHSS und nicht um die Häufigkeit der Durchführung der neurologischen Kontrolluntersuchung.

##### 6.3.4.3. Systematische Reviews

Die systematische Literatursuche (siehe Leitlinienreport) erbrachte keinen Treffer.

##### 6.3.4.4. Sonstige Originalarbeiten

Die systematische Literatursuche (siehe Leitlinienreport) erbrachte keinen Treffer.

##### 6.3.4.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zu Art und Umfang der klinischen Verlaufsuntersuchung auf der Stroke Unit liegt keine Evidenz vor. Die US-Leitlinie empfiehlt die Verwendung des NIHSS, aber dabei geht es eher um diesen Score und nicht um Art und Umfang einer klinischen Verlaufsbeurteilung. Auch ist nicht geklärt, ob es das Outcome der Patienten beeinflusst, ob die Kontrolluntersuchung durch einen Arzt oder eine geschulte Pflegekraft erfolgt.

#### 6.3.5. Sonstige Akutdiagnostik

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.5:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA eine frühzeitige transoesophageale Echokardiografie im Vergleich zur transthorakalen Echokardiografie a) das funktionelle Outcome? oder b) die Rate früher Rezidive?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.6:** Führt bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA eine mehrtägige Kontrolle des Herzrhythmus im Vergleich zu einem konventionellen 24 Std.-Langzeit-EKG a) zu einer erhöhten Detektionsrate für VHF? oder b) zu einem verbesserten funktionellen Outcome?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.7:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA, die duplexsonografische Untersuchung der extra- und intrakraniellen Arterien im Vergleich zur CTA/MRA/DSA die Genauigkeit der ätiologischen Einordnung?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.3.8:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA die zusätzliche Untersuchung des Herzens mittels CT/MRT ergänzend zur Echokardiografie die Genauigkeit der ätiologischen Einordnung?

### 6.3.5.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Patienten mit TIA/Schlaganfall, bei denen die Ätiologie nach Durchführung der Routinediagnostik (zerebrale Bildgebung, Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße, EKG, Langzeit-EKG und TTE) kryptogen ist, sollen zur Klärung der individuellen Schlaganfallursache bei potenzieller therapeutischer Konsequenz eine TEE erhalten.	↑↑	1	[8, 109, 110]
<b>Statement:</b> Die therapeutischen Konsequenzen sind aktuell jedoch begrenzt, da nur bei wenigen Befunden (z.B. Endokarditis, PFO bei 16-60-jährigen, intrakardialen Tumoren) mit embolischen Hirninfarkt eine spezifische Evidenz-basierte Therapie empfohlen werden kann (Konsens 100 %).				
<b>B</b>	Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA sollen zeitnah eine EKG-Diagnostik zur Detektion eines bislang nicht bekannten Vorhofflimmerns oder anderer kardialer Erkrankungen erhalten.	↑↑	1	[8, 14]
<b>C</b>	Bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA soll in Ergänzung zum Basis-EKG ein in der Regel mehrtägiges EKG-Monitoring erfolgen.	↑↑	1	[10, 111-114]
<b>D</b>	Bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA ungeklärter Ursache sollte ein verlängertes und qualitativ hochwertiges EKG-Monitoring erfolgen, wenn das Basis-EKG-Monitoring unauffällig ist, aber weiterhin der Verdacht besteht, dass ein intermittierendes Vorhofflimmern die Ursache der Hirnischämie war, und der Patient Kandidat für eine orale Antikoagulation ist.	↑	2	[14, 115, 116]
<b>Statement:</b> Der Nutzen eines verlängerten EKG-Monitorings sowie der erhöhten Detektionsrate von Vorhofflimmern auf das funktionelle Outcome bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA ist aufgrund der zu kleinen Fallzahlen der bisherigen Studien noch ungeklärt (Konsens 86 %).				
<b>E</b>	Bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA sollte so früh wie möglich (innerhalb von 24-48 Stunden) eine nicht-invasive Diagnostik der extra- und intrakraniellen Gefäße durchgeführt werden, um frühzeitig die Schlaganfallätiologie zu bestimmen und im Falle einer relevanten Pathologie eine adäquate Prävention in die Wege leiten zu können.	↑	2	[10, 14]

<b>F</b>	Zur primären Diagnostik der extra- und intrakraniellen Arterien kommen je nach Erfahrung der Untersucher und Befunder, lokaler Verfügbarkeit, Alter und Vorerkrankungen der Patienten die Duplexsonografie, CT- oder MR-Angiografie als weitgehend gleichwertige Verfahren in Betracht. Bei unklarem Befund oder insuffizienter Gefäßdarstellung sollte zur Optimierung der diagnostischen Genauigkeit ein komplementäres Verfahren hinzugezogen werden. Die konventionelle Angiografie ist vor allem aufgrund ihrer Invasivität als Referenzmethode für unklare Befunde vorbehalten (Konsens 80 %).	EK	[14, 117]	
<b>G</b>	Bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA kann die zusätzliche kardiale CT/MRT in der Akutsituation oder Frühphase diagnostische Vorteile bei der Klärung der Schlaganfallätiologie bieten und somit die frühzeitige Entscheidungsfindung zur Einleitung einer Sekundärprophylaxe verbessern, sowie die diagnostische Ausbeute hinsichtlich der Schlaganfallursache erhöhen und die Anzahl kryptogener Hirninfarkte reduzieren.	↔	2	[118-121]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK = Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.3.5.2. Echokardiografische Diagnostik

#### 6.3.5.2.1. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen den routinemäßigen Einsatz der Echokardiografie nicht bei allen Patienten mit akutem Schlaganfall zur Planung der anschließenden sekundärpräventiven Behandlung, da dies nicht kosteneffektiv sei (III: No Benefit; B-NR). Bei ausgewählten Patienten kann eine Echokardiografie für die Planung der nachfolgenden sekundärpräventiven Behandlung sinnvoll sein (IIb; B-R). Der klinische Nutzen einer verlängerten Herzüberwachung zur Erkennung von Vorhofflimmern nach akutem ischämischen Schlaganfall wird als ungewiss bewertet (IIb, C-LD) [10], kann bei einzelnen Patienten aber sinnvoll sein (IIb-C-EO). Bei Patienten mit nicht behinderndem Schlaganfall (mRS-Score 0-2) im Karotisgebiet, die für CEA oder Stenting in Frage kommen, sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Einweisung routinemäßig eine nichtinvasive Bildgebung der Halsgefäße durchgeführt werden (I; B-NR).

Die kanadische Leitlinie [8] differenziert wieder zwischen ambulanter und Krankenhaus-Abklärung. Im ambulanten Umfeld könnte eine Echokardiografie in Fällen in Betracht gezogen werden, in denen ein Schlaganfallmechanismus nicht identifiziert wurde (C). Für hospitalisierte Patienten kann die Echokardiografie (2D oder TEE) in Betracht gezogen werden, wenn der Verdacht auf eine kardiale Ursache des Schlaganfalls besteht, einschließlich bei jungen Erwachsenen und Kindern, die einen Schlaganfall erlitten haben, sowie bei Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis (C). Zur Rhythmusüberwachung wird bei Patienten, die auf einen akuten embolischen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA unbestimmter Herkunft untersucht werden und bei denen die anfängliche Kurzzeit-EKG-Überwachung kein Vorhofflimmern anzeigt, aber ein kardioembolischer Mechanismus vermutet wird, eine verlängerte EKG-Überwachung von mindestens 2 Wochen empfohlen, um die Erkennung von paroxysmalem Vorhofflimmern bei ausgewählten Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren zu verbessern, die nicht bereits eine Antikoagulanzen-Therapie erhalten, aber potenzielle Antikoagulanzen-Kandidaten wären (A).

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt, dass weitere kardiologische Untersuchungen dann durchgeführt werden sollten, wenn nach ersten Untersuchungen die Schlaganfallätiologie ungeklärt bleibt. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollte die Echokardiografie auf der Grundlage individueller Patientenfaktoren in Betracht gezogen werden. Die transösophageale Echokardiografie ist empfindlicher bei Verdacht auf Herzklappen-, Linksatrium- und Aortenbogenpathologie (weak). Eine EKG-Überwachung sollte bei allen Patienten mit Schlaganfall durchgeführt werden. Die Dauer und Art der Überwachung sollte sich nach den individuellen Faktoren des Patienten richten, wird aber im Allgemeinen zumindest für die ersten 24 Stunden empfohlen (weak). Bei Patienten mit einem embolischen Schlaganfall unklarer Ursache sollte eine längerfristige EKG-Überwachung (extern oder implantierbar) durchgeführt werden (strong). Patienten mit Symptomen im Karotisgebiet, die potenzielle Kandidaten für eine Re-Vaskularisierung der Halsschlagader wären, sollten eine frühe Gefäßdarstellung erhalten, um eine Stenose in der ipsilateralen Karotisarterie zu erkennen. CT-Angiografie (falls nicht bereits als Teil der Beurteilung für Reperfusionstherapien durchgeführt), Doppler-Ultraschall oder kontrastverstärkte MR-Angiografie sind je nach lokaler Erfahrung und Verfügbarkeit allesamt sinnvolle Optionen (strong). Eine vaskuläre Bildgebung wird für Patienten mit möglicher Indikation für eine Karotisrevaskularisierung empfohlen, um eine signifikante symptomatische extrakranielle Karotisstenose zu identifizieren, (A). Karotis-Ultraschall (zur extrakraniellen Gefäßdarstellung) und MR-Angiografie sind akzeptable Alternativen zur CTA, und die Auswahl sollte sich nach der sofortigen Verfügbarkeit und den Patientencharakteristika richten (C).

#### 6.3.5.2.2. Systematische Reviews

Entfällt.

#### 6.3.5.2.3. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.3.5.2.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Es ist sinnvoll, die Echokardiografie zur Bestimmung der Schlaganfallursache dann durchzuführen, wenn die Ätiologie durch die übrige Diagnostik nicht geklärt werden konnte (z.B. durch den Nachweis von Vorhofflimmern oder einer hochgradigen ACI-Stenose). Dies gilt insbesondere für die TEE, da diese semi-invasiv, unangenehm für die Patienten und wesentlich aufwendiger ist. Dieses Vorgehen wird unterstützt durch die in der kanadischen Leitlinie zitierte Studie von de Bruijn [109] aber auch durch weitere Arbeiten [122].

In vielen randomisiert-kontrollierten Studien zur Sekundärprophylaxe war die Echokardiografie, wie in den AHA Leitlinien bereits aufgeführt, nicht erforderlich und die Patienten profitierten trotzdem von der Studienmedikation (meist Thrombozytenfunktionshemmer). Ein relevantes Problem bei der Beurteilung von Indikation und Nutzen der Echokardiografie bei Patienten mit TIA/Hirninfrakt besteht darin, dass es für viele Pathologien, die mit der TTE oder der TEE nachgewiesen werden, noch keine Evidenz-basierte Therapien gibt. Das gilt für die relevanten und/oder häufigen Pathologien wie Plaques der Aorta, Thromben im linken Ventrikel, Vorhof bzw. Vorhofohr, spontaner Echokontrast oder Flussgeschwindigkeit im Vorhofohr < 30 cm/s. Beispielhafte Ausnahmen sind die Evidenz für die Therapie der infektiösen Endokarditis [123], wobei das optimale Antibiotikaregime bislang unklar ist [124] und für das PFO bei Patienten ≤ 60 Jahre mit kryptogenem embolischen Hirninfrakt [125].

Es ist unstrittig [110], dass die TEE der TTE klar überlegen ist, wenn vor allem folgende für Hirnischämien relevante/potenziell relevante Pathologien nachgewiesen werden sollen: PFO und Vorhofseptumaneurysma, Plaques mit/ohne aufgelagerte Thromben der thorakalen Aorta, Klappenvegetationen bei Endokarditis, Thromben im linken Vorhof(ohr), spontaner Echokontrast oder Flussgeschwindigkeit < 30 cm/s im linken Vorhofohr.

**Fazit:** wird die TEE bei erwachsenen Patienten mit TIA/Hirnfarkt frühzeitig und zusätzlich zur TTE durchgeführt, dann werden insbesondere die oben genannten Pathologien häufiger und früher nachgewiesen, was eine bessere Zuordnung der Schlaganfallätiologie ermöglicht, wenn diese ohne die TEE nicht geklärt werden kann. Beim Nachweis einer infektiösen Endokarditis in jedem Alter und eines PFO bei Patienten zwischen 16-60 Jahre mit kryptogenem und embolischem Hirnfarkt kann dann eine Evidenz-basierte Therapie frühzeitig begonnen werden. Bei der Endokarditis werden Schlaganfallrezidive dadurch sehr wirksam verhindert und das funktionelle Outcome deutlich verbessert. Der Effekt eines frühzeitigen interventionellen PFO-Verschlusses anstelle einer konservativen Therapie ist hingegen nur gering. Für alle anderen in der TEE nachweisbaren kardialen oder aortalen Pathologien ist gegenwärtig keine Evidenz-basierte Therapie bekannt. Somit ist unklar, ob eine frühzeitige Therapieänderung aufgrund des TEE-Befundes und eine z.B. orale Antikoagulation statt einer einfachen oder doppelten Thrombozytenfunktionshemmung bei bestimmten Pathologien (z.B. Vorhofflorthrombus, spontaner Echokonstrast, mobile Plaque der Aorta etc.) das funktionelle Outcome verbessert. Es sollten daher dringend randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt werden, die die optimale Therapie der übrigen potenziellen Emboliequellen (z.B. Aortenplaques, kardiale Thromben, weitere Pathologien des linken Vorhof(ohr)s untersuchen. Danach sollte der Nutzen des frühzeitigen TEEs auf das funktionelle Outcome erneut bewertet werden.

#### 6.3.5.3. EKG-Monitoring

##### 6.3.5.3.1. Leitliniensynopse

Die Leitlinien der AHA von 2018 und 2019 stellen fest, dass der klinische Nutzen des verlängerten EKG-Monitorings nach akutem Hirnfarkt ungewiss ist. Das verlängerte EKG-Monitoring scheint bei einzelnen Patienten sinnvoll zu sein, um die Sekundärprävention zu optimieren, wobei der Nutzen der erhöhten Detektionsrate von Vorhofflimmern für das Outcome bislang unklar ist [10, 11].

Die australische Leitlinie von 2017 [14] empfiehlt ein initiales EKG-Monitoring bei allen Schlaganfallpatienten, wobei Dauer und Art des EKG-Monitorings vom individuellen Patienten abhängig seien und mindestens 24 Std. dauern sollte. Außerdem sollte bei Patienten mit embolischem Schlaganfall ungeklärter Ursache ein längeres EKG-Monitoring (extern oder implantierbar) erfolgen. Dabei bezieht sich die Leitlinie vor allem auf eine Metaanalyse von 2015 unter Berücksichtigung von drei früheren RCTs [126].

Die kanadische Leitlinie von 2018 [115] empfiehlt für Patienten mit akutem Hirnfarkt oder TIA ein 12-Kanal-EKG, um Vorhofflimmern oder –flattern nachzuweisen. Patienten mit akutem embolischem Hirnfarkt oder TIA ungeklärter Ätiologie und fehlendem Nachweis von Vorhofflimmern im 12-Kanal-EKG sollten ein längeres EKG-Monitoring erhalten. Dieses EKG-Monitoring sollte mindestens 14 Tage dauern, um bei ausgewählten Patienten  $\geq 55$  Jahre, die noch keine orale Antikoagulation erhalten, aber Kandidaten hierfür sind, die Detektion von intermittierendem Vorhofflimmern zu verbessern. Hintergrund ist die erhöhte Detektionsrate mit verlängertem Monitoring in den ersten 72 Std. nach Hirnischämie und die erhöhte Rate von detektiertem Vorhofflimmern vor allem bei Patienten mit kryptogenem embolischem Hirnfarkt.

Neben diesen Leitlinien wurde 2020 eine Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zum Vorhofflimmern publiziert [114]. Als Empfehlung wird dort formuliert, dass bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA und ohne zuvor bekanntes Vorhofflimmern eine Überwachung auf Vorhofflimmern mittels einer Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung für mindestens die ersten 24 Std. empfohlen wird, gefolgt von einer kontinuierlichen EKG-Überwachung für mindestens 72 Std., wann immer dies möglich ist (Klasse I, LoE B). Im dazu gehörigen Text wird hingegen ein EKG-Monitoring für mindestens 72 Std., auch unter Berücksichtigung eines abgestuften, längeren EKG-Monitoring-Ansatzes und

Implantation eines intrakardialen Monitors im Falle eines kryptogenen Schlaganfalls empfohlen. Als Basis der Überwachungsdauer wird die Metaanalyse von Sposato et al. aus dem Jahr 2015 zitiert [127].

#### 6.3.5.3.2. Systematische Reviews

In die erwähnte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Sposato et al. wurden 50 Studien mit 11.658 Patienten einbezogen [127]. Es wurden vier Phasen des EKG-Monitorings unterschieden: Phase 1 in der Notfallambulanz mit EKG; Phase 2 intra-hospital mit EKG-Monitor, EKG-Telemetrie, und LZ-EKG; Phase 3 erste Ambulanzphase mit LZ-EKG; und Phase 4 im weiteren ambulanten Verlauf mit ambulanter EKG-Telemetrie, und externem oder implantiertem Loop-Rekorder. Der primäre Endpunkt der Meta-Analyse war der Anteil der Patienten, bei denen ein Vorhofflimmern neu diagnostiziert wurde, für jede Methode und jede Phase sowie für die sequenzielle Kombination der Phasen. Der Anteil der Patienten, bei denen ein Vorhofflimmern diagnostiziert wurde, betrug 7,7 % (95 %CI 5,0-10,8) in Phase 1, 5,1 % (95 %CI 3,8-6,5) in Phase 2, 10,7 % (95 %CI 5,6-17,2) in Phase 3 und 16,9 % (95 %CI 13,0-21,2) in Phase 4. Über alle Phasen hinweg wurde bei 23,7 % (95 %CI 17,2-31,0) ein VHF detektiert. Eine Auswertung des Zeitintervalls seit dem Schlaganfall und der Wahrscheinlichkeit ein VHF zu detektieren ergab, dass diese in den ersten beiden Tagen mit ca. 6 % am höchsten war. Danach nahm der Anteil von VHF-Nachweisen bis Tag 21 nahezu linear um etwa 0,7 %/Tag zu (Figure 7 in [127]).

Auf der ESC-Leitlinie und dieser Meta-Analyse beruht auch eine Empfehlung der AF-SCREEN International Collaboration [111]. Unter Zitierung der Textformulierung der ESC-Leitlinie empfiehlt diese Expertengruppe für Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA ein EKG-Monitoring über mindestens 72 Stunden.

#### 6.3.5.3.3. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.3.5.3.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die externen Leitlinien machen übereinstimmende Empfehlungen zum Rhythmusmonitoring von Schlaganfallpatienten, weswegen die Schlüsselfrage nahezu ausreichend zu beantworten ist. Ergänzt wird dies durch die rezente Empfehlung der ESC [114] und das Positionspaper der AF-SCREEN International Collaboration [111], sowie das Positionspaper der Arbeitsgemeinschaft Herz und Hirn der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG) [112].

In den bisherigen Studien (inkl. CRYSTAL-AF [116] und Find-AF RANDOMISED [128]) wurde gemäß der oben beschriebenen Meta-Analyse durch ein prolongiertes EKG-Monitoring wesentlich häufiger als mit der Standarddiagnostik - und bei ca. 24 % der Patienten – ein Vorhofflimmern nachgewiesen. Die Detektion von Vorhofflimmern bei den oben genannten Patienten führt zumeist zu einer relevanten Änderung der Medikation (orale Antikoagulation statt Thrombozytenfunktionshemmung). Da die orale Antikoagulation der Thrombozytenfunktionshemmung beim Schutz vor weiteren ischämischen Schlaganfällen durch Vorhofflimmern überlegen ist [129], ist es sehr wahrscheinlich, dass die erhöhte Detektionsrate von Vorhofflimmern bei akutem Hirninfarkt oder TIA und die gezielte und möglichst frühzeitige orale Antikoagulation auch entsprechend das funktionelle Outcome verbessert, indem mehr Schlaganfallrezidive verhindert werden. Diese Kausalitätskette muss allerdings noch durch ausreichend große randomisiert-kontrollierte Studien bewiesen werden. Die bisherigen Studien, die zusätzlich klinische Endpunkte untersucht haben, konnten noch keine Überlegenheit eines erweiterten VHF-Monitorings für die Verhinderung weiterer Schlaganfälle nachweisen, was mutmaßlich an einer zu geringen Patientenzahl lag [116, 128, 130-134].

Basierend auf dieser Evidenz empfehlen wir bei allen Schlaganfallpatienten eine möglichst zeitnahe EKG-Diagnostik zum Nachweis eines bis dato nicht entdeckten Vorhofflimmerns. Im Anschluss an dieses Basis-EKG soll bei allen Patienten, wenn der Nachweis von VHF oder einer anderen Herzrhythmusstörung therapeutische Konsequenzen hat, ein ggfs. mehrtägiges EKG-Monitoring erfolgen. Ein Teil dieses Monitorings kann außerhalb der Stroke Unit oder auch im ambulanten Umfeld erfolgen. Anhand der bisherigen Studienlage ist die Angabe einer konkreten Mindest-Monitoringdauer jedoch nicht möglich. Es sei hervorgehoben, dass anhand klinischer, laborchemischer (z.B. Pro-BNP) sowie echo- und elektrokardiografischer Parameter die Wahrscheinlichkeit des Nachweises eines nicht-permanenten Vorhofflimmerns und somit auch die Effizienz des EKG-Monitorings gesteigert werden kann. Derzeit sehen wir keine Studienevidenz, für Patienten nach Hirninfarkt andere Empfehlungen auszusprechen als für Patienten nach TIA. Weitere randomisiert-kontrollierte Studien werden ausgewertet oder laufen noch: Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA, NCT01938248), Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial high rate episodes (NOAH, NCT02618577), Intensive Rhythm Monitoring to Decrease Ischemic Stroke and Systemic Embolism (Find-AF2, NCT04371055). Die Ergebnisse dieser Studien werden benötigt, um diese Schlüsselfrage endgültig beantworten zu können.

#### 6.3.5.4. Neurosonologische Diagnostik

##### 6.3.5.4.1. Leitliniensynopse

Zur neurosonologischen Diagnostik enthalten die Leitlinien folgende Empfehlungen: Patienten mit Schlaganfall sollten innerhalb von 24 Stunden nach Ereignis eine Darstellung der extrakraniellen Arterien erhalten, weil damit frühzeitig Karotisstenosen als Ätiologie des Schlaganfalls nachgewiesen werden können. Im Falle einer ipsilateralen A. carotis interna Stenose kann dann zeitnah nach nicht behinderndem Schlaganfall (vgl. S3-Leitlinie Carotisstenose [10, 135]) eine Karotisrevaskularisation eingeleitet werden, was vor allem in der Frühphase eine effektive Sekundärprophylaxe darstellt. So wird es auch in der australischen Leitlinie gesehen, die die duplexsonografische Untersuchung der extrakraniellen Arterien im Vergleich zur CTA/MRA/DSA gleichwertig sieht mit lokalen Unterschieden in der Verfügbarkeit und Erfahrung der Untersucher/Befunder [14]. Diese vier Verfahren haben jeweils spezifische Vor- und Nachteile (z.B. Iod- oder Gadolinium-haltiges Kontrastmittel, Röntgenstrahlung, Untersucher-Abhängigkeit etc.). Gemäß einem Review (vgl. australische Leitlinie) hat die CT-Angiografie die höchste Genauigkeit, um relevante Stenosegrade im Bereich der A. carotis interna in Kategorien von < 50 %, 50-69 % oder ≥ 70 % einzuteilen. Bei Stenosen zwischen 70-99 % wurde hingegen die Kontrastmittel gestützte MR Angiografie als zuverlässigstes Verfahren identifiziert [117]. Ähnlich äußern sich die kanadischen Leitlinien, die ebenfalls eine frühzeitige Diagnostik der extrakraniellen Arterien empfehlen, um die zeitnahe Karotisrevaskularisation zu ermöglichen, und die den Ultraschall und die MRT als akzeptable Alternativen zur CT-Angiografie ansehen.

Eine Untersuchung der intrakraniellen Arterien zur Erkennung der Schlaganfallätiologie und für die Festlegung der Sekundärprävention empfiehlt keine der oben aufgeführten Leitlinien.

##### 6.3.5.4.2. Systematische Reviews

Entfällt.

##### 6.3.5.4.3. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.3.5.4.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die bisherige Evidenz reicht aus, um die Schlüsselfrage zur Ultraschalldiagnostik zu beantworten: Bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA verbessert die duplexsonografische Untersuchung der extra- und intrakraniellen Arterien im Vergleich zur CTA/MRA/DSA nicht die Genauigkeit der ätiologischen Einordnung.

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) ist bei der Differenzierung einer Pseudookklusion von einem Verschluss der A. carotis interna der Ultraschalluntersuchung überlegen und in seltenen Einzelfällen notwendig. Sie ist zudem bei den meisten Pathologien der extra- und intrakraniellen Ultraschalluntersuchung überlegen. Wegen der Invasivität ist sie jedoch kein Verfahren der ersten Wahl, sondern eine Referenzmethode. Auch MR- und CT-Angiografie sind bei der Stenosegraduierung der A. carotis interna der Duplexsonografie überlegen [117, 136]. Beim Nachweis von Dissektionen ist die MRT durch den direkten Nachweis des Wandhämatoms insbesondere bei intrakraniell gelegenen oder nicht hämodynamisch relevanten Dissektionen dem Ultraschall überlegen. Moderne CT-Angiografien sind gleichwertig zum MRT beim Dissektionsnachweis [137].

Die Duplexsonografie ist lediglich bei der Diagnostik geringgradiger Stenosen der A. carotis interna oder auch anderer extrakranieller Arterien den anderen Verfahren überlegen, weil sich diese Stenosen in der DSA, CTA und MRA, die sich vor allem an der Lumeneinengung orientieren, nicht oder schlecht darstellen. Im Ultraschall hingegen fällt die Plaque als Wandverdickung auf, selbst wenn sie echoarm ist und/oder keine wesentliche Lumeneinengung verursacht. Konsequenzen für die Bestimmung der Ätiologie und Wahl der Sekundärprävention hat dies jedoch nicht: nach der TOAST- oder ASCO-Klassifikation werden Stenosen erst ab > 50 % als makroangiopathische Ätiologie eingestuft [138] bzw. der kausale Zusammenhang wird bei < 30%igen Stenosen als unwahrscheinlich angesehen [139] und zeigt nur das Vorhandensein einer Arteriosklerose an. Der Nachweis geringgradiger ACI-Stenosen hat passend dazu auch keine direkten therapeutischen Konsequenzen in der Schlaganfallakutphase, kann aber sehr wohl Einfluss auf sekundärpräventive Maßnahmen haben.

Transkranieller Ultraschall ist gemäß einem aktuellen systematischen Review [140] in der Hand erfahrener Untersucher hilfreich, um Stenosen oder Verschlüsse intrakranieller Arterien bei Patienten mit akutem Schlaganfall nachzuweisen. Außerdem kann er die Indikation für eine invasive zerebrale Gefäßdarstellung begründen, wenn CT- oder MR-Angiografie nicht verfügbar sind, was allerdings an keiner deutschen Stroke Unit der Fall sein dürfte. In einer deutschen Multicenter-Studie wurde anhand von 361 Patienten gezeigt, dass eine frühzeitige (innerhalb von 6 Std. nach Symptombeginn) intrakranielle Duplexsonografie bei 16 % ein Mediahauptstammverschluss festgestellt werden konnte, was mit der 3-Monatssterblichkeit korrelierte [141]. Es sind aber weitere Studien an größeren Patientenkollektiven im Vergleich zu Akut-CTA/MRA erforderlich, um die genaue Bedeutung der Kontrastmittelgabe beim transkraniellen Ultraschall genauer zu untersuchen und um den klinischen Nutzen von Ultraschall zu untersuchen. Nach Aussage von zwei Reviews [142, 143] sind der transkranielle Doppler und die MR Angiografie (wegen der geringen räumlichen Auflösung) nützliche Screeningmethoden zum Ausschluss einer intrakraniellen Arteriosklerose, die bei Auffälligkeiten andere Verfahren wie CT-Angiografie oder konventionelle Angiografie als Goldstandard zur weiteren Abklärung erfordern. Neure bildgebende Verfahren wie Kontrastmittel-gestütztes MRT sind dem Ultraschall zudem überlegen, wenn es darum geht, vaskulitische Wandveränderungen zerebraler Arterien z.B. von arteriosklerotischen Veränderungen zu unterscheiden; sie liefern dadurch mehr Informationen als der Ultraschall [142].

Bezüglich der intrakraniellen Gefäße ergibt sich bislang keine Empfehlung aus den oben genannten Leitlinien, das Fazit des systematischen Reviews und von weiteren Reviews hierzu wurde oben zitiert. Die Auswahl des jeweiligen Verfahrens zur Darstellung der extrakraniellen Arterien richtet sich daher



im Einzelfall vor allem nach der Verfügbarkeit der jeweiligen Untersuchung, der Expertise der Durchführung und Befundung der Gefäßdiagnostik und den Nebenwirkungen der CT-Angiografie (Jod-haltiges Kontrastmittel: problematisch/kontraindiziert bei Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen oder Kontrastmittel-Allergie; Röntgenstrahlung: kontraindiziert bei Schwangeren, problematisch bei jüngeren Patienten) oder der MR-Angiografie (Gadolinium-Kontrastmittel: kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz; bei multiplen Voruntersuchungen mit Gadolinium problematisch; bei metallischen oder medizinischen Fremdkörper, Klaustrophobie etc. ist die MRT ggf. kontraindiziert). Die DSA ist vor allem Referenzmethode und hat neben der Invasivität die gleichen Limitationen wie die CT-Angiografie. Bei den intrakraniellen Arterien ist der transkranielle Ultraschall bei suffizientem Schallfenster ein gutes und weit verfügbares Screeningverfahren zum Nachweis intrakranieller Stenosen oder Verschlüsse. Bei insuffizientem Schallfenster oder erforderlicher weiterer Abklärung werden allerdings die alternativen Verfahren CTA/MRA oder DSA benötigt, die dem Ultraschall je nach Fragestellung meistens überlegen sind.

#### 6.3.5.5. Kardio-vaskuläre CT oder MRT-Diagnostik

##### 6.3.5.5.1. Leitliniensynopse

Keine der externen Leitlinien enthält Angaben zur Schlüsselfrage 1.3.8 (Kardio-CT/MRT).

##### 6.3.5.5.2. Systematische Reviews

Bei der systematischen Datenbankrecherche (siehe Leitlinienreport, Kapitel 8.3) wurden sieben verwertbare SRs gefunden.

Groeneveld et al. untersuchten die Wertigkeit der CT-Angiografie im Vergleich zur Echokardiografie zur Detektion kardialer Thromben bei Hirninfarktpatienten [121]. Vierzehn monozentrische Kohortenstudien mit Daten von 1.568 Patienten wurden ausgewertet. In zehn Studien, die die CTA mit der TEE verglichen, wurden mit der CTA kardiale Thromben bei 6,3 % Patienten gegenüber 4,9 % bei der TEE entdeckt ( $p < ,001$ ). Die gepoolte Sensitivität und Spezifität der CTA gegenüber der TEE betrug 86,0 % (95 %CI 65,6-95,2) bzw. 97,4 % (95 %CI 95,0-98,7). In vier Studien, in denen die CTA mit der TTE verglichen wurde, wurden mit der CTA Thromben bei 12,5 % der Patienten im Vergleich zu 6,6 % bei der TTE entdeckt ( $p=0,01$ ).

Aimo et al. verglichen sowohl CT als auch MR mit der Ultraschalldiagnostik [120]. Sechs Studien wurden in eine erste Meta-Analyse (TTE vs. Kardio-MR zur Detektion linksventrikulärer Thromben) aufgenommen. Die gepoolten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte betrugen 62 % (95 %CI 37-81 %) und 97 % (95 %CI 94-99 %). Zehn Studien wurden in eine zweite Meta-Analyse (CT versus TEE für Thromben im linken Vorhof) eingeschlossen. Die gepoolten Werte für Sensitivität und Spezifität lagen bei 97 % (95 %CI 77-100 %) und 94 % (95 %CI 87-98 %). Die Autoren schlossen, dass das Kardio-MR eine mögliche Alternative zum TTE zur Detektion linksventrikulärer Thromben sei, wohingegen das CT im Vergleich zur TEE eine gute Genauigkeit bei der Erkennung von linksatrialen Thromben aufweist.

Auch Vira et al. verglichen Kardio-CT und -MR mit dem TEE zur Detektion von Thromben im linken Vorhof [119]. 26 Studien wurden ausgewertet, vier verglichen MRT und TEE, die übrigen CT und TEE, keine Studie verglich CT mit MRT. Die kardiale CT zeigte im Vergleich zum als Standard definierte TEE eine Sensitivität von 0,99 (95 %CI 0,93-1,00) und eine Spezifität von 0,94 (95 %CI 0,90-0,97). Die Autoren untersuchten auch, welchen Einfluss eine Latenz zwischen Kontrastmittelgabe und Bildakquisition hatte (Latenz 30 Sek bis 3 Min). Die längere Latenz verbesserte nicht die Sensitivität ( $p=0,17$ ), jedoch die Spezifität ( $p=0,04$ ). Das Kardio-MR hatte im Vergleich zum als Standard definiertem TEE eine Sensitivität von 0,80 (95 %CI 0,63-0,91) und eine Spezifität von 0,98 (95 %CI 0,97-

0,99). Der indirekte Vergleich zwischen CT und MR ergab keine signifikanten Unterschiede in der Sensitivität oder Spezifität.

Auch Zou et al. verglichen in ihrer Meta-Analyse Kardio-CT und TEE zur Detektion linksatrialer Thromben [118]. Fünfzehn prospektive kontrollierte klinische Studien mit 2.540 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die gepoolte Sensitivität betrug 0,97 und die gepoolte Spezifität: 0,92. Nach Meinung der Autoren hatte das CT eine höhere Genauigkeit zur Detektion von Vorhofohrthromben, allerdings bestand eine signifikante Heterogenität der Studien. Wurden nur diejenigen Studien verglichen, die eine verzögerte Bildakquisition oder eine EKG-Triggerung verwendeten, erhöhte sich die diagnostische Genauigkeit ohne Heterogenität.

Im Review von Pagán et al. wurde die Eignung von CT und MRT zur Detektion kardialer Emboliequellen im Vergleich zur Echokardiografie untersucht [144]. Zum Nachweis von Thromben im linken Vorhof wird eine Sensitivität von 70-100 % und eine Spezifität von 78-94 % angegeben. Linksventrikuläre Thromben konnten mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 97 % nachgewiesen werden. Klappenvegetationen konnten mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 88 % erkannt werden. Weniger gut waren die Sensitivität (67-73 %) bei guter Spezifität (86-98 %) zum Nachweis eines PFO. Die Autoren sehen ein wachsendes Potenzial des Kardio-CT und MRT im Vergleich zur konventionellen kardiovaskulären Echografie. Zu einem ähnlichen Schluss kommen Yaghi et al. in ihrer Übersicht [145].

#### 6.3.5.5.3. Sonstige Originalarbeiten

Ergänzend wurden noch zehn Einzelstudien analysiert (siehe Leitlinienreport, Kapitel 8.3). Hier geben wir die drei Studien wieder, die eine hohe qualitative Bewertung erhielten. Sipola et al. schlossen in ihre mono-zentrische prospektive Studie 140 Schlaganfallpatienten (mittleres Alter, 68 % Männer) ein, die – nach Meinung des behandelnden Neurologen – eine mögliche kardiale Emboliequelle hatten oder jünger als 50 Jahre waren und einen kryptogenen Schlaganfall erlitten hatten. Patienten mit bekanntem VHF oder Kontrastmittelallergie wurden ausgeschlossen [146]. Alle Patienten wurden sowohl echokardiografisch (TTE/TEE) als auch mit einer kardialen CTA untersucht. Die Kombination beider Verfahren war im Vergleich zu nur einer der beiden Methoden deutlich überlegen im Nachweis einer kardialen Emboliequelle (Sensitivität 91 vs. 41 %,  $p < ,001$ ; Spezifität 98 vs. 99 %). Ein ähnliche Fragestellung untersuchte auch die Studie von Yeo et al. Sie ergänzten bei 20 Patienten, die zur Planung einer endovaskulären Schlaganfalltherapie ohnehin eine CTA erhielten, diese um die Untersuchung des Herzens, indem sie den Scan - ohne die KM-Dosis zu erhöhen - auf Zwerchfellhöhe begannen [147]. Alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden auch echokardiografisch untersucht. Bei drei Patienten wurde mittels der CTA eine kardio-vaskuläre Pathologie detektiert (je ein linksventrikulärer und ein linksatrialer Thrombus, und eine Aortendissektion). Die Echokardiografie am Folgetag erbrachten keine zusätzlichen Emboliequellen.

In einer prospektiven Studie untersuchten Mohammad et al. die Wertigkeit einer kardialen MRT zur Emboliequellendetektion bei 24 Patienten (mittleres Alter 62J, 54 % Männer) mit kryptogenem Schlaganfall [148]. Alle Patienten erhielten sowohl eine TEE als auch ein Kardio-MRT. Mit der TEE wurden 14 Aortenatherome, zwei Vorhofseptumaneurysmen und zwei links-ventrikuläre Thromben detektiert. Dreizehn Atherome konnten in der MRT nachvollzogen werden, wie auch die beiden Ventrikeltromben. In der MRT wurde ein weiteres Vorhofseptumaneurysma gefunden.

Alle Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass die kardiale CTA respektive MRT eine wertvolle Ergänzung zur konventionellen Echokardiografie sein kann.

#### 6.3.5.5.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die meisten Studien zur radiologischen kardio-vaskulären Diagnostik mittels CT (zumeist als multi-Detektor-CTA) und MRT zeigen eine gute Sensitivität und Spezifität zum Nachweis intraventrikulärer oder intrakardialer Thromben.

Wir bewerten die Daten so, dass eine zusätzliche kardiale CT/MRT in der Akutsituation oder Frühphase entscheidende diagnostische Vorteile hinsichtlich der Schlaganfallätiologie bieten kann. Die Ergebnisse dieser Diagnostik können deswegen frühzeitig die Sekundärprävention beeinflussen. Außerdem kann die diagnostische Ausbeute hinsichtlich proximaler Emboliequellen erhöht und somit die Anzahl kryptogener Hirninfarkte reduziert werden.

Ein Vorteil der kardialen-CTA ist, dass diese direkt bei der ohnehin in der Akutsituation häufig durchgeführten CTA (siehe SF 1.3.2 in Kapitel 6.3.2) ergänzt / mit durchgeführt werden könnte, indem man mit der Bildakquise weiter kaudal als sonst üblich beginnt. Funktionelle Aspekte, die bei der Echokardiografie auch mit beurteilt werden, gehen dabei aber verloren, so dass die Echokardiografie einen hohen diagnostischen Stellenwert behalten wird (siehe SF 1.3.5 in Kapitel 6.3.5.2). Ob eine komplexe Kardio-MRT inkl. funktioneller Untersuchungen – auch unter Kostenaspekten – Vorteile gegenüber der gut etablierten echokardiografischen Diagnostik bietet, müsste noch in weiteren Studien gezeigt werden.

### 6.4. GANGLION SPHENOPALATINUM STIMULATION

**Langtext der Schlüsselfrage 1.4.1:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum im Vergleich zur konventionellen Therapie ohne Stimulation das funktionelle Outcome?

Über einige Jahre wurden Sicherheit und Effektivität der Stimulation des Ganglion sphenopalatinum (SPG) zur Behandlung des akuten Schlaganfalls im Rahmen der ImpACT-Studien evaluiert. Das hinter der Kieferhöhle gelegene SPG ist die Hauptquelle der Parasympathikus-Innervation der vorderen Zirkulation. Präklinische wie Studien bei Menschen beschreiben vier verschiedene Wirkmechanismen, die in Zusammenhang mit der Behandlung von Schlaganfällen stehen könnten: (1) Vasodilatation von Kollateralen und verstärkte Hirnperfusion durch Freisetzung von Neurotransmittern mit gefäßerweiternder Wirkung (z.B. Stickstoffmonoxid und Acetylcholin), (2) Stimulationsfrequenz- und intensitätsabhängige Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke mit Verminderung von Ödemen; (3) direkte akute Neuroprotektion durch Aktivierung des zentralen cholinergen Systems mit daraus resultierender entzündungshemmenden, anti-apoptotischen und anti-exzitatorischen Wirkungen; und (4) Verstärkung der Neuroplastizität durch verstärkte zentral-cholinerge und adrenerge Neuromodulation von kortikalen Netzwerken und N<sub>2</sub>O-Freisetzung, die die Neurogenese stimulieren [149].

### 6.4.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum sollte bei Patienten mit Hirninfarkt außerhalb randomisierter Studien nicht zur Anwendung kommen.	↑	1	[150, 151]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.4.2. Leitliniensynopse

Keine der relevanten Leitlinien enthält Informationen zu diesem Thema.

### 6.4.3. Systematische Reviews

Die Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema ergab keinen Treffer. In der Publikation der ImpACT-24B Studie [150] ist aber eine gepoolte Analyse der beiden ImpACT-24 Studien enthalten. Diese umfasst 1.253 Patienten in der gepoolten mITT-Population, davon 607 Patienten mit Zeichen einer kortikalen Beteiligung. Der Anteil der Patienten mit einem besser als erwarteten Outcome nach 90 Tagen in der mITT-Population lag bei 49 % mit SPG-Stimulation versus 45 % mit Sham-Stimulation (OR 1,20; 95 %CI 0,96-1,49) und bei 49,7 % gegenüber 38,3 % (OR 1,61; 95 %CI 1,16-2,23) in der Gruppe der Patienten mit kortikaler Beteiligung.

### 6.4.4. Sonstige Originalarbeiten

Die systematische Suche nach der Therapie des akuten Schlaganfalls durch Stimulation des Ganglion sphenopalatinum ergab drei Arbeiten (siehe Leitlinienreport) [150-152]. Alle zugrundeliegenden Studien stammen aus der gleichen Autorengruppe und hatten den gleichen Sponsor.

In die ImpACT-24A wurden 303 der ursprünglich geplanten 660 Patienten eingeschlossen [151]. In diese randomisierte, Sham-kontrollierte, doppelblinde Studie wurden Patienten in einem 24-Stunden-Zeitfenster eingeschlossen, die keiner Rekanalisationstherapie (IVT, EST) unterzogen worden waren. Primärer Endpunkt war eine über den Erwartungen liegende Verbesserung auf der mRS an Tag 90. Eingeschlossen wurden 303 Patienten (davon 253 mit mindestens einer Behandlung; 153 in der SPG-Stimulationsgruppe, 100 in der Sham-Gruppe), der Altersmedian betrug 73 Jahre, 52,6 % der Studienteilnehmer waren weiblich, der mediane NIHSS-Score betrug 11 Punkte und das mediane Zeitfenster lag bei 18,6 Std. Nach drei Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied im Outcome (49,7 % vs. 40,0 %; OR 1,48; 95 %CI 0,89-2,47). Bei den 87 Patienten mit kortikalem Infarkt gab es einen Vorteil zugunsten der SPG-Stimulation (OR 2,70; 95 %CI 1,08-6,73). Unterschiede bei sekundären Endpunkten, weiteren Subgruppen oder bei Sicherheitsaspekten inklusive Letalität waren nicht festzustellen.

Die ImpACT-1-Studie [152] ist eine einarmige Machbarkeitsstudie in die insgesamt 98 Patienten (Altersmedian 56,8 Jahre, 34,7 % Frauen, mittlerer NIHSS 12,2 Punkte, mittleres Zeitfenster 18,6 Std.) mit Anterior- oder Medialinfarkt in einem 24 Stundenzeitfenster eingeschlossen wurden, um die Sicherheit und Verträglichkeit des „Ischemic Stroke System“ der Firma BrainsGate Ltd. zu evaluieren. Bei 6 Patienten war die Implantation nicht erfolgreich. Die Letalität in der Studiengruppe lag bei 12,2 %, mindestens ein SAE trat bei 23,5 % auf. Die Autoren verglichen die klinischen 3-Monats-Daten mit historischen Daten der NINDS-Studien und stellen in Bezug auf mRS und NIHSS einen Vorteil zugunsten

der SPG-Stimulation fest. Dieser Vergleich ist aber wegen erheblicher Unterschiede der Basisdaten in Bezug auf Alter, Schlaganfallseite und Herkunft problematisch.

Die ImpACT-24B hatte eine ähnliches Studienprotokoll wie die ImpACT-24A [150]. Eingeschlossen wurden 1078 Patienten (555 in die SPG-Stimulationsgruppe, 523 in die Sham-Gruppe), der Altersmedian betrug 70 Jahre, 49 % der Studienteilnehmer waren weiblich, der mediane NIHSS betrug 12 Punkte und das mediane Zeitfenster lag bei 18,6 Std. Nach drei Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied im Outcome (49 % vs. 45 %; OR 1,14; 95 %CI 0,89-1,46). Bei den 520 Patienten mit kortikalem Infarkt gab es einen Vorteil zugunsten der SPG-Stimulation (OR 1,48; 95 %CI 1,05-2,10). In dieser Subgruppe wurde ein Zusammenhang zwischen Stimulationsintensität und klinischem Outcome gefunden, bei niedriger oder hoher Intensität war die Wahrscheinlichkeit eines guten Outcomes niedriger als bei mittlerer Intensität. Unterschiede bei Sicherheitsaspekten inklusive Letalität bestanden nicht.

#### 6.4.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die bisherigen Studien zu Ganglion sphenopalatinum Stimulation waren neutral, so dass eine Anwendung in der klinischen Routine nicht empfohlen werden kann. In der Subgruppe mit bestätigter kortikaler Beteiligung gab es zwar sowohl in ImpACT-24A als auch ImpACT-24B Hinweise auf eine Überlegenheit dieser Therapie, diese Information sollte jedoch nur zur Hypothesengenerierung für künftige Studien verwendet werden. Auch die Stimulationsintensität sollte in einem randomisierten Vorgehen evaluiert werden, um den pathophysiologischen Hintergrund der Dosis-Wirkungs-Beziehung für die sich in ImpACT-24B Hinweise fanden, genauer verstehen zu können.

### 6.5. FRÜHE ANTITHROMBOTISCHE SEKUNDÄRPRÄVENTION

**Langtext der Schlüsselfrage 1.5.1:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA eine frühzeitige antithrombotische Therapie mit ASS im Vergleich zum Verzicht auf eine antithrombotische Therapie das funktionelle Outcome?

**Langtext der Schlüsselfrage 1.5.2:** Führt bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA eine frühzeitige duale antithrombotische Therapie im Vergleich zu einer singulären antithrombotischen Therapie a) zur Reduktion des Risikos früher Schlaganfallrezidive?; b) zu einer veränderten Risiko-Nutzen-Abwägung?, c) zur Verbesserung des funktionellen Outcomes?

#### 6.5.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollen innerhalb von 24-48 Stunden 100-300 mg ASS erhalten (per os, wenn nicht dysphagisch; rektal, intravenös oder per Magensonde, wenn dysphagisch).	↑↑	1	[10]
<b>B</b>	ASS (100 mg täglich) soll dann auf unbestimmte Zeit oder bis zum Beginn eines alternativen antithrombotischen Regimes fortgesetzt werden.	↑↑	1	[8]
<b>C</b>	Bei Patienten, die mit Alteplase behandelt wurden, sollte die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bis zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung durch eine Kontroll-Bildgebung verzögert werden.	↑	2	[8, 10]

<b>D</b>	Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die allergisch gegen ASS sind oder eine echte Unverträglichkeit gegenüber ASS haben, können einen alternativen Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel 75 mg oder Ticagrelor 2 x 90 mg) erhalten (Konsens 100 %).		EK	[13]
<b>E</b>	Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall sollen nicht routinemäßig mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden.	↑↑	1	[10]
<b>F</b>	Ausgewählte Patienten mit einem leichtem nicht-kardioembolischem ischämischem Schlaganfall, oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko, die nicht mit intravenöser Thrombolyse oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie behandelt wurden, können innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden. Hierfür stehen die Kombinationen von ASS und Ticagrelor <sup>1</sup> und die von ASS und Clopidogrel zur Verfügung <sup>2</sup> .	↔	1	[10, 153, 154]
<b>G</b>	Die Startdosis für Ticagrelor soll 180 mg (anschließend 2 x 90 mg/Tag) betragen.	↑↑	1	[154, 155]
	Die Startdosis für Clopidogrel sollte 300 mg (anschließend 1 x 75 mg/Tag) betragen (Konsens 100 %).		EK	
<b>H</b>	Die Kombination von ASS und Ticagrelor sollte für 30 Tage, die von ASS und Clopidogrel für etwa 21 Tage fortgesetzt werden.	↑	3	[8, 154]
<b>I</b>	Bei Patienten mit erhöhtem intra- oder extrakraniellen Blutungsrisiko sollte keine duale antithrombotische Therapie zur frühen Schlaganfallsekundärprävention erfolgen (Konsens 100 %).		EK	
<p><b>Statement:</b> Die frühzeitige duale antithrombotische Therapie reduziert bei Patienten mit leichtem nicht-kardioembolischem Hirninfarkt oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko nicht-tödliche rezidivierende Schlaganfälle (ischämische und hämorrhagische), führt zu einer geringen, klinisch möglicherweise bedeutsamen Zunahme mittlerer und größerer extrakranieller Blutungen, zu einer nur geringen Verbesserung der funktionellen Behinderung und Lebensqualität und zu keiner Veränderung der Mortalität (Konsens 100 %).</p>				

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

## 6.5.2. Leitliniensynopse

### Frühzeitige antithrombotische Therapie

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen die Verabreichung von Aspirin bei Patienten mit akutem Hirninfarkt innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung. Bei Patienten, die mit iv-Alteplase

<sup>1</sup> Einschlusskriterien der THALES-Studie (Auszug): Alter ≥ 40 Jahre, Hirninfarkt mit NIHSS ≤ 5 oder TIA mit ABCD<sup>2</sup>-Score ≥ 6 oder einer ≥ 50%igen symptomatischen intra- oder extrakraniellen Stenose

<sup>2</sup> Einschlusskriterien der POINT-Studie (Auszug): Alter ≥ 18 Jahre, Hirninfarkt mit NIHSS ≤ 3 oder TIA mit ABCD<sup>2</sup>-Score ≥ 4

behandelt wurden, erfolgt die Gabe von Aspirin im Allgemeinen nach etwa 24 Stunden, kann aber früher in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig Bedingungen vorliegen, bei denen eine solche Behandlung ohne iv-Alteplase bekanntermaßen einen wesentlichen Nutzen bringt oder die Nicht-Gabe ein erhebliches Risiko birgt (I, A). Ticagrelor wird bei der Akutbehandlung von Patienten mit leichtem Schlaganfall (anstelle von Aspirin) nicht empfohlen (III: No benefit; B-R). Die intravenöse Gabe des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab zur Behandlung von Schlaganfallpatienten ist potenziell schädlich und sollte nicht durchgeführt werden (III: Harm; B-R). Die Effektivität der GP-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban und Eptifibatid kann noch nicht abschließend beurteilt werden (IIB, B-R). Aspirin wird nicht als Ersatz für die akute Schlaganfallbehandlung bei Patienten empfohlen, die ansonsten für eine IV-Alteplase oder mechanische Thrombektomie in Frage kommen (III: Harm; B-R).

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt, dass Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die keine Reperfusionstherapie erhalten, eine Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie erhalten sollten, sobald per Bildgebung eine Blutung ausgeschlossen wurde (strong). Eine akute Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie sollte nicht innerhalb von 24 Stunden nach Gabe von Alteplase verabreicht werden (strong against).

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt, dass alle akuten Schlaganfallpatienten, die nicht bereits einen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten und nicht mit Alteplase behandelt wurden, sofort mindestens 160 mg Acetylsalicylsäure (ASS) als Startdosis verabreicht bekommen sollen, nachdem die Bildgebung des Gehirns eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen hat und nachdem ein Dysphagie-Screening ohne pathologische Auffälligkeit war (A). ASS (81 bis 325 mg täglich) sollte dann auf unbestimmte Zeit oder bis zum Beginn eines alternativen antithrombotischen Regimes fortgesetzt werden (A). Bei Patienten, die mit Alteplase behandelt werden, sollte die Einleitung von Thrombozytenaggregationshemmern bis nach dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung durch den 24-Stunden-Scan nach der Thrombolyse verzögert werden (B).

Die NICE-Leitlinie [13] empfiehlt, dass alle Patienten mit akutem Schlaganfall, bei denen die Diagnose einer primären intrazerebralen Blutung mittels Bildgebung ausgeschlossen wurde, so schnell wie möglich, auf jeden Fall aber innerhalb von 24 Stunden, behandelt werden sollten:

- Aspirin 300 mg oral, wenn sie nicht dysphagisch sind, oder
- Aspirin 300 mg rektal oder durch enterale Sonde, wenn sie dysphagisch sind.

Danach sollte Aspirin 300 mg bis 2 Wochen nach dem Einsetzen der Schlaganfallsymptome weiter eingenommen werden; zu diesem Zeitpunkt sollte eine definitive antithrombotische Langzeitbehandlung eingeleitet werden. Personen, die innerhalb von 2 Wochen entlassen werden, können früher mit der Langzeitbehandlung beginnen. Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die allergisch gegen Aspirin sind oder eine echte Unverträglichkeit gegenüber Aspirin haben, sollten einen alternativen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten. Identische Empfehlungen finden sich in der Leitlinie des RCP [12].

### **Frühzeitige duale antithrombotische Therapie (DAPT)**

Die US-Leitlinie [10] empfiehlt bei Patienten mit nicht-kardioembolischem, leichtem ischämischem Schlaganfall (NIHSS  $\leq$  3), die nicht mit iv-Alteplase behandelt wurden, die Behandlung mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie (Aspirin und Clopidogrel), die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn begonnen und 21 Tage lang fortgesetzt wird, um wiederkehrende ischämische Schlaganfälle bis zu 90 Tage nach Symptombeginn zu reduzieren (I, A).

Die NICE-Leitlinie [13] empfiehlt eine duale antithrombotische Therapie mit Aspirin und Clopidogrel so früh wie möglich nach Symptombeginn für 10-21 Tage (strong) und hat dazu ein eigenes systematisches Review veröffentlicht [156], auf das weiter unter eingegangen wird.

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt – ohne Berücksichtigung der POINT-Studie –, dass Aspirin plus Clopidogrel kurzfristig (in den ersten drei Wochen) bei Hochrisikopatienten mit leichtem ischämischen Schlaganfall oder TIA eingesetzt werden kann, um einen erneuten ischämischen Schlaganfall zu verhindern (weak).

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt, dass bei TIA-Patienten mit sehr hohem Rezidivrisiko oder einem leichten Schlaganfall nicht-kardioembolischen Ursprungs (NIHSS 0-3) eine Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure für die Dauer von 21 bis 30 Tagen verabreicht werden sollte, gefolgt von einer antithrombotischen Monotherapie (wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel allein). Die duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie sollte so bald wie möglich nach der Bildgebung des Gehirns, innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn und idealerweise innerhalb von 12 Stunden begonnen werden (A). Es sollte eine initiale Startdosis von 300 mg Clopidogrel (basierend auf der Dosis in CHANCE) bis zu 600 mg (basierend auf der in POINT verwendeten Dosis) und 160 mg Acetylsalicylsäure verabreicht werden (A).

Während der Konsensuierung dieser Leitlinie publizierte die ESO eine Leitlinie zum TIA-Management, die wegen der inhaltlichen Relevanz trotz nicht erfolgter systematischer Bewertung wiedergegeben wird. Die in dieser Leitlinie untersuchte Schlüsselfrage lautete: „Reduziert bei Patienten mit nicht-kardioembolischer akuter TIA eine duale antithrombotische Therapie (DAPT) im Vergleich zu einer Monotherapie, das Risiko eines Schlaganfallrezidivs?“. Die Autoren empfehlen aufgrund hoher Evidenz (⊕ ⊕ ⊕ ⊕) mit großer Stärke („Strong for intervention“) bei Patienten mit hoch-Risiko-TIA (ABCD<sup>2</sup>-Score  $\geq$  4) die kurzzeitige Kombination von Aspirin und Clopidogrel. Als Startdosis werden 150 mg Aspirin und 300 mg Clopidogrel empfohlen. Als empfohlene Dauer der DAPT werden 10 Tage bis 3 Wochen angegeben. Die Kombination von Aspirin und Ticagrelor kann nach dieser Leitlinie als Alternative für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Clopidogrel kein Option ist, die einen ABCD<sup>2</sup>-Score  $\geq$  6 oder eine symptomatische extra- oder intrakranielle Stenose ( $\geq$  50 % n NASCET) aufweisen [90]. Eine in Bezug auf die Kombination von Clopidogrel und Aspirin identische Empfehlung wird in der im Februar 2021 online veröffentlichten ESO-Leitlinie zur dualen antithrombotischen Therapie nach leichtem Schlaganfall und TIA gegeben [157]. Die Kombination von Ticagrelor und Aspirin wird für Patienten empfohlen, die die Einschluss-Kriterien der THALES-Studie erfüllen. Diese Leitliniengruppe bevorzugt eher die Kombination von Clopidogrel und Aspirin, da für diese drei Studien ohne signifikante Risikoerhöhung für intrakranielle Blutungen vorliegen. Diese Präferenz wird gemacht, obwohl die Autoren gleichzeitig angeben, dass die Studien wegen unterschiedlicher Einschlusskriterien eigentlich nicht vergleichbar sind und die Kohortengröße der THALES-Studie ähnlich der der Gesamtzahl der Patienten der Clopidogrel Studien ist [157].

### 6.5.3. Systematische Reviews

Der mit der NICE-Leitlinie verbundene systematische Review [158] identifizierte drei RCTs zur Kombination von Aspirin und Clopidogrel zur frühen Sekundärprävention mit insgesamt 10.447 Patienten. Insgesamt entsprachen die Charakteristika der Patienten, die in diese Studien eingeschlossen wurden, denen der täglichen Praxis. Das Durchschnittsalter variierte zwischen 62 und 68,1 Jahren. In der FASTER-Studie waren 1/6 der Patienten älter als 81 Jahre, in der CHANCE-Studie waren 1/4 der Patienten über 72 und in der POINT-Studie 1/4 über 85 Jahre alt. Etwas mehr als die Hälfte der Teilnehmer waren männlich. Erwähnt sei schon hier, dass die Leitliniengruppe eine gemeinsame Auswertung und Bewertung der genannten Studie aufgrund der Unterschiede in Design der Studien und des jeweils untersuchten Therapieregimes sehr kritisch sieht.

Im Vergleich zu einer singulären thrombozytenaggregationshemmenden Therapie,



- verringerte Aspirin plus Clopidogrel die Rate nicht-tödlicher rezidivierender Schlaganfälle (ischämisch und hämorrhagisch; RR 0,70; 95 %CI 0,61-0,80; 19 weniger Ereignisse pro 1000 Patienten)
- führte Aspirin plus Clopidogrel zu geringer Verbesserung von funktioneller Behinderung (14 weniger pro 1000 Patienten) und Lebensqualität (13 weniger pro 1000 Patienten)
- führte Aspirin plus Clopidogrel zu einer geringen, möglicherweise wichtigen, Zunahme mittlerer oder großer extrakranialer Blutungen (2 mehr pro 1000 Patienten)

Die Kombination von Aspirin und Clopidogrel hatte nur geringe oder gar keine Auswirkungen auf:

- die Gesamtsterblichkeit
- die Häufigkeit von Myokardinfarkten oder rezidivierenden TIAs

#### 6.5.4. Relevante Originalarbeiten

Die externen Leitlinien zur dualen antithrombotischen Therapie beziehen sich alle auf drei RCTs (CHANCE [155], POINT [153], FASTER [159]) für die Kombination von ASS und Clopidogrel. Zwischenzeitlich wurde eine große RCT zur Kombination von ASS mit Ticagrelor publiziert (THALES ). Aufgrund des Publikationsdatums, geht letztere bisher nur in die ESO-TIA-Leitlinie ein [154]. Da wir teilweise zu einer von den externen Leitlinien abweichenden Bewertung gelangen, werden diese Studien im Folgenden detaillierter beschrieben.

In der Fast Assessment of Stroke and TIA to prevent Stroke Recurrence (FASTER) Studie wurden 392 Patienten mit leichtem Schlaganfall oder TIA randomisiert, die innerhalb von 24 Stunden nach dem qualifizierenden Ereignis Clopidogrel oder Placebo und Simvastatin oder Placebo erhielten [159]. Im DAPT-Arm der Studie gab es eine nicht-signifikante Reduktion des Risikos eines rezidivierenden Schlaganfalls (7,1 % vs. 10,8 %; RR=0,7; 95 %CI 0,3-1,2) und des zusammengesetzten sekundären Endpunkts, der Myokardinfarkt und Tod einschloss. Die Einnahme von Clopidogrel war mit einem signifikanten 3%igen Anstieg des Risikos ( $p=0,03$ ) für symptomatische Blutungsereignisse assoziiert.

Die ausschließlich in China durchgeführte CHANCE-Studie (Clopidogrel in High Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events; N=5170) untersuchte die Wirksamkeit einer kurzfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn begonnen wurde, bei Patienten mit leichtem Schlaganfall (NIHSS  $\leq 3$ ) oder Hochrisiko-TIA (ABCD<sup>2</sup> Score  $\geq 4$ ) [155]. Die Patienten wurden entweder mit Clopidogrel mit einer Anfangsdosis von 300 mg, gefolgt von 75 mg/d bis Tag 90 plus ASS in einer Dosis von 75 mg/d für die ersten 21 Tage behandelt oder mit ASS (75 mg/d für 90 Tage) plus Placebo. Alle Teilnehmer erhielten ASS in einer vom Arzt bestimmten Dosis von 75 bis 300 mg am ersten Tag. Das primäre Endpunktergebnis hinsichtlich Schlaganfallrezidive bis Tag 90 (ischämisch oder hämorrhagisch) sprach für die DAPT gegenüber einer Monotherapie mit ASS: HR 0,68 (95 %CI 0,57-0,81). Eine post-hoc-Analyse ergab eine geringe Reduktion des schlechten funktionellen Ergebnisses (mRS-Score 2-6) unter DAPT - im Vergleich zur ASS-Monotherapie (ARR 1,7 %; 95 %CI 0,03 %-3,42 %) [160]. Die post-hoc-Zeitverlaufsanalyse zeigte, dass der Nutzen der Reduktion rezidivierender ischämischer Schlaganfälle im Vergleich zum Blutungsrisiko bei der DAPT nach ca. 10 Behandlungstagen nachließ [161]. Ein anschließender Bericht über Ein-Jahres-Endpunkte fand einen dauerhaften Behandlungseffekt, aber die HR für die sekundäre Schlaganfallprävention war nur in den ersten 90 Tagen signifikant vorteilhaft [162].

Die POINT-Studie (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke; N=4881) wurde in Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland durchgeführt, wobei die Mehrheit der Patienten (83 %) in den USA eingeschlossen wurde [153]. Ähnlich wie bei CHANCE umfasste die Zielpopulation Patienten mit leichtem Schlaganfall (NIHSS  $\leq 3$ ) oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko (ABCD<sup>2</sup>-Score  $\geq 4$ ). Im Unterschied zu CHANCE mussten die Patienten jedoch innerhalb von 12 Stunden nach

Symptombeginn behandelt werden. Ebenfalls anders als in CHANCE wurden die Patienten randomisiert entweder mit Clopidogrel (600 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg/d ab Tag 2) plus open-label ASS (50-325 mg/d) oder ASS allein (50-325 mg/d) über 90 Tage behandelt. Der primäre Effektivitäts-Endpunkt war die Kombination aus ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt (MI) oder Tod infolge eines ischämischen vaskulären Ereignisses bis zu 90 Tagen. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen<sup>3</sup> im gleichen Zeitraum. Die POINT-Studie wurde wegen vermehrter Blutungskomplikationen im Kombinationsarm (ITT-Auswertung) frühzeitig abgebrochen (0,9 % vs. 0,4 %; HR 2,32; 95%CI 1,10-4,87). Durch eine Protokolländerung wenige Monate vor dem Studienabbruch war dennoch die erwähnte Effektivitätsauswertung möglich. Im Vergleich zu ASS allein führte ASS plus Clopidogrel zu weniger ischämischen Ereignissen (5 % vs. 6,5 %; HR 0,75; 95 %CI 0,59-0,95). In einer Auswertung der Patienten nach tatsächlich erfolgter Behandlung („as-treated“) waren die Raten schwerwiegender Blutungen 0,9 % unter DAPT und 0,2 % unter ASS (HR 3,57; 95%CI 1,44-8,85). Es kam zu 7 intrakraniellen Blutungen (5 davon unter DAPT), von denen 3 tödlich verliefen (2 davon unter DAPT) [163]. Insgesamt wurde die positive Wirkung der DAPT durch eine Reduktion des Hirninfarktrisikos (HR 0,72; 95 %CI 0,56-0,92) und am stärksten in den ersten 21 Behandlungstagen beeinflusst (HR 0,65; 95 %CI 0,50-0,85). Das Risiko einer schwerwiegenden Blutung war in den ersten 7 Tagen der Behandlung am größten (HR 2,69; 95 %CI 1,05-6,86). Im Zeitraum von Tag 22-90 gab es keinen signifikanten Zusatznutzen der DAPT [164]. Die Autoren ermittelten, dass pro 1.000 über 90 Tage mit Clopidogrel und ASS behandelten Patienten, 15 ischämische Schlaganfälle verhindert würden, aber 5 größere Blutungen die Folge wären. Eine vorab spezifizierte Analyse des funktionellen Ergebnisses, ergab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (mRS  $\geq 2$  nach 90 Tagen; HR 0,97; 95 %CI; 0,82-1,14).

In den meisten der vorgenannten Leitlinien und Meta-Analysen konnte die 2020 publizierte THALES-Studie (The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA for Prevention of Stroke and Death) noch nicht berücksichtigt werden [154]. In dieser Studie wurde die Kombination von Ticagrelor in der kardiologischen Standarddosis (erste Dosis 180 mg, danach 90 mg alle 12 Std.) mit ASS (300-325 mg am ersten Tag, danach 75-100 mg/Tag) gegen die Monotherapie von ASS verglichen. Insgesamt 11.016 Patienten mit leichtem, nicht-kardioembolischem Hirninfarkt (NIHSS  $\leq 5$ ) oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko (ABCD<sup>2</sup>-Score  $\geq 6$  oder einer symptomatischen  $\geq 50\%$ igen extra- oder intrakraniellen arteriosklerotischen Stenose) und Symptombeginn von unter 24 Stunden wurden für 30 Tage entweder mit der Kombination oder mit einer ASS-Monotherapie behandelt. Der primäre Effektivitäts-Endpunkt (Schlaganfallrezidiv oder Tod) trat bei 5,5 % der Patienten der Kombinationsgruppe und 6,6 % der Patienten der ASS-Gruppe auf (HR 0,87; 95 %CI 0,71-0,96). Die Rate ischämischer Schlaganfälle innerhalb von 30 Tagen zeigte sich in der Kombinationsgruppe signifikant reduziert (HR 0,79; 95 %CI 0,68-0,93). Unter der kombinierten Behandlung von ASS und Ticagrelor traten signifikant mehr schwerwiegende Blutungen auf (0,5 % vs. 0,1 %; HR 3,99; 95%CI 1,74-9,1), die Rate intrakranieller Blutungen war unter DAPT ebenso höher (0,4 % vs. 0,1 %; HR 3,33; 95%CI 1,34-8,28) wie auch die Rate tödlicher Blutungen (0,2 % vs. 0 %). Es fand sich kein Unterschied der 90-Tages Behinderung, definiert als mRS 2-6 (23,8 % vs. 24,1 %; HR 0,98; 95 %CI 0,89-1,07). Eine sekundäre Analyse der THALES-Daten zeigte unter Ticagrelor eine signifikante 17%ige Reduktion des Risikos einen behindernden (mRS 2-6) Rezidiv-Schlaganfall zu erleiden (HR 0,83; 95 %CI 0,69-0,99) und auch in der Shift-Analyse der mRS eine Reduktion des Ausmaßes der Behinderung der Patienten mit Rezidivereignissen (OR 0,77; 95 %CI 0,65-0,91) [165]. Eine präspezifizierte Auswertung der 2.351

---

<sup>3</sup> Symptomatische intrakranielle Blutung, intraokulare Blutung, die einen Sehverlust verursacht, Transfusion von  $\geq 2$  Erythrozyten-Konzentraten oder einer äquivalenten Menge Vollblut, Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts oder Tod aufgrund von Blutungen

Patienten (21,3 % der Gesamtkohorte) mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (definiert als möglicherweise symptomatische  $\geq 30\%$ ige intra- oder extrakraniell Stenose) ergab eine signifikante Reduktion des Risikos für Schlaganfall und Tod mit einer HR von 0,73 (95%CI 0,56-0,96; NNT 34). Für Patienten ohne arteriosklerotische Stenose fand sich kein signifikanter Vorteil der DAPT (HR 0,89; 95%CI 0,74-1,08). Der Interaktionstest zwischen den beiden Gruppen war allerdings nicht signifikant ( $p_{\text{interaction}} = 0,245$ ). Die Rate schwerwiegender Blutungen bei den Arteriosklerosepatienten lag bei 0,4 % unter DAPT und 0,2 % unter ASS-Monotherapie ( $p > 0,05$ ) [166].

#### 6.5.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die externen Leitlinien geben übereinstimmende Empfehlungen zu den beiden Schlüsselfragen zur frühen antithrombotischen Sekundärprävention ab und fassen die zugrundeliegende Literatur zusammen, weswegen die unter 6.5.1 genannten Empfehlungen ohne weitere systematische Literatursuche formuliert werden konnten.

Die uni-sono gemachte Empfehlung einer frühen antithrombotischen Sekundärprävention mit **ASS (Aspirin)** basiert auf zwei großen überwiegend in Asien durchgeführten Studien. Die kombinierte Auswertung der beiden Studien mit 40.090 Patienten zeigte einen Netto-Benefit von 9 verhinderten Schlaganfall- und Todesfällen im Krankenhaus pro 1000 Patienten [167]. Andere Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) wurden in der Monotherapie zur frühen Sekundärprävention nicht umfassend getestet und sind daher in Deutschland dafür auch nicht zugelassen.

Durch die Kombination zweier Thrombozytenaggregationshemmer mit unterschiedlichem Wirkprinzip kann es zur Wirkungsverstärkung kommen. Große RCTs zur langfristigen und nicht in der Akutphase begonnenen Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel im Vergleich zu einer Monotherapie einschließlich der MATCH- [168], CHARISMA- [169], und SPS2-Studien [170], konnten keinen Nettonutzen zeigen, da die Reduktion ischämischer Rezidivereignisse weitgehend durch vermehrte Blutungskomplikationen ausgeglichen wurde. Die zuvor beschriebenen Studien versuchten daher durch eine frühzeitigere und vor Allem **kurzfristige kombinierte antithrombotische Therapie** ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis aufzuzeigen. Die bisherigen Leitlinien empfehlen insbes. die Kombination von Clopidogrel und ASS für Patienten mit Hoch-Risiko-TIA oder Schlaganfall mit geringer Symptomatik, überwiegend mit hoher Empfehlungsstärke [8, 10, 13, 90, 157]. Die ESO-Leitlinien empfehlen unter bestimmten Bedingungen alternativ auch die Kombination von Ticagrelor und ASS [90, 157].

Allerdings bewerten wir teilweise die Studienevidenz abweichend von den bisherigen Leitlinien, was im Folgenden begründet wird.

Die CHANCE-Studie wurde ausschließlich bei chinesischen Patienten durchgeführt, weswegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf kaukasische Patienten wiederholt angezweifelt wurde. Dies beruht insbesondere auf Überlegungen zu unterschiedlichen typischen Infarktetiologien in dieser Population, die allgemeine Behandlung, sowie Begleitmedikation und spiegelt sich auch in den, im Vergleich zu den anderen hier beschriebenen Studien, deutlich höheren Eventraten in der Studie wider. Das Design der POINT-Studie weicht erheblich von dem der CHANCE-Studie ab. So waren sowohl das Zeitfenster, die Startdosis des Clopidogrel, die ASS-Dosis und auch die Vergleichssubstanz anders (siehe auch Tabelle 4). In CHANCE wurde ab Tag 22 ASS mit Clopidogrel, jeweils in der Monotherapie, verglichen. Außer am ersten Tag wurden 75 mg ASS gegeben, eine in Deutschland nicht gebräuchliche Dosis.

Tabelle 4: Dosierungsregime der einzelnen RCTs zur frühzeitigen dualen antithrombotischen Schlaganfallsekundärprävention

Studie	Arm	TFH	Tag 1	Tas 2 bis 1	Tag 22 bis EOF
FASTER [159]	Dual	ASS	81 mg	81 mg	81 mg
		Clopidogrel	300 mg	75 mg	75 mg
	Mono	ASS	81 mg	81 mg	81 mg
		Clopidogrel	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>
CHANCE [155]	Dual	ASS	75-300 mg <sup>1</sup>	75 mg	./. <sup>2</sup>
		Clopidogrel	300 mg	75 mg	75 mg
	Mono	ASS	75-300 mg <sup>1</sup>	75 mg	75 mg
		Clopidogrel	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>
POINT [153]	Dual	ASS	50-325 mg <sup>1</sup>	50-325 mg <sup>1</sup>	50-325 mg <sup>1</sup>
		Clopidogrel	600 mg	75 mg	75 mg
	Mono	ASS	50-325 mg <sup>1</sup>	50-325 mg <sup>1</sup>	50-325 mg <sup>1</sup>
		Clopidogrel	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>
THALES [154]	Dual	ASS	300-325 mg	75-100 mg	75-100 mg
		Ticagrelor	180 mg	2 x 90 mg	2 x 90 mg
	Mono	ASS	300-325 mg	75-100 mg	75-100 mg
		Ticagrelor	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>	./. <sup>2</sup>

TFH: Thrombozytenfunktionshemmer; FASTER: Fast Assessment of Stroke and TIA to prevent Stroke Recurrence; CHANCE: Clopidogrel in High Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events; POINT: Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke; THALES: The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA for Prevention of Stroke and Death; EOF: End of follow up (für FASTER, POINT und CHANCE 90 Tage, für THALES 30 Tage)  
1: Nach Entscheidung des behandelnden Arztes; 2: Placebo

In der POINT-Studie wurde im Unterschied zu CHANCE ein höhere Clopidogrel-Startdosis eingesetzt, außerdem erfolgte während der gesamten 90tägigen Nachbeobachtungsperiode eine duale antithrombotische Therapie. Aufgrund der deutlich geringer als erwarteten und aus der CHANCE-Studie abgeleiteten Eventraten, sowie der hohen Zahl an Studienmedikationsabbrüchen (ca. 30 % in beiden Armen) und hohen Lost-to-Follow-up Raten (6-7 %), musste das statistische Design bei laufender Studie mehrfach angepasst werden. Zunächst waren 4.150 Patienten geplant, dies wurde unter Reduktion der Power auf 5.840 Patienten angepasst. Zudem waren zunächst zwei Effektivitäts-Interimanalysen nach Erreichen von einem Drittel und zwei Dritteln der *Endpunkte* vorgesehen. Dies wurde auf ein bzw. zwei Drittel der *Einschlüsse* angepasst. Beide Interimanalysen waren ohne Anlass die Studie wegen Effektivität zu stoppen im August 2017 bereits durchlaufen, als erstmals ein vordefiniertes Sicherheitssignal überschritten wurde. Es wurde daraufhin vom DSMB vorgeschlagen, die Studie noch bis zur nächsten regulären DSMB-Sitzung (Dez. 2017) fortzuführen. Gleichzeitig wurde durch die Studienleitung eine weitere, bisher nicht vorgeplante dritte Effektivitätsanalyse für diesen Zeitpunkt vorgesehen. Im Dezember 2017 wurde der Einschluss weiterer Patienten in POINT wegen vermehrter Blutungen endgültig gestoppt. Die im August 2017 eingefügte Effektivitätsanalyse, die

somit auch die Endauswertung darstellt, zeigte einen geringen Vorteil (NNT = 67) in Bezug auf den primären Endpunkt. In der Publikation zur POINT-Studie wie auch in den darauf basierenden Leitlinien wird jeweils berichtet, dass dies im Wesentlichen auf der Vermeidung von Hirninfarktrezidiven beruht. Allerdings wird aus den Daten der POINT-Studie nicht klar, ob mit der Kombination von ASS und Clopidogrel wirklich Schlaganfallrezidive verhindert wurden, da wegen der Unmöglichkeit der klinischen Differenzierung auch die Verschlechterung der initialen Schlaganfallsymptome als „Rezidiv“ gewertet wurde, was im Hauptmanuskript der Ergebnispublikation so nicht, aber z.B. im Anhang der Publikation des Studienprotokolls beschrieben wurde [171]. Die externen Leitlinien gehen bei ihren Bewertungen und Empfehlung jeweils davon aus, dass ischämische Schlaganfälle verhindert wurden, was demzufolge nicht klar ist. Die für die DAPT berechnete geringere Rate von 14 Patienten weniger mit einer funktionellen Behinderung (mRS 2-5) nach 90 Tagen pro 1000 Behandelte [158] war nur in einer gemeinsamen Auswertung mit der CHANCE-Studie zu beobachten. POINT und FASTER für sich hatten keine Verbesserung des Behinderungsgrades am Ende des Beobachtungszeitraums gezeigt. Außerdem ist die vergleichende Abwägung der Bedeutung der Verhinderung einer Symptomverschlechterung und den Auswirkungen einer schwerwiegenden Blutung für den individuellen Patienten anhand der Studien nur eingeschränkt möglich. Die Sekundärauswertung der Blutungskomplikationen in POINT zeigte jedenfalls, dass zwei der unter DAPT aufgetretenen fünf ICBs tödlich verliefen, wie auch eine der zwei unter ASS Monotherapie [163].

Somit sollten bei der Bewertung der Studien zur DAPT mit ASS und Clopidogrel – und auch bei der Interpretation der Analyse gepoolter Daten - die erheblichen Inhomogenitäten zwischen den Studien ebenso berücksichtigt werden, wie die Unschärfen der Endpunktevaluation, die Schwächen in der Durchführung, die nachträglichen Änderungen des Studiendesigns und der vorzeitige Studienabbruch wegen Sicherheitsproblemen von POINT. Zudem bleibt festzuhalten, dass sowohl POINT wie auch THALES gegenläufig signifikante primäre Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte bei jeweils neutralem funktionellen Outcome der Patienten aufweisen. Unserer Auffassung ist das in den bisherigen Leitlinien nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt. Diese vermischen im Übrigen bei ihren Empfehlungen Design-Kriterien verschiedener Studien und integrieren post-hoc-Auswertungen, ein Vorgehen, welches allenfalls als Hypothesengenerierend zu bezeichnen ist. So wird zwar anhand der Ergebnisse von POINT die Kombination an sich empfohlen, dann aber das Einschlusszeitfenster und Startdosis von CHANCE und eine Behandlungsdauer basierend auf einer explorativen post-hoc Auswertung der POINT-Daten [164] empfohlen. Diese, in der Hoffnung das Therapierisiko zu reduzieren, gut nachvollziehbare Vermischung der Studienkriterien, sollte allerdings zu einer Herabstufung der Empfehlungsstärke führen, was in den externen Leitlinien nicht erfolgte.

Auch in der THALES-Studie wird im primären Endpunkt nicht zwischen Infarktrezidiven und Symptomverschlechterung des ursprünglichen Infarktes differenziert, wie dem Anhang zur Ergebnispublikation entnommen werden kann [172]. Die THALES-Studie wurde protokollgemäß abgeschlossen und umfasst eine größere Kohorte als die drei Studien zur Kombination von ASS und Clopidogrel zusammen. Bei einer geringen Reduktion des Risikos eines „Schlaganfallrezidivs“ oder Todes (NNT = 91) war unter DAPT das Risiko schwerwiegender Blutungen 4fach und das Risiko intrakranieller Blutungen 3,3fach erhöht (20 von 5.523 Patienten unter DAPT im Vergleich zu 6 von 5.493 Patienten unter ASS-Monotherapie). Auch das Risiko fataler Blutungskomplikationen war unter DAPT höher (11 (0,2 %) vs. 2 (< 0,1 %)), wobei bisher nicht publiziert ist, wie hoch die Letalität der ICBs war. Ein direkter Vergleich der Blutungsraten mit denen der Clopidogrel-Studie (die absoluten Werte in den Clopidogrel-Studien sind fast doppelt so hoch wie in der Ticagrelor-Studie; demgegenüber ist das relative Verhältnis zwischen DAPT und Mono-Therapie in der Ticagrelor-Studie ungünstiger) ist wegen Unterschieden der Studienpopulationen unzulässig. In THALES waren mehr (91 % vs. 57 %) und schwerer (30% NIHSS >3

vs. Median 2) betroffene Schlaganfallpatienten eingeschlossen, als in POINT. Und die TIA-Patienten hatten in THALES ein höheres Rezidivrisiko als in POINT (ABCD<sup>2</sup>Score 6-7 in 87% vs. Median 5).

Bezüglich der Veränderung des funktionellen Outcomes gab es auf Basis der primären THALES-Auswertung (mRS 0-1 vs. 2-6) keinen Hinweis auf eine Reduktion der Beeinträchtigung nach drei Monaten (OR 0,98 (95 %CI 0,9-1,07) [154]. Eine sekundäre Analyse der THALES-Daten deutet unter DAPT ein geringeres Ausmaß an Behinderung bei Patienten mit Rezidivereignissen an; ein primäres Endpunktereignis mit einem mRS 2-6 nach 30 Tagen trat bei 4,0% der DAPT- und bei 4,7% der ASS-Mono-Patienten auf (HR 0,83; 95%CI 0,69-0,99; NNT = 143) [165]. Die ESO-TIA-Leitlinie empfiehlt die Kombination von ASS und Ticagrelor insbes. bei Patienten mit arteriosklerotischer Stenose, was auf einer post-hoc-Auswertung der Patienten mit  $\geq 30\%$ iger symptomatischer Stenose beruht. Allerdings sollte bei der Interpretation der unterschiedlichen Effekte der Patienten mit und ohne Stenose berücksichtigt werden, dass der Interaktionstest dieser Auswertung statistisch nicht signifikant war. Erwähnt sei hier auch, dass Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Stenose sowohl von POINT, als auch CHANCE und THALES<sup>4</sup> ausgeschlossen waren [90]. Ebenso waren aus allen drei Studien Patienten nach systemischer Thrombolyse- oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie ausgeschlossen. D.h. für solche Patienten liegen aus diesen Studien formal keine Erkenntnisse zur Wirksamkeit einer DAPT vor.

Nach Auffassung der Leitliniengruppe beschränken diese Faktoren die Evidenzstärke für beide möglichen Kombinationen so weit, dass eine frühzeitige duale antithrombotische Therapie nicht routinemäßig, sondern nur mit einer schwachen Empfehlungsstärke bei selektierten Patienten gerechtfertigt ist. Bei der Entscheidung zu dieser Therapie und Wahl des Präparates (Clopidogrel oder Ticagrelor) sollten individuelle Faktoren wie mutmaßliche Ätiologie, Rezidivrisiko auf der einen Seite und das Blutungsrisiko auf der anderen Seite gegeneinander abgewogen werden.

Derzeit läuft in China die randomisierte, doppelblinde CHANCE-2 Studie zum direkten Vergleich von Clopidogrel und Ticagrelor in der Kombination mit ASS, zumindest bei einer Subgruppe von Patienten mit Mutationen im CYP2C19-Gen [173]. Bei fehlenden direkten Vergleichsdaten sehen wir es aufgrund der oben beschriebenen Informationen und Einschränkungen nicht gerechtfertigt, das eine oder andere Präparat zu bevorzugen. Die von uns im Empfehlungstext gewählte Reihenfolge mit Nennung zuerst von Ticagrelor beruht darauf, dass für diese Substanz eine ausreichende große, nach Protokoll komplettierten Studie in einer für den hiesigen Versorgungsbereich relevanten Kohorte vorliegt und stellt keine wichtende Wertung dar.

## 6.6. FRÜHE REHABILITATION

Eine frühzeitige Rehabilitation ist wesentlicher Bestandteil des Stroke Unit Konzepts in deutschsprachigen Ländern und damit auch der neurologischen Komplexbehandlung. Zentraler Bestandteil der frühen Rehabilitation auf der Stroke Unit ist die aktivierende Pflege durch spezialisiertes Pflegepersonal. Ergotherapie, Logopädie und Physiotherapie erfolgen bei medizinischem Bedarf in kürzester Zeit. Das Deutsche DRG-System fordert den Beginn bei behandlungsrelevantem Defizit innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme.

---

<sup>4</sup> Aus Thales waren Patienten ausgeschlossen, bei denen wegen einer operativen Sanierung einer Stenose die Studienmedikation in den ersten drei Tagen unterbrochen werden müsste.

## 6.6.1. Physiotherapie

**Langtext der Schlüsselfrage 1.6.1:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt eine frühzeitige Physiotherapie im Vergleich zum Verzicht darauf das funktionelle Outcome?

### 6.6.1.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Alle Schlaganfallpatienten sollten innerhalb von 48 Stunden nach Schlaganfallbeginn mit der Mobilisierung (Out-of-Bed Aktivität) beginnen.  Insbesondere bei schwer betroffenen Schlaganfallpatienten (NIHSS > 16) und Patienten mit intrakranieller Blutung sollte keine sehr frühe hochdosierte Mobilisierung (innerhalb von 24 Stunden) außerhalb des Bettes erfolgen.	↑	2	[8, 12-14, 174]  [10, 14, 175, 176]
<b>B</b>	Bei Patienten mit leichtem und mittelschwerem Schlaganfall sollten häufige, kurze Sitzungen mit Aktivitäten außerhalb des Bettes vorgesehen werden, aber der optimale Zeitpunkt innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Schlaganfall ist unklar.	↑	3	[12, 14]
<b>Statement:</b> Die Subgruppenanalyse eines Cochrane-Review weist darauf hin, dass eine Dauer von 30 bis 60 Minuten pro Tag, durchgeführt an fünf bis sieben Tagen pro Woche, wirksam ist (Konsens 100 %).				
<b>C</b>	Soweit es der klinische Zustand des Patienten erlaubt, sollte ein früher Beginn der Rehabilitation der Armmotorik innerhalb weniger Tage nach dem Schlaganfall erfolgen.	↑	2	[177]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.6.1.2. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10, 11] empfehlen, eine hochdosierte<sup>5</sup>, sehr frühe Mobilisierung innerhalb von 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn sollte nicht durchgeführt werden, da dies die Chancen auf ein günstiges Ergebnis nach 3 Monaten verringern kann (III: Harm; B-R). Dies wird mit den Ergebnissen der AVERT-Studie begründet [175].

In der australischen Leitlinie [14] wird für Schlaganfallpatienten der Beginn intensiver Aktivitäten außerhalb des Bettes innerhalb von 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn nicht empfohlen (strong against), auch hier wegen AVERT. Alle Schlaganfallpatienten sollten innerhalb von 48 Stunden nach Schlaganfallbeginn mit der Mobilisierung (Out-of-Bed-Aktivität) beginnen, es sei denn dies ist kontraindiziert (strong). Bei Patienten mit leichtem und mittelschwerem Schlaganfall sollten häufige, kurze Sitzungen mit Aktivitäten außerhalb des Bettes vorgesehen werden, aber der optimale Zeitpunkt innerhalb der 48 Stunden nach dem Schlaganfall ist unklar (weak).

<sup>5</sup> Das Hochdosis-Mobilisierungsprotokoll der AVERT-Studie beinhaltete folgende Interventionen: Beginn der Mobilisierung innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls (während die übliche Versorgung typischerweise 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls erfolgte); es gab einen Fokus auf Sitz-, Steh- und Gehaktivitäten, und es gab mindestens drei zusätzliche Sitzungen außerhalb des Bettes im Vergleich zur üblichen Versorgung.

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt, dass alle Patienten, die mit einem akuten Schlaganfall ins Krankenhaus eingeliefert werden, so bald wie möglich nach der Einlieferung eine von Rehabilitationsfachleuten durchgeführte Erstbeurteilung erhalten sollten (A). Dies sollte im persönlichen Kontakt innerhalb von 48 Stunden erfolgen (A). Die Rehabilitationstherapie sollte so früh wie möglich beginnen, sobald der Patient medizinisch in der Lage ist, an einer aktiven Rehabilitation teilzunehmen (C).

Die NICE-Leitlinie [13] empfiehlt, akute Schlaganfallpatienten sollten so schnell wie möglich (wenn ihr klinischer Zustand es zulässt) im Rahmen eines aktiven Managementprogramms auf einer spezialisierten Schlaganfallstation mobilisiert werden (1++). Schlaganfallpatienten sollten so bald wie möglich beim Aufstehen geholfen werden.

Die RCP-Leitlinie [12] empfiehlt, dass Patienten mit Bewegungsschwierigkeiten, die medizinisch stabil sind, täglich häufige, kurze Mobilisierungen (sitzend außerhalb des Betts, stehen oder gehen) durch entsprechend geschultes Personal mit Zugang zu geeigneten Geräten angeboten bekommen sollten. Die Übungen sollten in der Regel zwischen 24 und 48 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls beginnen. Eine Mobilisierung innerhalb von 24 Stunden nach Beginn sollte nur für Patienten erfolgen, die bei der Mobilisierung wenig oder keine Hilfe benötigen.

Bei der Literatursuche wurde auf den Seiten der AWMF noch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) identifiziert [177]. Diese beinhaltet allerdings nur wenige Empfehlungen zum Timing einer rehabilitativen Maßnahme: Soweit der klinische Zustand des Patienten es erlaubt, sollte ein früher Beginn der Rehabilitation der Armmotorik innerhalb weniger Tage nach dem Schlaganfall erfolgen (Evidenz niedrig [da kein RCT mit frühem vs. spätem Beginn], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B [klinische Plausibilität]; starker Konsens). Wird bei subakuten Schlaganfallpatienten eine Beschleunigung der Armaktivitäten angestrebt, dann sollen werktägliche Behandlungsintensitäten von mindestens 30 Minuten zum Einsatz kommen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

### 6.6.1.3. Systematische Reviews

Eine ergänzte systematische Literatursuche (siehe Leitlinienreport) erbrachte vier systematische Übersichtsarbeiten [174, 176, 178, 179] zur frühen Physiotherapie nach Schlaganfall.

In die systematische Übersichtsarbeit von Veerbeek et al. wurden 467 RCTs zu 53 Interventionen eingeschlossen [178]. Darunter waren bemerkenswerterweise jedoch nur drei Studien, die ihre Intervention in den ersten Tagen nach dem Schlaganfallereignis begonnen haben. Insges. wurde eine starke Evidenz für physiotherapeutische Interventionen festgestellt, die ein intensives repetitives, aufgabenorientiertes und aufgabenspezifisches Training in allen Phasen nach dem Schlaganfall durchführen. Die Effekte waren meist auf die tatsächlich trainierten Funktionen und Aktivitäten beschränkt. Es wurde keine Interaktion zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns gefunden.

In die systematische Übersichtsarbeit von Lynch et al. wurden fünf randomisierte kontrollierte Studien und 38 Kohortenstudien zur frühen Rehabilitation nach Schlaganfall eingeschlossen [179]. Hinsichtlich der innerhalb von 3 Tagen nach dem Schlaganfall begonnenen Rehabilitation lagen nur begrenzte Belege vor, da nur eine kleine randomisierte Studie und zwei Kohortenstudien den Zeitraum von < 3 Tagen direkt mit der späteren Rehabilitation verglichen. Die randomisierte Studie zeigte signifikant weniger schwerwiegende Komplikationen nach einer frühen Rehabilitation, während die Kohortenstudien über eine verringerte Behinderung und eine bessere ADL-Funktion berichteten.

Der Cochrane-Review von Pollock et al. untersuchte die Frage, ob Physiotherapie die Erholung von Funktion und Mobilität nach Schlaganfall fördert [174]. Insgesamt wurden 96 Studien mit 10.401 Teilnehmern in diese Übersicht aufgenommen. Mehr als die Hälfte der Studien (50/96) wurden in China durchgeführt. Im Allgemeinen waren die Studien heterogen, und viele seien mit unvollständigen Angaben veröffentlicht worden. Es wurde festgestellt, dass die körperliche Rehabilitation im Vergleich



zu keiner Behandlung einen positiven Effekt auf die funktionelle Erholung nach einem Schlaganfall hat (27 Studien, 3423 Teilnehmer; standardisierter Mittelwertunterschied (SMD) 0,78; 95 %CI 0,58 bis 0,97, für die Unabhängigkeit in ADL-Skalen), und dass dieser Effekt über die Länge des Interventionszeitraums hinaus anhält (neun Studien, 540 Teilnehmer; SMD 0,58; 95 %CI 0,11 bis 1,04). Eine Subgruppenanalyse ergab einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit der Behandlungsintensität ( $p < ,0001$  für Unabhängigkeit bei ADL), was darauf hinweist, dass eine Dauer von 30 bis 60 Minuten pro Tag, die an fünf bis sieben Tagen pro Woche verabreicht wird, wirksam ist. Diese Evidenz stammt hauptsächlich aus chinesischen Studien. Subgruppenanalysen deuten auch auf einen signifikanten Nutzen in Verbindung mit einer kürzeren Zeit seit dem Schlaganfall hin ( $p$ -Wert 0,003 für die Unabhängigkeit bei ADL). Die Physiotherapie war in Bezug auf die Verbesserung der Motorik (12 Studien, 887 Teilnehmer; SMD 0,37; 95 %CI 0,20 bis 0,55), des Gleichgewichts (fünf Studien, 246 Teilnehmer; SMD 0,31; 95 %CI 0,05 bis 0,56) und der Gehgeschwindigkeit (14 Studien, 1.126 Teilnehmer; SMD 0,46; 95 %CI 0,32 bis 0,60) wirksamer als die übliche Pflege. Eine Subgruppenanalyse ergab einen signifikanten Unterschied je nach Interventionsdosis ( $p=0,02$  für die Motorik), was darauf hinweist, dass eine Dosis von 30 bis 60 Minuten an fünf bis sieben Tagen in der Woche einen signifikanten Nutzen bringt. Subgruppenanalysen deuten auch auf einen signifikanten Nutzen in Verbindung mit einer kürzeren Latenz seit dem Schlaganfall hin ( $p=0,05$  für die Unabhängigkeit bei ADL). Keine Therapiemodalität war bei der Verbesserung der Unabhängigkeit bei ADL wirksamer (oder weniger wirksam) als irgendein anderer Ansatz (acht Studien, 491 Teilnehmer; Test auf Subgruppenunterschiede  $p=0,71$ ) oder der Motorik (neun Studien, 546 Teilnehmer; Test auf Subgruppenunterschiede  $p=0,41$ ). Die Autoren schlossen aus ihren Auswertungen, dass die physiotherapeutische Rehabilitation, die verschiedene Ansätze umfasst, bei der Wiederherstellung von Funktion und Mobilität nach einem Schlaganfall wirksam ist. Die Evidenz in Bezug auf die Dosis der Physiotherapie ist durch erhebliche Heterogenität begrenzt und lässt keine robusten Schlussfolgerungen zu. Kein einziger Ansatz der Physiotherapie ist mehr (oder weniger) wirksam bei der Förderung der Wiederherstellung von Funktion und Mobilität nach einem Schlaganfall.

Diesen drei Reviews ist allerdings gemeinsam, dass die größte RCT zu diesem Thema aufgrund späterer Publikation nicht eingeschlossen werden konnte [175]. Diese fand Berücksichtigung im letzten Cochrane-Review zur frühen Mobilisation nach Schlaganfall [176]. Dieses schloss neun RCTs mit 2.958 Teilnehmern ein; die AVERT-Studie lieferte mit 2.104 Teilnehmern die meisten Informationen. Die mediane Dauer bis zum Beginn der Mobilisierung nach Schlaganfallbeginn betrug 18,5 Stunden in der Frühmobilisations-Gruppe (VEM) und 33,3 Stunden in der Gruppe für die übliche Versorgung. Primäre Outcome-Daten lagen für 2.542 (97,1 %) Teilnehmern vor, die randomisiert und über einen Median von drei Monaten nachbeobachtet worden waren. Das VEM führte im Vergleich zu einer verzögerten Mobilisierung wahrscheinlich zu ähnlichen oder etwas mehr Todesfällen und Patienten mit einem schlechten Ergebnis (51 % gegenüber 49 %; OR 1,08; 95 %CI 0,92 bis 1,26;  $p=0,36$ ; 8 Studien; Evidenz mittlerer Qualität). 7 % der Teilnehmer, die eine verzögerte Mobilisierung erhielten, und 8,5 % der Teilnehmer, die ein VEM erhielten, verstarben (OR 1,27; 95 %CI 0,95 bis 1,70;  $p=0,11$ ; 8 Studien, 2570 Teilnehmer; mäßige Evidenz), und die Auswirkungen auf das Auftreten von Komplikationen waren unklar (OR 0,88; 95 %CI 0,73 bis 1,06;  $p=0,18$ ; 7 Studien, 2778 Teilnehmer; mäßige Evidenz). Der mittlere ADL-Score (gemessen am Ende der Nachbeobachtung, mit dem 20-Punkte-Barthel-Index) war bei denjenigen, die eine VEM erhielten, höher als in der üblichen Versorgungsgruppe (mittlere Differenz (MD) 1,94; 95 %CI 0,75 bis 3,13,  $p=0,001$ ; 8 Studien, 9 Vergleiche, 2630 Teilnehmer; Evidenz von geringer Qualität), aber es gab eine erhebliche Heterogenität (93 %). Die mittlere Krankenhaus-Verweildauer war bei denjenigen, die VEM erhielten, kürzer als in der Standard- Versorgungsgruppe (MD -1,44; 95 %CI -2,28 bis -0,60;  $p=0,0008$ ; 8 Studien, 2532 Teilnehmer; Evidenz von geringer Qualität).

Die Autoren folgerten, dass die VEM, die in der Regel eine erste Mobilisierung innerhalb von 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn beinhaltet, nicht die Zahl der Personen erhöhte, die nach ihrem Schlaganfall überlebt oder sich gut erholt haben. Möglicherweise hat VEM die Dauer des Krankenhausaufenthalts um etwa einen Tag verkürzt, aber dies basierte auf qualitativ minderwertigen Erkenntnissen. Auf der Grundlage der potenziellen Risiken, die in der größten einzelnen RCT berichtet wurden, der Sensitivitätsanalyse von Studien, die mit der Mobilisierung innerhalb von 24 Stunden begannen, wurde die Befürchtung geäußert, dass VEM zumindest bei einigen Menschen mit Schlaganfall ein erhöhtes Risiko mit sich bringen könnte. Angesichts der Unsicherheit bei diesen Effektschätzungen seien noch detailliertere Untersuchungen erforderlich.

#### 6.6.1.4. Sonstige Originalarbeiten

Aufgrund der Bedeutung für das im zuletzt beschriebenen Cochrane-Review wird die AVERT-Studie hier kurz zusammengefasst [175]. Die AVERT-Studie (A Very Early Rehabilitation Trial) verglich die hochdosierte, sehr frühe Mobilisierung mit der Standard-Mobilisierung in der Pflege: Die Mobilisierung wurde innerhalb von 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn begonnen, wohingegen die übliche Versorgung typischerweise 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn erfolgte. Der Schwerpunkt lag auf sitzender, stehender und gehender Tätigkeit; und es gab mindestens drei zusätzliche Sitzungen außerhalb des Bettes im Vergleich zur üblichen Versorgung. Ein günstiges Ergebnis 3 Monate nach dem Schlaganfall wurde als mRS-Score von 0 bis 2 definiert. 2.104 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) randomisiert. Weniger Patienten in der Gruppe mit sehr früher Mobilisierung hatten ein günstigeres Ergebnis als in der Gruppe mit üblicher Versorgung (n=480 [46 %] vs. n=525 [50 %]; adjOR 0,73; 95 %CI 0,59 bis 0,90; p=0,004). 88 (8 %) Patienten starben in der Gruppe mit sehr früher Mobilisierung im Vergleich zu 72 (7 %) Patienten in der Gruppe mit üblicher Versorgung (OR 1,34; 95 %CI 0,93 bis 1,93, p=0,113). 201 (19 %) Patienten in der Gruppe mit sehr früher Mobilisierung und 208 (20 %) der Patienten in der Gruppe mit üblicher Versorgung hatten ein nicht tödlich verlaufendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, wobei die immobilitätsbedingten Komplikationen bei sehr früher Mobilisierung nicht reduziert wurden. Das höher dosierte, sehr frühe Mobilisierungsprotokoll war also mit einer Verringerung der Chancen auf ein günstiges Ergebnis nach 3 Monaten verbunden. Dies traf insbesondere auf Patienten mit einer intrazerebralen Blutung und auf schwer betroffene Patienten (NIHSS > 16) zu.

#### 6.6.1.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die vor 2015 veröffentlichten systematischen Reviews sahen einen Vorteil der frühen Mobilisation und Physiotherapie. Die AVERT-Studie stellte zumindest eine Frühmobilisation innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn in Frage, was auch die rezenten Leitlinienempfehlungen wesentlich beeinflusst. Allerdings ist bisher nicht geklärt, für welche Subgruppen diese Risikoerhöhung insbesondere zutrifft. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

## 6.6.2. Ergotherapie

Autor: Andreas Harloff

**Langtext der Schlüsselfrage 1.6.2:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt eine frühzeitige Ergotherapie im Vergleich zum Verzicht darauf das funktionelle Outcome?

### 6.6.2.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Patienten mit akutem Hirninfarkt sollten frühzeitig gezielte Ergotherapie erhalten, um Defizite z.B. der oberen Extremität inkl. Feinmotorikstörungen der Hand, kognitive Einbußen etc. durch gezieltes Training im Sinne der frühen neurologischen Rehabilitation baldmöglichst zu verbessern (Konsens 100 %).		EK	[180]

**Statement:** Aufgrund der aktuellen Studienlage ist unklar, ob bei Patienten mit akutem Hirninfarkt eine frühzeitige Ergotherapie im Vergleich zum Verzicht darauf das funktionelle Outcome verbessert (Konsens 100 %).

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 6.6.2.2. Leitliniensynopse

Keine der relevanten Leitlinien enthält Informationen zu diesem Thema.

### 6.6.2.3. Systematische Reviews

Es gibt nach der Literaturrecherche bislang sehr wenige Studien, die im Sinn der oben formulierten Fragestellung bei Patienten mit akutem Hirninfarkt untersucht haben, ob die frühzeitige Ergotherapie im Vergleich zum Verzicht darauf das funktionelle Outcome verbessert. Im systematischen Review von Wattchow [180], auf das unten weiter eingegangen wird, wurde in fünf Studien die Bobath-Therapie bei insgesamt 373 Patienten und in zwei Studien das Aufgaben-spezifische Training bei insgesamt 230 Patienten mit „keine Rehabilitation“ verglichen.

Zur oben genannten Schlüsselfrage gibt es bislang keine Leitlinienempfehlung.

In einem zutreffenden systematischen Review [180] wurden Interventionsstudien zur ergotherapeutischen Behandlung eines Defizits der oberen Extremität in den ersten vier Wochen nach Schlaganfall ausgewertet. Dabei wurden verschiedene ergotherapeutische Techniken mit wiederum unterschiedlichen anderen Behandlungsverfahren wie

- üblicher Behandlung (usual care),
- Standard-Ergotherapieverfahren,
- Scheinbehandlung/keine Rehabilitation, oder
- einer anderen Technik

zur Behandlung eines Defizits der oberen Extremität verglichen.

Die größte Studie umfasste dabei 230 akute Schlaganfallpatienten. Patienten mit Behinderung der oberen Extremität zeigten unter modifizierter constraint-induced Bewegungstherapie und/oder Aufgaben-spezifischer Therapie ein besseres funktionelles Outcome. Als Zusatztherapie waren auch die Biofeedbackmethode und die elektrische Stimulation wirksam, während die Bobath-Therapie keinen besseren Effekt auf das Outcome ergab. Es gab in diesem systematischen Review keinen Hinweis

darauf, dass weitere untersuchte Techniken einen besseren Effekt auf das kurzfristige Outcome haben als die Vergleichstherapien.

#### 6.6.2.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 6.6.2.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Aufgrund der aktuellen und begrenzten Evidenzlage mit heterogenen Studien und heterogenen Vergleichen mit ergotherapeutischen Standardtherapien profitieren Patienten mit akutem Schlaganfall in den ersten 28 Tagen zur Verbesserung der Funktion der oberen Extremität möglicherweise besonders von der modifizierten constraint-induced Bewegungstherapie und/oder der Aufgaben-spezifischen Therapie und sollten diese ggf. erhalten. Wirkungsvolle und daher ebenfalls wahrscheinlich empfehlenswerte ergänzende Verfahren sind die Biofeedbackmethode und die elektrische Stimulation. Die Bobath-Therapie sollte als Routineverfahren hingegen nicht angewendet werden, weil für sie im Vergleich zu den Standardverfahren keinen Zusatznutzen zeigte. Die aktuelle Evidenz reicht nicht aus, um die Routineanwendung der anderen im systematischen Review [180] untersuchten Therapieformen zu empfehlen oder von ihnen abzuraten.

Weitere qualitativ hochwertige Studien an repräsentativen und größeren Kohorten von Patienten in den ersten vier Wochen nach Schlaganfall inkl. Hirninfarkten und Hirnblutungen sollten daher durchgeführt werden, um die optimale Ergotherapieform je nach Defizit zu identifizieren. Dabei sollte der Vergleich der jeweiligen Technik mit einer klar definierten Standard-Ergotherapie erfolgen, um den Nutzen für das funktionelle Outcome für die jeweiligen neurologischen Defizite genau darlegen zu können.

### 6.6.3. Logopädie

**Langtext der Schlüsselfrage 1.6.3:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt eine frühzeitige logopädische Behandlung im Vergleich zum Verzicht darauf das funktionelle Outcome?

#### 6.6.3.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
	<b>Statement:</b> Es gibt bisher keinen wissenschaftlichen Hinweis, dass eine frühzeitige Logopädie (innerhalb von 14 Tagen nach Schlaganfallbeginn) zur Verbesserung einer Aphasie oder Dysarthrie führt.			
	<b>Statement:</b> Wegen des positiven Einflusses auf die Detektion einer Dysphagie ist dennoch eine frühzeitige logopädische Evaluation und Behandlung von Schlaganfallpatienten zu empfehlen (siehe auch Schlüsselfrage 1.1.8, Konsens 100 %).			

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 6.6.3.2. Leitliniensynopse

Keine der relevanten Leitlinien enthält Informationen zu diesem Thema.

#### 6.6.3.3. Systematische Reviews

Die systematische Literatursuche erbrachte zwei Cochrane-Reviews, eines zur Aphasie [181] und eines zur Dysarthrie [182]. Das Cochrane-Review zur Aphasie konnte 57 RCTs mit 3.002 Teilnehmern einschließen. Es liefert Hinweise für die Wirksamkeit der Logopädie bei Menschen mit Aphasie nach

Schlaganfall im Hinblick auf die Verbesserung der funktionellen Kommunikation, des Lesens, Schreibens und der Ausdrucksfähigkeit im Vergleich zu keiner Therapie. Es gibt einige Hinweise darauf, dass eine Therapie mit hoher Intensität, langer Dauer oder über einen längeren Zeitraum vorteilhaft sein kann. Allerdings scheinen hochintensive und hochdosierte Interventionen möglicherweise nicht für alle Patienten akzeptabel. In dem Review wurde auch die Wirkung einer frühen Therapie adressiert. Basierend im Wesentlichen auf einer Studie [183] konnte kein Vorteil einer frühen Logopädie in Bezug auf Kommunikation, expressive und perzeptive Sprache oder die Aphasie-Schwere detektiert werden. Diese Studie beschäftigt sich jedoch mit der ambulanten Unterstützung von Aphasikern mit der elektronischen Sprachhilfe B.A.Bar und umfasste nur 18 Patienten. Somit ist sie nicht relevant für die hier untersuchte Fragestellung.

Das Cochrane-Review zur Dysarthrie konnte nur fünf kleine Studien mit 234 Teilnehmern auswerten [182]. Es wurden keine definitiven, angemessen große RCTs von Interventionen für Menschen mit Dysarthrie gefunden. Die Autoren fanden nur wenige Hinweise, die darauf hindeuten, dass es einen unmittelbaren positiven Effekt auf den Beeinträchtigungsgrad geben könnte. Zur Bestätigung dieses Ergebnisses sei mehr und qualitativ hochwertigere Forschung erforderlich.

#### 6.6.3.4. Sonstige Originalarbeiten

Die systematische Literatursuche erbrachte zwei RCTs (eine aus Australien und Neuseeland, eine aus den Niederlanden) zum Vergleich einer frühen zu einer späteren logopädischen Therapie bei Schlaganfallbedingter Aphasie [184, 185]. In beiden Studien war der frühe Beginn innerhalb von 14 Tagen nach Schlaganfall definiert. Die VERSE-Studie umfasste drei Gruppen, eine mit Standardtherapie (Therapiebeginn im Median nach 10 Tagen, zu 79 % innerhalb von 14 Tagen, im Median 12 Therapiesitzungen von im Durchschnitt 37 Minuten) und eine Hoch-Intensivgruppe (Therapiebeginn im Median nach 8 Tagen, zu 98 % innerhalb von 14 Tagen, im Median 30 Therapiesitzungen von im Durchschnitt 45 Minuten). Die Hälfte der Hoch-Intensivgruppe wurde mit einem speziellen Programm zur frühen Logopädie behandelt (Very Early Rehabilitation for SpEEch). Der primäre Studienendpunkt war eine Verbesserung der Kommunikation gemessen mit dem Western Aphasia Battery-Revised Aphasia Quotient 12 Wochen nach dem Schlaganfall. 12 Wochen nach dem Schlaganfall konnte der primäre Endpunkt bei 217 Teilnehmern (88 %) beurteilt werden; 14 waren gestorben, 9 hatten die Einwilligung widerrufen und 6 waren zu krank für eine Beurteilung. Die Erholung der Kommunikation betrug 50,3 % (95 %CI 45,7 bis 54,8) in der Gruppe mit hoher Intensität und 52,1 % (95 %CI 46,1 bis 58,1) in der Gruppe mit üblicher Versorgung (Differenz 1,8; 95 %CI 8,7 bis 5,0). Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich nicht tödlicher oder tödlicher unerwünschter Ereignisse ( $p=0.72$ ).

Die Rotterdam Aphasia Therapy Study-3 (RATS-3) untersuchte in einem multizentrischen, einfach-verblindeten Design die Wirkung einer 4-wöchigen intensiven kognitiv-linguistischen Behandlung (eine Stunde pro Tag) innerhalb von 14 Tagen nach Schlaganfall im Vergleich zu keiner Therapie. In diese Studie wurden 152 Patienten eingeschlossen, 80 davon in die Interventionsgruppe. Das Ziel von 28 Stunden Therapie in 4 Wochen wurde von 29 % der 80 Patienten in der Interventionsgruppe erreicht, im Median betrug die Gesamt-Behandlungsdauer 24,5 Stunden. Primärer Endpunkt war der Wert auf dem Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT) A-Score, der die adäquate verbale Kommunikation misst. Nach 4 Wochen betrug der Wert für die Interventionsgruppe 33,2 und 36,2 in der Kontrollgruppe, mit einem Unterschied von -3,01 (95 %CI -7,15 bis 1,14). Die Schwere der Aphasie und der Barthel-Index bei Randomisierung waren wesentliche Prädiktoren für eine Besserung. Die adjustierte mittlere Differenz des ANELT-A-Scores war 0,39 (95 %CI -2,70 bis 3,47;  $p=0,805$ ). Auch nach 3 und 6 Monaten bestand kein signifikanter Unterschied.

#### 6.6.3.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Weder die Cochrane-Reviews noch die beiden später publizierten RCTs Studien geben Hinweis, dass eine frühzeitige Logopädie einen positiven Effekt auf die Verbesserung von Aphasie oder Dysarthrie haben. Der Effekt einer sehr frühen Therapie (auf deutschen überregionalen Stroke Units ist in den Zertifizierungskriterien eine tägliche logopädische Präsenz gefordert) ist bisher nicht wissenschaftlich untersucht. Besonders wenig untersucht ist die Wirkung einer Logopädie auf der Stroke Unit auf eine Dysarthrophonie.

## 7. EMPFEHLUNGEN ZUR REKANALISATIONSTHERAPIE

### 7.1. SYSTEMISCHE THROMBOLYSE THERAPIE

Autoren: P.A. Ringleb, P.D. Schellinger, M. Köhrmann

Die systemische Thrombolysetherapie (IVT), also die intravenöse Gabe fibrinolytischer Medikamente, beim akuten Schlaganfall wurde Mitte der 1990er Jahre etabliert [186, 187]. In der Folge wurde die IVT parallel mit der Einführung des Stroke Unit Systems in Deutschland wesentlicher Teil der Versorgungsroutine von Schlaganfallpatienten und ist auch über 20 Jahre später die einzige zugelassene medikamentöse kausale Schlaganfall-Akuttherapie. Obwohl Effektivität und Sicherheit der systemischen Thrombolyse in mehreren sehr großen – auch investigator-initiierten – Studien und Registern [188, 189] bestätigt wurden, ist die Anwendungshäufigkeit, trotz breiter Verfügbarkeit und einfachem Therapiekonzept immer noch sehr variabel [190]. Daher stellen wir die Empfehlungen zur Durchführung der systemischen Thrombolyse an den Anfang dieses Kapitels.

Während des Review-Prozesses dieser Leitlinie wurde die ESO-Leitlinie zur systemische Thrombolysetherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls veröffentlicht [191]. Die Kapitelautoren kamen überein, dass es keine relevanten Widersprüche zwischen dieser nach der GRADE-Methodik erstellten Leitlinie und den folgenden Empfehlungen gibt.

#### 7.1.1. Systemische Thrombolyse, Standardtherapie

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.1:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt und einem Zeitfenster von bis zu 4,5 Stunden seit Symptombeginn eine systemische Thrombolyse mit Alteplase im Vergleich zur Nicht-Anwendung zu einem besseren funktionellem Ergebnis?

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.2:** Führt bei Patienten über 80 Jahre mit Hirninfarkt, die für eine Thrombolyse in Frage kommen, eine systemische Thrombolyse mit Alteplase im Vergleich zur Thrombolyse bei Patienten < 80 Jahren zu einem vergleichbaren klinischen Nutzen der Therapie?

##### 7.1.1.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn bzw. dem Zeitpunkt, an dem sie zuletzt gesund gesehen wurden, behandelt werden können und keine Kontraindikationen aufweisen, sollen mit einer systemischen Thrombolyse mit Alteplase (0,9 mg/kg, Maximaldosis 90 mg über 60 Minuten, initial 10 % der Dosis als Bolus über eine Minute) behandelt werden.	↑↑	1	[8, 14, 192]
<b>Statement:</b> Als Parenchymdiagnostik vor einer systemischen Thrombolyse im 4,5 Stunden Zeitfenster ist ein Nativ-CT ausreichend. Die Leitliniengruppe empfiehlt jedoch, bei allen Patienten mit Thrombolyseindikation umgehend eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik (CTA, MRA) inkl. des Aortenbogens anzufertigen, um ggfs. die Indikation zu einer endovaskulären Schlaganfalltherapie stellen zu können (siehe Abschnitt 7.2, Konsens 100 %).				
<b>B</b>	Da der Effekt der systemischen Thrombolyse zeitabhängig ist, soll die Behandlung so schnell wie möglich erfolgen.	↑↑	1	[10, 193]

<b>C</b>	Die systemische Thrombolyse im 4,5 Stunden Zeitfenster erwachsener Patienten soll unabhängig vom Alter erfolgen.	↑↑	1	[13, 193, 194]
<b>D</b>	Das behandelnde Personal sollte mit der Behandlung möglicher Komplikationen von rt-PA (z.B. Blutungen, angioneurotisches Ödem) vertraut sein (Konsens 100 %).		EK	[8, 10, 195]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 7.1.1.2. Leitliniensynopse

In der US-amerikanischen Leitlinie [10] wird IV-Alteplase (0,9 mg/kg, Maximaldosis 90 mg über 60 Minuten, wobei anfänglich 10 % der Dosis als Bolus über 1 Minute verabreicht werden) für ausgewählte Patienten über 18 Jahre empfohlen, die innerhalb von 3 Stunden nach dem Auftreten ischämischer Schlaganfallsymptome oder bei Patienten mit unklarem Beginn der Symptome, vor weniger als drei Stunden zuletzt gesund bzw. im Vorzustand waren, behandelt werden können (1 | A). IV-Alteplase (0,9 mg/kg, Maximaldosis 90 mg über 60 Minuten, wobei anfänglich 10 % der Dosis als Bolus über 1 Minute verabreicht werden) wird auch für ausgewählte Patienten empfohlen, die innerhalb von 3 und 4,5 Stunden nach dem Auftreten ischämischer Schlaganfallsymptome oder bei Patienten mit unklarem Beginn der Symptome, vor weniger als drei Stunden zuletzt gesund bzw. im Vorzustand waren, behandelt werden können (1 | B-R). Hier wird eine obere Altersgrenze von 80 Jahren angegeben, basierend auf den Einschlusskriterien der ECASS-3 Studie [196].

Die australische Leitlinie [14] empfiehlt, dass bei Patienten mit potenziell behinderndem ischämischem Schlaganfall, die bestimmte Eignungskriterien erfüllen, Alteplase intravenös (Dosis von 0,9 mg/kg, maximal 90 mg) verabreicht werden soll (strong, high LoE). Die Thrombolyse sollte so früh wie möglich (innerhalb der ersten paar Stunden) nach Beginn des Schlaganfalls appliziert werden, kann aber bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn eingesetzt werden (strong, high LoE).

Die kanadische Leitlinie [8] kommt zu dem Schluss, dass allen in Frage kommenden Patienten mit behinderndem ischämischem Schlaganfall Alteplase i.v. angeboten werden sollte. Geeignet sind Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach dem Auftreten der Schlaganfallsymptome behandelt werden können (LoE A). Alle in Frage kommenden Patienten sollten so schnell wie möglich nach Ankunft im Krankenhaus intravenös mit Alteplase versorgt werden [LoE A], wobei die angestrebte Zeit zwischen Eintreffen im Krankenhaus und Applikation der Thrombolyse (Door-to-needle-Zeit; DNT) bei 90 % der behandelten Patienten weniger als 60 Minuten und die mediane DNT 30 Minuten betragen sollte [LoE B]. Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach Ankunft des Patienten und der CT-Untersuchung eingeleitet werden [LoE B]; es sollte alles unternommen werden, um sicherzustellen, dass die DNT routinemäßig überwacht und verbessert wird [LoE C]. Alteplase sollte mit einer Dosis von 0,9 mg/kg bis maximal 90 mg Gesamtdosis verabreicht werden, wobei 10 Prozent (0,09 mg/kg) als intravenöser Bolus über eine Minute und die restlichen 90 Prozent (0,81 mg/kg) als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht werden [LoE A]. Zur Behandlung von Komplikationen bei der Verabreichung von Alteplase ist formuliert: Bei Patienten mit Angioödem sollte eine stufenweise Therapie mit Antihistaminika, Glukokortikoiden und Standard-Atemwegsmanagement gemäß lokalem Protokoll erfolgen. Es gäbe keine ausreichenden Belege für den routinemäßigen Einsatz von Fresh frozen plasma (FFP), Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), Tranexamsäure, Faktor VIIa oder Thrombozytenkonzentraten für Alteplase-assoziierte Blutungen. Der Einsatz dieser Medikamente sollte im Einzelfall entschieden werden.



Die britischen Leitlinien [12, 13] empfehlen Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, unabhängig von Alter oder Schwere des Schlaganfalls, bei denen die Behandlung innerhalb von 3 Stunden nach bekanntem Symptombeginn begonnen werden kann, für die Behandlung mit Alteplase in Betracht zu ziehen. Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall unter 80 Jahren, bei denen die Behandlung zwischen 3 und 4,5 Stunden nach bekanntem Symptombeginn erfolgen kann, sollten ebenfalls für eine Behandlung mit Alteplase in Betracht gezogen werden.

Während des externen Review-Prozesses wurde am 19.02.2021 die ESO-Leitlinie zur systemischen Thrombolysetherapie des akuten Hirninfarkts veröffentlicht [191]. Aufgrund des Publikationsdatums konnte diese Leitlinie nicht zur systematischen Evidenzgewinnung herangezogen werden. Die Kapitelautoren überprüften aber, dass es keine relevanten Widersprüche zwischen den Empfehlungen dieser Leitlinie und der ESO-Leitlinie gibt.

#### 7.1.1.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

#### 7.1.1.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.1.1.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die zitierten Leitlinien empfehlen übereinstimmend und nachvollziehbar die IVT bei geeigneten Patienten im bis zu 4,5 Std. Zeitfenster. Die AHA-Leitlinie und die RCP-Leitlinie differenzieren altersabhängig und empfehlen die Behandlung im 3-4,5 Std. Zeitfenster nur für Patienten unter 80 Jahren. Diese Einschränkung basiert im Wesentlichen auf den Einschlusskriterien der für das 3 bis 4,5 Stunden Zeitfenster maßgeblichen ECASS-3 Studie, die Patienten über 80 Jahren ausgeschlossen hatte [196]. Die australische und die kanadische Leitlinien sehen diese Einschränkung hingegen nicht. Dies wird mit qualitativ hochwertiger Evidenz begründet, die bestätigt, dass der Nutzen der intravenös verabreichten Alteplase das Risiko überwiegt, wenn sie innerhalb von 4,5 Std. bei Patienten und Erfüllung bestimmter Kriterien verabreicht wird [192, 193]. Für das 3 Std. Zeitfenster zeigte eine Metaanalyse individueller Patientendaten [193], dass die Behandlung innerhalb von 3 Std. besonders oft mit Erreichen eines exzellenten Ergebnisses (mRS 0-1 nach 90 Tagen) verbunden war. Auf der anderen Seite war die IVT mit einem erhöhten Risiko einer intrakraniellen Blutung innerhalb von 7 Tagen assoziiert, die bei etwa 2 % der Patienten zum Tod führte. Nach 3-6 Monaten betrug der durchschnittliche absolute Anstieg des behinderungsfreien Überlebens bei den Patienten mit Behandlung innerhalb von drei Stunden 10 %, wobei die negativen Auswirkungen der symptomatischen Blutungen miteingeschlossen wurden (Netto-Nutzen). Ein Cochrane-Review von Wardlaw et al. zeigte, dass Tod oder Abhängigkeit am Ende der Nachbeobachtung in den 10 Studien mit intravenöser Alteplase (OR 0,84; 95 %CI 0,77 bis 0,93) signifikant reduziert war, obwohl es eine signifikante Heterogenität gab. Ein stärkerer Effekt zeigte sich bei der Analyse der intravenös verabreichten Alteplase im 3-Stunden-Zeitfenster (OR 0,65; 95 %CI 0,54 bis 0,80) ohne signifikante Heterogenität [192]. Für das 3-4,5 Stunden Zeitfenster zeigte die Meta-Analyse von Emberson et al., dass die Behandlung mit Alteplase mit einer Verbesserung des Outcomes (mRS 0-1 nach 90 Tagen) assoziiert war. Alteplase war auch hier mit einem erhöhten Risiko einer intrakraniellen Blutung innerhalb von 7 Tagen (23 pro 1000) assoziiert. Insgesamt betrug die durchschnittliche absolute Zunahme des behinderungsfreien Überlebens 3-6 Monate nach Behandlung 5 % für Patienten, die zwischen 3,0 und 4,5 Stunden behandelt wurden, was den negativen Effekt der intrazerebralen Blutung beinhaltet (Netto-Nutzen). Höheres Patientenalter (über 80 Jahre) verkürzte nicht das Zeitfenster, in dem die systemische Lysetherapie sicher und effektiv war.

Ahmed et al. untersuchten Outcome und Risiken der systemischen Thrombolyse mit Alteplase bei Patienten > 80 Jahre innerhalb von 3 Stunden im Vergleich zu > 3 bis 4,5 Stunden, anhand der Daten des Internationalen Schlaganfall-Thrombolyse-Registers (SITS) [197]. Insgesamt wurden zwischen 2003 und 2015 14.240 Patienten über 80 Jahre mit einer systemischen Thrombolyse innerhalb von 4,5 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls behandelt, davon 3.558 in zwischen 3 und 4,5 Stunden. Davon wurden 8.658 (2.157 in > 3-4,5 Stunden) ansonsten gemäß den Kriterien der European Summary of Product Characteristics (EU SmPC) [198] für Alteplase behandelt. Das mittlere Alter betrug 84 Jahre; 61 % waren in beiden Gruppen weiblich. Der mediane NIHSS betrug 12 vs. 14 in der 3-4,5 bzw. ≤ 3-Stunden-Zeitfenster-Gruppe. Ein gutes funktionelles Ergebnis (mRS 0-2 nach 3 Monaten) wurde bei 34 % vs. 35 % erreicht (adjOR 0,78; 95 %CI 0,69 bis 0,89;  $p < ,001$ ); die Letalität betrug 31 % vs. 32 % (adjOR 1,10; 95 %CI 0,97-1,25;  $p = 0,13$ ); und das sICH-Risiko (gemäß der SITS-Definition) betrug 2,7 % vs. 1,6 % (adjOR 1,72; 95 %CI 1,25-2,35;  $p=0,001$ ). Bei EU-SmPC-konform behandelten Patienten betrug die funktionelle 3-Monatsunabhängigkeit 36 % vs. 37 % (adjOR 0,79; 95 %CI 0,68-0,92;  $p=0,002$ ), die Letalität 29 % vs. 29,6 % (adjOR 1,10; 95 %CI 0,95-1,28;  $p=0,20$ ) und sICH<sub>SITS</sub> 2,7 % vs. 1,6 % (adjOR 1,62; 95 %CI 1,12-2,34;  $p=0,01$ ). Der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde als so gering und damit klinisch unbedeutend eingeschätzt, dass die Autoren fordern, älteren Patienten ohne weitere Kontraindikationen eine IVT im späteren Zeitfenster nicht allein aus Altersgründen zu verweigern.

Diese Ergebnisse wurden in der Publikation von Bluhmki et al. [199] bestätigt, in der die individuellen Patientendaten aus sieben RCTs mit Alteplase (Dosis 0,9 mg/kg) und die europäische Registerdatenbank SITS-UTMOST [200] ausgewertet wurden. Unabhängig von der Rekanalisationstherapie war die 90-Tage-Sterblichkeit bei Patienten im Alter von ≤ 80 Jahren niedriger als bei Patienten > 80 Jahren (10,2 % gegenüber 29,9 %). Bei Patienten im Alter von > 80 Jahren war Alteplase im Vergleich zu Placebo mit einem höheren Anteil guter Schlaganfallergebnisse (mRS 0-1, 19,1 % vs. 13,1 %;  $p=0,0109$ ) und einer ähnlichen 90-Tage-Mortalität (29,5 % vs. 30,2 %;  $p=0,8382$ ) assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Ergebnisses nach Behandlung mit Alteplase war in der gesamten RCT-Population unabhängig vom Alter ( $p=0,7383$ ). Die Resultate des Registers aus der Routinepraxis unterstützten die in RCTs erzielten Ergebnisse.

Auf Basis dieser Evidenz empfiehlt die Leitliniengruppe, in Übereinstimmung mit der aktuellen Fachinformation [201], die Anwendung von Alteplase im bis zu 4,5 Stundenzeitfenster ohne eine obere Altersgrenze (zugelassen in der EU ab 16 Jahre).

### 7.1.2. Systemische Thrombolyse im erweiterten oder unklaren Zeitfenster

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.3:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt und einem Zeitfenster von 4.5-9 Stunden seit Symptombeginn oder unklarem Zeitfenster (z.B. Symptome beim Erwachen) eine Thrombolyse basierend auf erweiterter Bildgebung und einem CT/MRT-basiert dargestellten Mismatch von Infarktkern und Penumbra im Vergleich zur Nicht-Anwendung zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.4:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt mit Symptomen beim Erwachen oder einem unbekanntem Zeitfenster und einer Vorstellung innerhalb von 4,5 Std. nach Erkennen der Symptome eine Thrombolyse mit Alteplase basierend auf einem DWI-FLAIR-Mismatch im Vergleich zur Nicht-Anwendung zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

### 7.1.2.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster oder nach dem Erwachen, die mehr als 4,5 Stunden zuvor zuletzt gesund gesehen wurden, sich aber innerhalb von 4,5 Stunden nach Erkennen der Symptome in der Klinik vorstellen, und bei denen ein DWI/FLAIR-Mismatch in der MRT vorliegt, soll eine intravenöse Thrombolyse mit Alteplase erfolgen	↑↑	1	[10, 202]
<b>Statement:</b> Die Übertragung des DWI/FLAIR-Mismatch Konzepts des MRT auf CT-Kriterien muss noch weiter evaluiert werden, bevor es außerhalb klinischer Studien empfohlen werden kann (Konsens 100 %)				
<b>B</b>	Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im 4,5 bis 9 Stunden Zeitfenster (bekannter Beginn oder ab der Mitte des Schlags bei unbekannter Symptombdauer) und einem Mismatch zwischen im CT- oder MRT dargestellten Infarktkern und Penumbra sollte eine intravenöse Thrombolyse mit Alteplase erfolgen	↑	2	[203, 204]
<b>Statement:</b> Die Verwendung einer Software zur automatischen Auswertung der Perfusionsdaten unter Anwendung strikter Selektionskriterien (Infarkt-Kern-Volumen ≤ 70 ml, Perfusionsläsion > 10 ml und Mismatch-Verhältnis > 1,2) verbessert die Patientenselektion (Konsens 87 %)				
<b>Statement:</b> Bei Patienten im verlängerten oder unklaren Zeitfenster ohne Mismatch in der Bildgebung empfehlen wir keine systemische Thrombolysetherapie (Konsens 100 %)				

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 7.1.2.2. Leitliniensynopse

Zur systemischen Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster basierend auf einer neuroradiologischen Mismatch-Diagnostik nimmt bisher keine Leitlinie Stellung.

Für Patienten mit Symptombfeststellung beim Erwachen (Wake-up-Stroke) sieht die Leitlinie der AHA [10] basierend auf den Daten der WAKE-UP Studie einen Vorteil der Behandlung mit Alteplase (im üblichen Dosierungsschema), wenn sie innerhalb von 4,5 Stunden nach Erkennung der Schlaganfallsymptome verabreicht wird und wenn eine DW-MRI-Läsion vorliegt, die kleiner als ein Drittel des MCA-Territoriums ist und keine korrespondierende Signaländerung in der FLAIR-Sequenz aufweist (IIa, B-R).

### 7.1.2.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

In Anbetracht der fehlenden Stellungnahmen in externen Leitlinien zur Mismatch-basierten systemischen Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster erfolgte eine Suche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen (siehe Leitlinienreport, Kapitel 8.3), die drei verwertbare Publikationen [202-204] erbrachte. Die Arbeiten von Campbell et al. [203] und Tsvigoulis et al. [204] beschäftigen sich mit der systemischen Thrombolyse im verlängerten Zeitfenster (teilweise unter Einschluss von Patienten im unklaren Zeitfenster), die von Thomalla et al. [202] untersuchte ausschließlich die IVT im unklaren Zeitfenster.

In die Meta-Analyse von Campbell et al. wurden die individuellen Teilnehmerdaten der drei RCTs EPITHET [205], ECASS-4 [206], und EXTEND [207] einbezogen, die jeweils Patienten jenseits des 4,5 Stunden Zeitfensters inkl. solcher mit unbekanntem (aber gesichert länger als 4,5 Std.) Zeitfenster auf

Basis einer multimodalen CT- oder MR-Bildgebung eingeschlossen hatten. Die primäre Analyse umfasste alle Patienten dieser Studien und zeigte signifikante Unterschiede in der Rate der Patienten mit ausgezeichnetem Outcome (mRS 0-1; 36 % Alteplase vs. 29 % Placebo; OR 1,86; 95 %CI 1,15-2,99;  $p=0,01$ ), eine höhere Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen (5 % vs. < 1 %; OR 9,7; 95 %CI 1,23-76,55,  $p=0,03$ ) ohne Unterschiede in der Letalität (14 % vs. 9 %; OR 1,55; 95 %CI 0,81-2,96,  $p=0,19$ ). Etwa 50 % der eingeschlossenen Patienten waren mit den Schlaganfallsymptomen erwacht (Wake Up Stroke). Die Subgruppenanalyse zeigte keine Hinweise auf eine Veränderung der Effektivität von Alteplase in Abhängigkeit der Zeitstrata (4,5-6 Std. | 6-9 Std. | unklar;  $P_{\text{Interaktion}}=0,87$ ). In den Subgruppen von Patienten mit bekanntem Symptombeginn, die zwischen 4,5-6 Stunden und 6-9 Stunden behandelt wurden, lagen die ORs für ein ausgezeichnetes Ergebnis (mRS 0-1) bei 2,19 (95 %CI 0,82-5,85) bzw. 2,27 (95 %CI 0,83-6,24). In einer Sensitivitätsanalyse unter Einbeziehung nur der 303 Patienten, bei denen das Mismatch zwischen Perfusionsminderung und Infarktkern mittels einer automatischen Software bestimmt worden war, war die OR (2,06; 95 %CI 1,17-3,62;  $p=0,012$ ) höher als in der Gesamtkohorte. In der Subgruppe der Patienten, bei denen die automatische Software kein Mismatch detektiert hatte, fand sich kein Unterschied zwischen Alteplase und Placebo (OR 1,22; 95 %CI 0,48-3,10;  $p=0,68$ ) [203].

In die Meta-Analyse von Tzivgoulis et al. wurden noch Daten einer weiteren kleinen randomisierten Pilot-Studie aus der Schweiz einbezogen [208]. In der adjustierten Analyse war die IVT mit einer höheren Chance eines günstigen 3-Monats-Outcomes (mRS 0-1; adjOR 1,62; 95 %CI 1,20-2,20), einer funktionellen Verbesserung (mRS Shift-Analyse, adjOR 1,42; 95 %CI 1,11-1,81) bei einem höheren Blutungsrisiko (sICH; adjOR 6,22; 95 %CI 1,37-28,26) assoziiert. Nach 3 Monaten bestand kein Zusammenhang zwischen IVT und der Gesamtmortalität (adjOR 1,75; 95 %CI 0,93-3,29). In keiner der Analysen war ein Hinweis auf Heterogenität erkennbar ( $I^2 = 0$ ). Diese Arbeit differenzierte nicht nach den Zeitstrata, Patienten mit unbekanntem bzw. verlängertem Zeitfenster wurden also gemeinsam ausgewertet.

Die Meta-Analyse von Thomalla et al. [202] fokussierte ausschließlich auf Patienten mit unbekanntem Zeitfenster, die mittels MRT auf ein DWI-FLAIR-Mismatch getestet worden waren. Vier Studien [205, 206, 209, 210] lieferten individuelle Patientendaten für 843 Patienten, von denen 429 (51 %) mit Alteplase und 414 (49 %) mit Placebo behandelt worden waren. Ein günstiges funktionelles Ergebnis (mRS 0-1) trat bei 47 % der Alteplase-Patienten und bei 39 % der Kontrollen auf (adjOR 1,49; 95 %CI 1,10-2,03;  $p=0,011$ ) mit geringer Heterogenität zwischen den Studien ( $I^2 = 27$  %). Alteplase war mit einer signifikanten Verschiebung hin zu einem besseren funktionellen Ergebnis (mRS Shift-Analyse, adjOR 1,38; 95 %CI 1,05-1,80)  $p = 0=0,019$  und einer höheren Wahrscheinlichkeit eines unabhängigen Ergebnisses (mRS 0-2; adjOR 1,50; 95 %CI 1,06-2,12;  $p=0,022$ ) verbunden. In der Alteplase-Gruppe betrug die Letalität 6 %, in der Kontrollgruppe 3 % (adjOR 2,06; 95 %CI 1,03-4,09;  $p=0,040$ ). Auch das Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungskomplikationen war in der Alteplase-Gruppe höher als bei den Kontrollen (3 % vs. < 1 %, adjOR 5,58; 95 %CI 1,22-25,50);  $p=0,024$ ).

#### 7.1.2.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.1.2.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die drei relevanten RCTs zur systemischen Thrombolyse mit Alteplase im verlängerten Zeitfenster schlossen Patienten auf Basis einer – überwiegend automatisierten – Mismatch-Auswertung zwischen Infarktkern (meist definiert als  $ADC < 620 \mu\text{m}^2/\text{s}$  in der MRT oder  $rCBF\text{-Läsion} < 30$  % im Vergleich zur Gegenseite in der Perfusions-CT) und kritisch minder-perfundiertem Hirngewebe (meist definiert als  $T_{\text{max}} > 6\text{s}$ ) ein. Alle Studien verwendeten strikte Bildgebungs-Kriterien (Infarkt-Kern-Volumen  $\leq 70$  ml, Perfusionsläsion  $> 10$  ml und Mismatch-Verhältnis  $> 1,2$ ). Frühere randomisierte Penumbra-Mismatch

Studien, zumeist mit anderen Fibrinolytika, verwendeten weniger strikte Kriterien, was möglicherweise ein Grund für die negativen Ergebnisse war [211-213]. Die aktuelleren Studien schlossen etwa je zur Hälfte Patienten mit bekanntermaßen verlängertem Zeitfenster und unklarem Zeitfenster ein. Wegen der unterschiedlichen klinischen Szenarien trennen wir unsere Empfehlungen jedoch auf, weswegen wir zum Teil auf Subgruppenauswertungen dieser Studien zurückgreifen. Daher sind die Empfehlungen teils mit mäßiger Evidenz und Empfehlungsstärke versehen. Aufgrund der konsistenten Studienergebnisse und der Ergebnisse der verschiedenen Meta-Analysen sehen wir aber einen Behandlungsvorteil bei der Gabe von Alteplase im verlängerten Zeitfenster.

In der WAKE-Up Studie wurden Patienten mit leichten bis mittelschweren ischämischen Schlaganfällen und ausschließlich unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns aufgrund eines "DWI-FLAIR- Mismatch" randomisiert mit Alteplase oder Placebo behandelt [209]. Dies beruhte auf der Beobachtung, dass die Sichtbarkeit eines frischen ischämischen Infarktes in der FLAIR-Sequenz deutlich zeitabhängig ist und eine fehlende Sichtbarkeit in der FLAIR-Sequenz mit hoher Wahrscheinlichkeit bedeutet, dass der Schlaganfall innerhalb der letzten 4,5 Stunden begann und somit auch äquivalent dazu behandelt werden kann [105]. Ein signifikant höherer Anteil der Patienten in der Alteplase-Gruppe hatte nach 90 Tagen ein günstiges klinisches Ergebnis (mRS 0-1; 53,3 % vs. 41,8 %; adjOR 1,61; 95 %CI 1,06-2,36;  $p=0,02$ ), obwohl das Risiko einer PH2-Blutung im Vergleich zu Placebo signifikant höher war (4 % vs. 0,4 %; adjOR 10,46; 95 %CI 1,32-82,77;  $p=0,03$ ). Dieses Ergebnis wurde in einer Meta-Analyse unter Einschluss weiterer Wake-Up-Patienten aus anderen Studien bestätigt. Wegen dieser breiteren Evidenzlage geben wir unserer Empfehlung eine größere Stärke als die AHA-Leitlinie [10]. Wichtig ist aber, dass dieses Behandlungsparadigma nicht bei Patienten Anwendung finden darf, die zwar in einem unklaren (z.B. Wake-up Schlaganfall) aber gesichert > 4,5 Stunden Zeitfenster behandelt werden.

Die praktisch relevante Frage, wie dieses Prinzip auf die Diagnostik mit CT erweitert werden kann (Hypothese: Patienten mit normalen Nativ-CT aber klinisch relevantem Schlaganfallsyndrom profitieren von einer systemischen Thrombolysetherapie), ist noch nicht hinreichend beantwortet. TRUST-CT („Thrombolyse bei Schlaganfall mit unbekanntem Beginn basierend auf kontrastfreier Computertomographie“) ist eine internationale multizentrische retrospektive Register-Studie [214]. Wake-Up Schlaganfall-Patienten, die bei einem NIHSS  $\geq 4$  und auf Basis eines Nativ-CTs (ASPECTS  $\geq 7$ ) im Rahmen lokaler Behandlungsstandards mit Alteplase behandelt und in prospektive Register aufgenommen worden waren, wurden mit einem propensity-score-matching mit Patienten ohne IVT verglichen. Primärer Endpunkt war das Auftreten einer sICH. Zu den sekundären Endpunkten gehörten eine Verbesserung des 24-Stunden-NIHSS um wenigstens 4 Punkte und der mRS nach 90 Tagen. 117 Wake-Up Schlaganfallpatienten konnten mit 112 Kontrollen verglichen werden (Altersmedian 70-73 Jahre, medianer NIHSS 10, medianer ASPECTS 10). Vier (3,4 %) Thrombolyse- und ein Kontrollpatient (0,9 %) erlitten eine sICH (adjOR 7,9; 95 %CI 0,65-96,  $p=0,1$ ). Nach 3 Monaten erreichten 33,3 % der Thrombolyse-Patienten einen mRS von 0 oder 1, gegenüber 20,5 % der Kontrollen (adjOR 1,94; CI 1,0-3,76,  $p=0,05$ ). Nach Auffassung der Leitliniengruppe sollten zunächst randomisierte Studien erfolgen, bevor bei Patienten im unklaren Zeitfenster eine Empfehlung zur Übertragung des MR-mismatch-Modells als Basis einer Entscheidung zur IVT auf die CT-Diagnostik ausgesprochen werden kann.

### 7.1.3. Systemische Thrombolyse mit anderen Substanzen

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.5:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt und einem Symptombeginn bis zu 4,5 Std. eine Thrombolyse mit Tenecteplase im Vergleich zur Thrombolyse mit Alteplase zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

Diese Schlüsselfrage wurde im Rahmen des Amendments Okt. 2022 neu bearbeitet. Dabei wurden die Empfehlungen (Abschnitt 7.1.3.1) modifiziert bzw. ergänzt, die Abschnitte 7.1.3.2 bis 7.1.3.5 neu formuliert, sowie eine weitere Tabelle eingefügt.

### 7.1.3.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	<b>Mod22:</b> Tenecteplase kann als Alternative zur systemischen Thrombolyse bei Schlaganfallpatienten im 4,5 Stunden Zeitfenster in Betracht gezogen werden, insbes. wenn auch eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie geplant ist	↔	2	[191]
<b>B</b>	<b>Neu22:</b> Wenn Tenecteplase beim akuten Schlaganfall zur Anwendung kommt, soll eine Dosierung von 0,25mg/kg KG (max. 25mg) verwendet werden	↑↑	1	[191]
<b>C</b>	<b>Neu22:</b> Von der Anwendung von Nachahmer-Produkte (sog. biosimilars) sollte abgesehen werden		EK	
<b>Statement (Mod22):</b> In der Europäischen Union ist Tenecteplase nur zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes zugelassen. Bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten handelt es sich also weiterhin um eine off-label-Anwendung				

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 7.1.3.2. Leitliniensynopse

Für die aktuelle ESO-Leitlinie zur IVT [191] mit Tenecteplase wurden zwei Metaanalysen erstellt; eine der drei Studien, die Tenecteplase mit Alteplase bei 'unselektierten' Patienten verglichen [215-217] und eine der zwei Studien zur Anwendung bei Patienten mit Verschluss einer großen Arterie [218, 219]. In der ersten Metaanalyse wurde kein Unterschied in Bezug auf das klinische Outcome (Endpunkte mRS 0-1 und 0-2 nach drei Monaten) oder in Bezug auf das Risiko symptomatischer ICBs und die Letalität gefunden. Die Qualität der Evidenz wurde als gering bewertet. Die ESO-Leitliniengruppe empfiehlt daher mit geringer Stärke bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall im 4,5 Std Zeitfenster, die nicht für eine MT in Frage kommen, die IVT mit Alteplase gegenüber der Therapie mit Tenecteplase. Die zweite Metaanalyse ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Endpunktes „exzellentes klinisches Outcome (mRS 0-1: OR 2,42; 95%CI 0,73-8,04) aber einen signifikanten Vorteil für Tenecteplase bei der Shift-Analyse der mRS (OR 2,09; 95%CI 1,16-3,76). Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als gering bewertet. Es wurde mit geringer Stärke empfohlen, bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall im 4,5 Std Zeitfenster und einem großen Gefäßverschluss bei einer Bridging-Therapie, die IVT mit Tenecteplase (0,25 mg/kg) anstelle Alteplase durchzuführen.

Nach der älteren AHA-Leitlinie [10] kann es sinnvoll sein, Tenecteplase (einzelner IV-Bolus von 0,25 mg/kg, maximal 25 mg) anstelle von IV-Alteplase bei Schlaganfallpatienten ohne Kontraindikationen für eine IVT zu verwenden, die auch für eine mechanische Thrombektomie in Frage kommen (IIB, B-R). Dies wird mit dem EXTEND-IA TNK Trial (Tenecteplase Versus Alteplase Before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke) begründet [219]. Darüber hinaus wird empfohlen (IIB, B-R), dass Tenecteplase als Alternative zu Alteplase bei Patienten mit leichter neurologischer Beeinträchtigung und ohne größeren intrakraniellen Verschluss in Betracht gezogen werden kann. Dies obwohl sich Tenecteplase- verabreicht als 0,4 mg/kg Einzel-Bolus- in weiteren Studien weder als überlegen noch als nicht unterlegen

gegenüber Alteplase gezeigt hatte [215-218]. Die Gabe anderer Fibrinolytika außer Alteplase oder Tenecteplase wird als nicht indiziert bewertet (III: No Benefit, B-R).

Die Kanadische Leitlinie [8] wie auch die ESO-Leitlinie zur EST [16] geben keine Empfehlungen zu anderen Thrombolytika ab, weisen aber ebenfalls auf die Studien zur Anwendung im Vergleich zu Alteplase hin [215-219].

Keine dieser Leitlinien konnte die in 2022 neu erschienenen Studien zu Tenecteplase beim akuten Hirninfarkt berücksichtigen, weswegen wir eine eigene systematische Literaturrecherche und -Bewertung vorgenommen haben (siehe auch Methodenbericht, Abschnitt 8.3).

#### 7.1.3.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Die 2022 aktualisierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen erbrachte 14 Publikationen, von denen sechs in die genauere Betrachtung gingen (siehe Methodenbericht, Kapitel 8.3). Die Metaanalysen, die alle randomisierten Studien zum Vergleich von Tenecteplase und Alteplase beim akuten Hirninfarkt auswerteten, kommen zu dem Schluss, dass Tenecteplase eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit wie Alteplase aufweist und wahrscheinlich beim Endpunkt der raschen neurologischen Verbesserung überlegen ist und deswegen eine denkbare Alternative darstellt [220-223]. Bei anderen klinischen Endpunkten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen. Eine Metanalyse von Katsanos et al. beschränkt sich auf Patienten, die Tenecteplase im Rahmen einer Bridging-Therapie erhalten haben, also einen nachgewiesenen Gefäßverschluss mit dem Plan einer endovaskulären Schlaganfalltherapie hatten [224]. Auf Basis von vier Studien mit 433 Patienten kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und großem Gefäßverschluss, die eine IVT mit Tenecteplase erhielten, Rekanalisation und klinisches Outcome signifikant besser waren als bei Patienten, die intravenös Alteplase erhalten hatten. Die gleiche Autorengruppe fasste auch die Evidenz der Tenecteplase in der off-label Anwendung außerhalb von RCTs zusammen [225]. Auf Basis von sechs Studien mit 1.820 Patienten schlussfolgern sie, dass diese nicht-randomisierte Studien darauf hindeuten, dass Tenecteplase genauso sicher sei, wie Alteplase und im Vergleich zu Alteplase möglicherweise mit besseren funktionellen Ergebnissen einhergeht.

Die diesen Metaanalysen zugrundeliegenden Studien (siehe Tabelle 1) unterscheiden sich aber zum Teil deutlich in Bezug auf die untersuchten Patientenkollektive (sehr unterschiedliche neurologische Schweregrade, teilweise hoher Anteil sog. stroke-mimics), die Tenecteplase-Dosierung und die Begleittherapien (mit oder ohne endovaskuläre Schlaganfalltherapie). Daher sind unserer Auffassung nach diese Studien nur schwer direkt miteinander vergleichbar.

#### 7.1.3.4. Originalarbeiten

In der hauptsächlich als Dosisfindungsstudie konzipierten „Tenecteplase in Acute Stroke Trial“ (**TNK-S2B**) wurden insgesamt 112 Patienten zu Tenecteplase (0,1 mg/kg, 0,25 mg/kg oder 0,4 mg/kg Körpergewicht) oder Standarddosis Alteplase randomisiert. Die Studie wurde wegen langsamer Rekrutierung vorzeitig gestoppt. Es zeigte sich, dass im Tenecteplase-Arm mit der höheren Dosierung (0,4 mg/kg KG) im Vergleich zu den anderen TNK-Armen vermehrt sICH auftraten (15,8 %; 95 %CI 5,5-37,6 %). Im klinischen Ergebnis zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, hierfür war die Studie aber auch zu klein [215].

In der **ATTEST** Studie wurden 104 Patienten im 4,5 Stunden Zeitfenster zur Therapie mit 0,25 mg/kg Tenecteplase oder Standarddosis Alteplase randomisiert. Im primären Endpunkt, definiert als das finale Infarktvolume nach 24-48 Stunden bezogen auf die initiale Perfusionsläsion, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapiearmen (OR 1,1; 95 %CI 0,3-3,5). Auch hinsichtlich der Blutungskomplikationen ergab sich kein Unterschied [216].

Die „Norwegian Tenecteplase Stroke Trial“ (**NOR-TEST**) randomisierte insgesamt 1.100 Patienten im 4,5 Stunden Zeitfenster bzw. mit Wake-up Stroke zu Tenecteplase (0,4 mg/kg KG) versus Standarddosis Alteplase. Die Studienpopulation umfasste hauptsächlich Patienten mit leichtem bis mittelschweren Schlaganfall (medianer NIHSS 4), zudem wurde eine ungewöhnlich hohe Anzahl (18 %) von Patienten mit Stroke-Mimic eingeschlossen. Die Studienhypothese einer Überlegenheit von Tenecteplase konnte nicht bewiesen werden (OR 1,08; 95 %CI 0,84-1,38;  $p=0,52$ ), die Sicherheit (sICH-Rate) war in beiden Armen vergleichbar [217]. Bei einer Fehleinschlussrate von fast einem Drittel der Patienten ist die Studie mit erheblichen methodischen Mängeln behaftet.

Die „Tenecteplase versus Alteplase in Acute ischemic Stroke“ (**TAAIS**) und die Nachfolgestudie **EXTEND-IA TNK 1** und **2** Studien schlossen überwiegend Patienten mit proximalem Gefäßverschluss ein. In TAAIS wurden insgesamt 75 Patienten im 6 Stunden Zeitfenster zu TNK (0,1 mg/kg oder 0,25 mg/kg) oder Alteplase randomisiert. Es wurde ein relevantes Mismatch in der CT-Perfusion gefordert. In den beiden primären Endpunkten, Reperfusionsvolumen und Verbesserung im NIHSS nach 24 Stunden, zeigte sich jeweils eine Überlegenheit von TNK. Auch im sekundären Endpunkt dem klinischen Outcome nach drei Monaten zeigten die Patienten, die mit TNK behandelt wurden (gepoolt aus beiden TNK-Armen) ein besseres funktionelles Ergebnis [218]. In EXTEND-IA TNK wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine EST bereits geplant war. Patienten wurden vor EST zu TNK (0,25 mg/kg) oder Alteplase (0,9 mg/kg) randomisiert. Der primäre Endpunkt war > 50 % Reperfusion oder erfolgte Rekanalisation in der ersten Serie der DSA. Dies war bei 22 % unter TNK verglichen mit 10 % bei Alteplase-Therapie der Fall ( $p=0,03$  für Überlegenheit). Auch das als sekundäre Endpunkte untersuchte funktionelle Ergebnis nach drei Monaten war unter TNK besser (Shift-Analyse der mRS; comOR 1,7; 95 %CI 1,0-2,8;  $p=0,04$ ; adjustiert für Alter und NIHSS). Es ergab sich kein Unterschied für dichotomisierte mRS-Endpunkte oder die Blutungskomplikationsrate [219]. In der Folgestudie EXTEND-IA TNK 2 wurde bei 300 Patienten, die danach auch interventionell mit einer EST behandelt wurden, 0,25 mg/kg KG TNK mit 0,4 mg/kg KG TNK verglichen. Weder im primären Endpunkt, Reperfusion > 50 % des Ischämieareals ( $eTICI_{50} \geq 2b$ ) (19 % in beiden Armen), noch im funktionellen Outcome nach drei Monaten (Shift-Analyse der mRS; adjOR 0,96; 95 %CI 0,74-1,24,  $p=0,73$ ) oder der Letalität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden TNK-Dosen. Allerdings waren unter der höheren Dosierung trendweise mehr Blutungskomplikationen zu beobachten (4,7 % vs. 1,3 %; RR 3,5; 95 %CI 0,74-16,62;  $p=0,12$ ) [226].

Im Jahr 2022 wurden auf der European Stroke Organisation Conference (ESOC) vier weitere randomisierte Studien zur Anwendung von Tenecteplase bei Schlaganfallpatienten vorgestellt und im Verlauf schriftlich publiziert.

Die kanadische **ACT**-Studie untersuchte die Fragestellung, ob bei Schlaganfallpatienten, die für eine IVT in Betracht kommen, Tenecteplase (0,25mg/kg) nicht-unterlegen ist gegenüber der Anwendung von Alteplase (0,9mg/kg) [227, 228]. Die Studie war randomisiert, die Therapie war nicht verblindet, die Endpunkterhebung war verblindet (PROBE-Design). Das Behandlungszeitfenster war 4,5 Stunden und es konnten nur erwachsene Patienten eingeschlossen werden. Primärer Effektivitätseindpunkt war ein exzellentes Outcome (mRS 0 oder 1) nach drei Monaten. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze waren 5% definiert. Es wurden 1.600 Patienten randomisiert, 23 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück, so dass 806 Patienten in der Tenecteplase und 771 Patienten in der Alteplase-Gruppe für die intention-to-treat Auswertung zur Verfügung standen (Basisparameter der Patienten siehe Tabelle 5). Der primäre Endpunkt wurde von 36,9% der Patienten der Tenecteplase-Gruppe und 34,8% der Patienten der Alteplase-Gruppe erreicht. Die absolute Differenz von 2,1% hat ein 95%CI von -2,6 bis 6,9, so dass die Nicht-Unterlegenheitsgrenze erreicht wurde. Der „klassische“ Überlegenheitstest hatte eine OR von 1,08 (95%CI 0,96-1,2;  $p=0,13$ ). Auch bei allen sekundären Endpunkten wie auch den Sicherheitsendpunkten (symptomatische ICB, Letalität) gab es keine signifikanten Unterschiede



zwischen den Behandlungsgruppen. Die Subgruppenauswertung der Patienten mit Gefäßverschluss (die Rate einer additiven MT betrug immerhin 32%) zeigte, dass insbes. für Patienten mit nachgewiesenem Gefäßverschluss eine Behandlung mit Tenecteplase von Vorteil war: Die absolute Risikodifferenz für den Endpunkt mRS 0-1 betrug ohne Gefäßverschluss 0,51% und mit Gefäßverschluss 6,75%.

In der norwegischen **NOR-TEST 2** Studie sollte die Nicht-Unterlegenheit von 0,4mg/kg Tenecteplase gegenüber Alteplase bei Patienten im 4,5 Std. Zeitfenster und einem NIHSS von mind. 6 untersucht [229]. Auch diese Studie hatte ein PROBE-Design. Primärer Endpunkt war mRS 0 oder 1 nach drei Monaten oder mRS 2, wenn dies der Wert vor dem Index-Schlaganfall war. Die Studie war für 1.036 Patienten konzipiert, musste aber bereits nach 200 Patienten abgebrochen werden (Basisdaten siehe Tabelle 1) nachdem sich eine deutliche Unterlegenheit von Tenecteplase gezeigt hatte (mRS 0-1: 30% vs. 51%,  $p=0,0002$ ). Dies lag vor allem an einer deutlich höheren Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen (ECASS 3 Definition) unter Tenecteplase (6% vs. 1%; OR 6,57; 95%CI 0,78-55,62) und einer vielfach höheren Letalität (16% vs. 5%; OR 3,56; 95%CI 1,24-10,21). Diese Studie wird wohl mit einer niedrigeren Tenecteplase-Dosis (0,25mg/kg) fortgesetzt werden.

Ebenfalls in Norwegen wurde die **TWIST**-Studie durchgeführt, die die Anwendung von Tenecteplase (0,25mg/kg) im Vergleich zu „best medical treatment“ (also nicht zwangsläufig Alteplase) bei Wake-Up-Stroke-Patienten untersuchte [230]. Eingeschlossen werden sollten 600 Patienten mit wake-Up-Stroke mit Extremitätenparese und einem NIHSS von mind. 3 oder einer Aphasie, wenn die Behandlung innerhalb von 4,5 Stunden nach Erwachen erfolgen konnte. Die Indikation wurde auf Basis eines Nativ-CTs und nicht anhand eines FLAIR-DWI-Mismatch in der MRT gestellt. Primärer Effektivitätseindpunkt war die Shift-Analyse der mRS nach drei Monaten. Die Studie wurde nach 578 Patienten abgebrochen (Alter MW 72,8J., 57,4% Männer, NIHSS Median 6). Die Shift-Analyse der mRS ergab einen nicht-signifikanten Unterschied zugunsten von Tenecteplase (OR 1,18; 95%CI 0,88-1,58). Symptomatische intrakranielle Blutungen (SITS-Most Definition) waren unter Tenecteplase häufiger (3,1% vs. 1,0%, OR 3,12; 95%CI 0,83-11,7).

Die australische **TASTE-A** Studie ist eine Phase 2-Studie, in der die Anwendung von Tenecteplase (0,25mg/kg) mit Alteplase im Kontext einer mobilen „Stroke Unit“ verglichen wurde [231]. Primärer Endpunkt war die Größe des Perfusionsdefizits bei Ankunft im Krankenhaus. Zwischen Juni 2019 und November 2021 wurden 104 Patienten randomisiert (Altersmedian 73J., NIHSS Median 8). In der Tenecteplase-Gruppe war das Volumen der Perfusionsstörung deutlich kleiner als in der Alteplase-Gruppe (12ml vs. 35ml; Verhältnis 0,55; 95%CI 0,37-0,81). Es gab keine symptomatischen intrakraniellen Blutungen und die 3-Monats-Sterblichkeit war vergleichbar (9% vs. 10%; aOR 1,12; 95%CI 0,26-4,90).

**Tabelle 5:** Randomisierte klinische Studien zur Anwendung von Tenecteplase bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall im Vergleich zu Alteplase, modifiziert nach [220, 221, 223]

	TNK-S2B	TAAIS	ATTEST	Nor-TEST	EXTEND-IA TNK	AcT	Nor-TEST 2
<b>Studien-Charakteristika</b>							
Publikation	Haley 2010 [215]	Parsons 2012 [218]	Huang 2015 [216]	Logallo 2017 [217]	Campbell 2018 [219]	Menon 2022 [228]	Kvistad 2022 [229]
Region	USA	Australien	Schottland	Norwegen	Australien, Neuseeland	Canada	Norwegen
Zeitraum	2006-2008*	2008-2011	2012-2013	2012-2016	2015-2017	2019-2022+	2019-2021*
TNK-Dosierung [mg/kg]	0,10   0,25   0,40	0,10   0,25	0,25	0,40	0,25	0,25	0,40
Zeitfenster [Std.]	3	6	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5 und wake up
Multimodale Bildgebung	nein	Ja	nein	Für wake-up-Patienten	ja	nein	Für wake-up-Patienten
endovaskuläre Schlaganfalltherapie	nein	Nein	nein	erlaubt	angestrebt	erlaubt	erlaubt
Primärer Endpunkt	mRS $\geq$ 4	A: Reperfusion @24 h B: Verbesserung auf der NIHSS @24h	Penumbra (CT) Reduktion @ 24-48h	mRS 0-1 @ 3M	Reperfusion $\geq$ 50%	mRS 0-1 @ 3M	mRS 0-1 @ 3M
sICH Definition	NINDS	SITS-MOST	SITS-MOST	ECASS 3	SITS-MOST	HBC	ECASS 3
<b>Patienten-Charakteristika</b>							
Anzahl	112	75	96	1.100	202	1.577	204
Alter [J] (MW)	69	70	71	71	71	TNK: 74 ALT: 73	TNK: 75 ALT: 72
Männer	51,8%	50,7%	63,5%	60,0%	54,5%	52,1%	52,9%
NIHSS (MW)	TNK 0,10: 8 TNK 0,25: 10 TNK 0,40: 9 ALT: 13	TNK 0,10: 14,0 TNK 0,25: 14,5 ALT: 14,6	TNK: 12 ALT: 11	TNK: 5,6 ALT: 5,8	TNK: 17 ALT: 17	TNK: 9 ALT: 10	TNK: 11,5 ALT: 11
Large vessel occlusion	n.a.	77%	47%	n.a.	100%	25%	56,9%
Zeitfenster	n.a.	TNK 0,10: 3,1 h TNK 0,25: 3,0 h ALT: 2,7 h	TNK: 180 Min. ALT: 200 Min.	TNK: 118 Min. ALT: 111 Min.	TNK: 125 Min. ALT: 134 Min.	TNK: 128 Min. ALT: 131 Min.	TNK: 92,5 Min. ALT: 99 Min.
Vorhofflimmern	n.a.	37,3%	35,4%	11,7%	33,2%	n.a.	8,3%

	TNK-S2B	TAAIS	ATTEST	Nor-TEST	EXTEND-IA TNK	AcT	Nor-TEST 2
Arterielle Hypertonie	79,5%	62,7%	50,0%	43,8%	62,9%	n.a.	51,0%
Hyperlipidämie	50,0%	49,3%	11,5%	11,5%	n.a.	n.a.	30,9%
Diabetes mellitus	18,8%	20,0%	14,6%	13,3%	13,9%	n.a.	13,7%
Stroke mimics	2,4%	0	7,2%	17,3%	0	n.a.	TNK: 3,0% ALT: 11,5%
<b>Outcome</b>							
Primärer Endpunkt	TNK 0,10: 22,6% TNK 0,25: 35,5% TNK 0,40: 31,6% ALT: 32,3%	TNK (A): 79,3 ALT (A): 55,4 TNK (B): 8,0 ALT (B): 3,0	TNK: 68% ALT: 68%	TNK: 64% ALT: 63%	TNK: 22% ALT: 10%	TNK: 36,9% ALT: 34,8%	TNK: 32% ALT: 51%
p-Wert	>0,3	A: 0,004 B: <0,001	0,81	0,52	0,02 (non-inferiority)	<0,05 (non-inferiority)	0,0064
Symptomatische ICB	TNK 0,10: 0% TNK 0,25: 6,5% TNK 0,40: 15,8% ALT: 3,2%	TNK: 4% ALT: 12%	TNK: 6% ALT: 8%	TNK: 3% ALT: 2%	TNK: 1% ALT: 1%	TNK: 3% ALT: 3%	TNK: 6% ALT: 1%
Mortalität @ 3 M	TNK 0,10: 6,5% TNK 0,25: 22,6% TNK 0,40: 15,8% ALT: 25,8%	TNK: 8% ALT: 12%	TNK: 17% ALT: 12%	TNK: 5% ALT: 5%	TNK: 10% ALT: 18%	TNK: 15% ALT: 16%	TNK: 16% ALT: 5%

ALT: Alteplase; TNK: Tenecteplase, n.a.: not available, HBC: Heidelberg bleeding classification; ICB: intracranielle Blutung; mRS: modified Rankin Scale; \* Studie vorzeitig abgebrochen

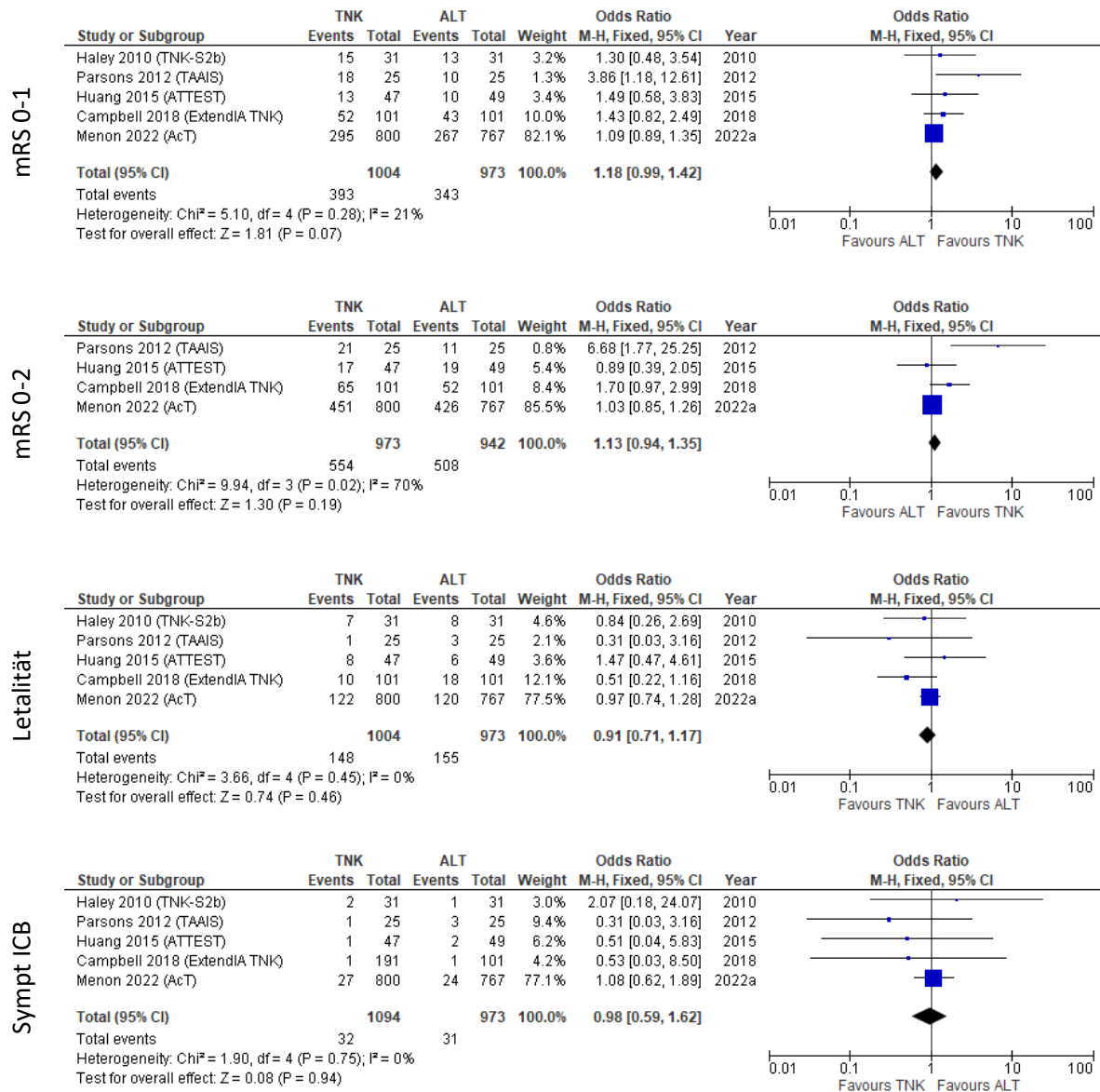
#### 7.1.3.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften mit einer höheren Fibrinaffinität und einer längeren Halbwertszeit, welche die Applikation als einmalige Bolusgabe ohne Dauerinfusion erlaubt, könnte Tenecteplase in manchen klinischen Situationen (z.B. Notwendigkeit zur Sekundärverlegung unter Thrombolyse) praktische Vorteile gegenüber Alteplase haben.

Insbes. wegen der AcT-Studie [228] liegen nunmehr deutlich mehr Daten aus randomisierten klinischen Studien zur Tenecteplase-Therapie beim Schlaganfall vor, was eine aktualisierte Bewertung ermöglicht. NOR-TEST 2 zeigt erneut, dass die 0,4mg/kg Dosis von Tenecteplase mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist. Dafür hatte es schon in der TNK-2SB Studie Hinweise gegeben, bereits nach 73 Patienten war die 0,4mg/kg Dosis als nachteilig bewertet und damit aufgegeben worden [218]. Auch in der australischen EXTEND-IA TNK 2 Studie hatte es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko unter 0,4mg/kg Tenecteplase gegeben; in dieser randomisierten Studie waren die 0,25mg/kg und 0,4mg/kg Dosierungen bei 300 Patienten im 4,5 Stunden Zeitfenster vor einer MT (also im Rahmen einer Bridging-Therapie) verglichen worden [226]. Es gab keinen Unterschied in der Rate an Reperfusion vor MT (jeweils 19%) oder des klinischen Outcomes, aber einen deutlichen Trend für mehr symptomatische ICBs in der höheren Dosisgruppe (4,7% vs. 1,3%; RR 3,50; 95%CI 0,74-16,62).

Nach Auffassung der Leitliniengruppe ist somit eindeutig, dass bei Anwendung von Tenecteplase zur Schlaganfallbehandlung eine Dosierung von 0,25mg/kg KG (max. 25mg) verwendet werden sollte und damit nur 50% der Dosis, die zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes (in der EU weiterhin die einzig zugelassene Indikation für Metalyse®) eingesetzt wird. Daher haben wir mit dem „Review Manager“ der Cochrane Collaboration eine Metaanalyse der Studien erstellt, die 0,25mg/kg Tenecteplase mit Alteplase verglichen haben [215, 216, 218, 219, 228]. Die TWIST-Studie [230] wurde nicht in diese Metaanalyse aufgenommen, da sie nicht gegen Alteplase verglichen hat. Für TNK-S2B [215] und TAAIS [218] wurden die Angaben zu den entsprechenden Subgruppen teilweise aus den Publikations-Anhängen extrahiert, der Endpunkt mRS 0-2 konnte für TNK-S2B nicht erhoben werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst. Für keinen Endpunkt fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, für den Endpunkt mRS 0-2 ergeben sich bei einem  $I^2$  von 70% Hinweise auf Inhomogenität zwischen den Studien. Für alle Endpunkte lag der Punktschätzer auf der Seite zugunsten von Tenecteplase.

**Abbildung 2:** Ergebnisse der Meta-Analyse für den Vergleich Tenecteplase (TNK) 0,25mg/KG mit Alteplase (ALT)



Aufgrund dieser Studiendaten und Ergebnisse der Metaanalyse halten wir es für gerechtfertigt, Tenecteplase als Alternative für Alteplase zur Behandlung des akuten Hirninfarktes in Betracht zu ziehen. Wegen der Ergebnisse von EXTEND-IA TNK und der Subgruppen von NOR-TEST und AcT sehen wir insbes. einen möglichen Vorteil bei Patienten, die auch eine Indikation für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie aufweisen.

#### 7.1.4. Systemische Thrombolyse mit reduzierter Alteplase-Dosis

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.6:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt im 4,5 Stunden Zeitfenster eine Thrombolyse mit einer reduzierten Dosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zur Standarddosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht nicht zu einem schlechteren funktionellen Ergebnis?

##### 7.1.4.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
A	Eine systemische Thrombolyse mit einer reduzierten Alteplase-Dosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht soll nicht erfolgen.	↑↑	1	[8, 14, 47]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

##### 7.1.4.2. Leitliniensynopse

Mit Bezug auf die rt-PA-Dosis verweisen sowohl die australische Leitlinie [14] als auch die kanadischen Leitlinie [8] auf die ENCHANTED-Studie [47] und empfehlen eindeutig die Standarddosis (0,9 mg/kg) Alteplase, da eine niedrigere Dosis (0,6 mg/kg) die Kriterien der Nichtunterlegenheit nicht erfüllte. Eine Empfehlungsstärke wird nicht angegeben. In der aktuellen ESO-Leitlinie wird mit hoher Empfehlungsstärke die Therapie mit der 0,9mg/kg KG Dosis empfohlen [191].

##### 7.1.4.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

##### 7.1.4.4. Originalarbeiten

Anderson et al. [47] verglichen niedrig dosierte (0,6 mg/kg KG) intravenös verabreichte Alteplase mit der etablierten Standarddosis (0,9 mg/kg) in der offenen randomisierten ENCHANTED-Studie (N = 3310). In dieser Studie erfüllte die niedrig dosierte Alteplase im Vergleich zur Standardbehandlung in Bezug auf den primären Endpunkt (mRS 0-1 vs. 2-6 nach 90 Tagen) nicht die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit (Grenze a priori auf 1,14 festgelegt; OR 1,09; 95 %CI 0,95 bis 1,25). Es gab jedoch in der unadjustierten Analyse numerisch signifikant weniger sICH in der Niedrigdosisgruppe (1 % vs. 2.1 %). Die Studie schloss vorwiegend asiatische Patienten ein, was die Generalisierbarkeit einschränkt. Allerdings zeigte sich in der Subgruppenanalysen kein Ergebnis-modifizierender Effekt durch die Herkunft (asiatischen vs. nicht-asiatischen Patienten). Die mittlere Schlaganfallschwere (NIHSS 8) war milder als in den großen vorangegangenen Studien zur systemischen Thrombolysetherapie.

##### 7.1.4.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Datenlage ist eindeutig: rt-PA soll in der Standarddosis von 0,9 mg/kg KG (maximal 90 mg) zur systemischen Thrombolysetherapie von Erwachsenen mit akutem ischämischen Schlaganfall verwendet werden. Ob es eine Patientengruppe gibt, z.B. solche mit schwerer Mikroangiopathie, Amyloidangiopathie oder Vorbehandlung mit Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern, die eher von einer niedrigen rt-PA-Dosis profitiert, müsste durch künftige Studien geklärt werden.

#### 7.1.5. Sonothrombolyse

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.7:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt im 4,5 Stunden Zeitfenster, die mit Alteplase behandelt werden, eine zusätzliche Behandlung mit Ultraschall (Sonothrombolyse) im Vergleich zur alleinigen systemischen Thrombolyse zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

### 7.1.5.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Eine additive Sonothrombolyse in Ergänzung zur systemischen Thrombolyse soll derzeit nicht außerhalb randomisierter Studien erfolgen.	↑↑	1	[232, 233]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 7.1.5.2. Leitliniensynopse

Die AHA-Leitlinie [10] rät von der Anwendung der Sonothrombolyse ab (III: No benefit, A). Keine andere Leitlinie bearbeitet dieses Thema.

### 7.1.5.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

### 7.1.5.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

### 7.1.5.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

In den letzten Jahren haben zwei RCTs zur Sonothrombolyse als adjuvante Therapie der IV-Thrombolyse keinen klinischen Nutzen nachweisen können. Die NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study) randomisierte 183 Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Beginn Schlaganfallsymptome eine IVT mit Alte- oder Tenecteplase erhalten hatten, entweder zu einer zusätzlichen kontrastmittelverstärkten Sonothrombolyse (93 Patienten) oder zu einer Scheintherapie (90 Patienten). Die neurologische Verbesserung nach 24 Stunden und das funktionelle Ergebnis nach 90 Tagen waren in den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich, ebenso wenig wie die Raten an sICH [232]. CLOTBUST-ER (Combined Lysis of Thrombus With Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator [tPA] for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke) randomisierte 676 Patienten mit akutem Hirninfarkt (NIHSS ≥ 10), die innerhalb von 3 oder 4,5 Stunden nach Symptombeginn IV-Alteplase erhielten und randomisiert einer Behandler-unabhängigen Sonothrombolyse oder Schein-Ultraschall zugewiesen wurden [233]. Im Vergleich zum Kontrollarm unterschieden sich die neurologische Verbesserung, die Letalität und die SAE Häufigkeit im Interventionsarm statistisch nicht. Gegenwärtig liegen somit keine RCT-Daten vor, die einen zusätzlichen klinischen Nutzen der Sonothrombolyse als adjuvante Therapie der IV-Fibrinolyse belegen. Damit erachten wir die Schlüsselfrage für ausreichend beantwortet.

### 7.1.6. Systemische Thrombolyse in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.8:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt im 4,5 Stunden Zeitfenster mit leichtem, aber behindernden Defizit oder sich rasch verbessernden Symptomen eine systemische Thrombolyse im Vergleich zur Nicht-Anwendung zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.9:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt und sehr schweren Symptomen eine systemische Thrombolyse mit Alteplase im Vergleich zur Nicht-Anwendung zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

### 7.1.6.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Eine systemische Thrombolysetherapie mit Alteplase soll bei behindernden Schlaganfallsymptomen innerhalb eines 4,5 Stunden Zeitfensters unabhängig vom Schweregrad (NIHSS) erfolgen - dies gilt sowohl für leicht betroffene Patienten (z.B. NIHSS ≤ 5) als auch - für Patienten mit klinisch schwerem Schlaganfallsyndrom (z.B. NIHSS ≥ 25)	↑↑	1	[10, 193, 234]
<b>B</b>	Bei mildem, nicht behindernden Schlaganfallsyndrom kann auf die systemische Thrombolyse verzichtet werden.	↔	2	[10, 235]

**Statement:** Der Leitliniengruppe ist wichtig, dass das Ausmaß einer potenziellen Behinderung nicht mit der Schwere des Schlaganfalls auf der NIH-Stroke Skala gleichgesetzt wird, da erheblich behindernde Symptome mitunter geringe NIHSS-Werte ergeben. Im Zweifel sollte, wenn sonst keine Kontraindikationen vorliegen, die systemische Thrombolyse eher durchgeführt als von ihr abgesehen werden (Konsens 100 %).

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 7.1.6.2. Leitliniensynopse

Die US-amerikanische Leitlinie [10] differenziert zwischen milden (NIHSS 0-5) behindernden und nicht-behindernden Schlaganfällen und den Zeitfenstern < 3 und 3-4,5 Stunden. Für behindernde milde Schlaganfälle im 3 Stunden Zeitfenster wird mit einer I,B-R Stärke die Thrombolyse empfohlen. Für das 3-4,5 Stunden Zeitfenster wird sie mit der Empfehlungsstärke IIb, B-NR empfohlen. Bei nicht-behindernden milden Schlaganfällen wird weder im 3 Std. Zeitfenster (III: No benefit, B-R) noch im 3-4,5 Std. Zeitfenster (III, No benefit, C-LD) eine IVT mit Alteplase empfohlen.

Bei schweren Schlaganfallsyndromen hält die AHA Alteplase für indiziert, zumindest im 3 Stunden Zeitfenster (I, A).

Das RCP empfiehlt die IVT im 3-Stunden-Zeitfenster unabhängig vom klinischen Schweregrad [12].

Die anderen Leitlinien geben keine Empfehlungen ab, die sich auf den klinischen Schweregrad beziehen.

### 7.1.6.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

### 7.1.6.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

### 7.1.6.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Leitlinienempfehlungen und die dazu gehörenden Begründungen erlauben die hinreichende Beantwortung dieser Schlüsselfragen. Die Beantwortung dieser Frage ist allerdings dadurch erschwert, dass es keine einheitliche Definition eines leichten Schlaganfallsyndroms gibt, weswegen die meisten Studien unterschiedliche Einschlusskriterien verwendeten. Häufig wird ein NIHSS von 0-5 als wenig schwer betroffen aufgefasst, aber auch hierunter sind Patienten, mit einer deutlichen Behinderung.



Dem zugrunde liegt, dass es sich bei der NIHSS-Skala um eine standardisierte neurologische Untersuchung und nicht um eine funktionelle Skala handelt. So können auch behindernde Symptome nicht durch Punktwerte abgebildet sein (z.B. Handparesen). Zudem können auch für individuelle Patientensituationen (z.B. Beruf) vergleichbare neurologische Defizite unterschiedliche Auswirkung auf den Behinderungsgrad haben. Deswegen macht es Sinn – wie in der amerikanischen Leitlinie – über den NIHSS hinaus zwischen behindernden und nicht-behindernden Schlaganfall-Syndromen zu differenzieren.

Subgruppenanalysen der NINDS- und der IST-3-Studie für Patienten mit mildem Schlaganfall (in der Regel definiert als NIHSS < 5) zeigten überwiegend einen Nutzen für Alteplase [236-238]. Die Meta-Analyse von neun Studien mit Alteplase zeigte einen Nutzen für Patienten mit leichtem Schlaganfall, definiert als NIHSS 0 bis 4 [193]. Außer IST-3 schlossen alle anderen Studien aber nur Patienten mit behinderndem Schlaganfall ein. Bei Patienten mit einem Ausgangs-NIHSS von 0-4 war eine Alteplase-Therapie von Vorteil (mRS 0-1 nach 90 Tagen; OR 1,48; 95 %CI 1,07-2,06). Der Interaktionstest für die Subgruppenauswertung bzgl. des NIHSS war knapp nicht signifikant ( $p=0,06$ ). In ECASS-3 gab es ebenfalls keine signifikante Interaktion von Nutzen (mRS 0-1 nach 90 Tagen) oder Sicherheit (sICH oder Tod) mit der Schlaganfallschwere, wenn die Patienten nach einem NIHSS-Basiswert von 0 bis 9, 10 bis 19 und > 20 kategorisiert wurden [239].

Im Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) war das klinische Outcome (mRS nach 90 Tagen) unabhängig vom Score auf der NIHSS bei Patienten, die innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters behandelt worden waren, ähnlich wie bei Patienten im 3-4,5 Std. Zeitfenster ( $p_{\text{Interaktion}}=0,12$ ). Dies traf insbesondere auch auf Patienten mit leichtem Schlaganfallsyndrom (NIHSS 0-4) zu [234]. Auch im „Get with the guidelines-Register“ der AHA waren gutes Outcome, Letalität und das sICH-Risiko bei Patienten mit leichtem Schlaganfall (NIHSS 0-5) nicht unterschiedlich bei Behandlung im < 3 oder 3-4,5 Std. Zeitfenster [240]. In beiden Registern wurden die Patienten nicht weiter danach kategorisiert, ob ihre akuten neurologischen Defizite behindernd waren.

Der PRISMS RCT (A Study of the Safety and Efficacy of Activase [Alteplase] in Patients with Mild Stroke) untersuchte die Wirkung von Alteplase bei Patienten mit leichtem Schlaganfall (NIHSS 0-5), deren akute neurologische Defizite als nicht behindernd für die Aktivitäten des täglichen Lebens und auch als nicht hinderlich für die Rückkehr an den Arbeitsplatz eingestuft wurden. Die Studie wurde nach Einschluss von nur 313 Patienten wegen langsamer Rekrutierung abgebrochen. Bei Behandlung in einem < 3 Stunden Zeitfenster gab es keinen Nutzen der Behandlung (OR 0,81; 95 %CI 0,5-1,2). Zudem traten numerisch (5 vs. 0), wenn auch durch die Zahlen statistisch nicht signifikant, mehr sICH in der Behandlungsgruppe auf [235].

Diese Daten unterstützen nach Ansicht der Leitliniengruppe eindeutig den Einsatz von Alteplase bei Patienten mit leichtem, aber behinderndem Schlaganfall und weisen darauf hin, dass bei nicht-behinderndem Defizit darauf verzichtet werden kann.

Zwei Leitlinien geben, zumindest für das 3 Stunden Zeitfenster, eine klare Empfehlung, Patienten mit klinisch schweren Schlaganfallsyndrom mittels systemischer Thrombolyse zu behandeln. Dies wird auch unterstützt durch die Meta-Analyse der individuellen Patientendaten der 9 Studien zur systemischen Thrombolyse mit Alteplase [193]. Bei den 622 Teilnehmern mit dem höchsten Schlaganfallschweregrad (NIHSS  $\geq 22$ ) verbesserte Alteplase die Chancen auf ein exzellentes Outcome im Vergleich zu den anderen Schweregradgruppen besonders deutlich (mRS 0-1; OR 3,32; 95 %CI 1,42-7,47). Allerdings fand sich in dieser Kohorte unter Alteplase ein 10fach höheres Risiko einer fatalen intrakraniellen Blutung (OR 10,94; 95 %CI 2,54-47,2), was allerdings nicht signifikant von dem Risiko der Gesamtkohorte abwich (OR 7,14; 95 %CI 3,98-12,8). In einer anderen Publikation kam die gleiche

Autorengruppe zum Schluss, dass es bei einer Shift-Analyse der mRS mittels ordinaler logistischer Regression keinen Hinweis auf eine Interaktion ( $p_{\text{Interaktion}}=0,72$ ) zwischen einem höheren NIHSS-Score und einem geringeren Nutzen der Alteplase gab [241].

Die Leitliniengruppe sieht somit die Effektivität der systemischen Thrombolyse auch bei Patienten mit hohem NIHSS-Score gegeben.

### 7.1.7. Blutdruckmanagement bei der systemischen Thrombolysetherapie

**Langtext der Schlüsselfrage 2.1.10:** Führt bei Thrombolyse-Patienten, die initial einen entgleisten Blutdruck haben (> 185 mmHg systolisch und/oder > 110 mmHg diastolisch) eine Senkung des Blutdrucks unter die genannten Grenzen im Vergleich zur Nicht-Senkung zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

#### 7.1.7.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Vor, während und nach einer systemischen Thrombolyse soll der Blutdruck auf Werte $\leq 180/105$ mmHg gesenkt werden.	↑↑	1	[10, 12]
<b>B</b>	Eine intensive Blutdrucksenkung auf normotensive Werte soll nicht erfolgen.	↑↑	1	[46]

**Statement:** Nach einer systemischen Thrombolysetherapie erachten wir einen Zielblutdruck von 140-160 mmHg systolisch für plausibel (Konsens 100 %).

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 7.1.7.2. Leitliniensynopse

Gemäß der AHA-Leitlinie [10] sollte bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck, die ansonsten für eine Behandlung mit IV-Alteplase in Frage kommen, der Blutdruck gesenkt werden, so dass ihr systolischer Blutdruck < 185 mmHg und ihr diastolischer Blutdruck < 110 mmHg beträgt, bevor eine Thrombolyse-Therapie eingeleitet wird (I, B-R). Der Blutdruck sollte für mindestens 24 Stunden nach der Alteplase-Behandlung bei < 180/105 mmHg gehalten werden (I, B-R).

Auch die RCP-Leitlinie fordert, dass bei Patienten mit akutem Hirninfarkt, die ansonsten für eine Behandlung mit Alteplase in Frage kommen, der Blutdruck vor der Behandlung auf unter 185/110 mmHg gesenkt werden sollte [12].

#### 7.1.7.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

In Anbetracht der wenigen externen Leitlinienempfehlungen erfolgte eine systematische Suche nach Systematischen Reviews und Metaanalysen (siehe Leitlinienreport, Kapitel 8.3), dabei wurden drei Publikationen gefunden [242-244]. Übereinstimmend stellen diese Meta-Analysen fest, dass erhöhte prä-therapeutische Blutdruckwerte mit einem schlechteren klinischen Outcome (mRS 0-2 nach 3 Monaten) einhergehen, wobei in der Analyse von Teng et al. die mittlere systolische Blutdruckdifferenz zwischen guten und schlechten Outcomes gerade einmal 3,87 mmHg betrug [244]. Alle Meta-Analysen ermittelten auch ein erhöhtes sICH-Risiko bei erhöhten Blutdruckwerten. Nach Adjustierung ermittelte die Meta-Analyse von Malhotra, dass erhöhte prä- (adjOR 0,91; 95 %CI 0,84-0,98) und in stärkerem Maße posttherapeutische Blutdruckwerte (adjOR 0,70; 95 %CI 0,57-0,87) mit einem schlechteren 3-Monats-Outcome assoziiert waren. Erhöhte prätherapeutische (adjOR 1,08; 95 %CI 1,01-1,16) und

erhöhte posttherapeutische Blutdruckwerte (adjOR 1,13; 95 %CI 1,01-1,25) steigerten auch das sICH-Risiko. Eine Abhängigkeit der Letalität vom Blutdruck war nicht festzustellen [243].

Keine der Meta-Analysen kann einen Grenzwert angeben, ab dem das Risiko besonders erhöht ist, bzw. unterhalb dem es niedriger ist.

#### 7.1.7.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.1.7.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zwei Leitlinien formulieren eine von den Ein- und Ausschlusskriterien der RCTs [187, 245] abgeleitete Obergrenze des Blutdrucks. Ein Zielbereich, in den der Blutdruck vor Therapie eingestellt sein sollte, wird nicht angegeben. Den Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und ungünstigen klinischen Outcome nach 3 Monaten sowie dem Risiko einer sICH zeigen die beschriebenen Meta-Analysen übereinstimmend.

Ahmed et al. analysierten anhand von 11.080 Thrombolysetherapien den Einfluss des post-therapeutischen Blutdrucks, beschrieben als Mittelwert von zwei Messungen 2 Std. und 24 Std. nach Therapie [246]. Nach Adjustierung für zahlreiche Basisvariablen zeigte sich ein linearer Anstieg des Risikos einer sICH, ein U-förmiger Zusammenhang mit der Letalität und ein parabel-förmiger Zusammenhang mit der funktionellen Unabhängigkeit (mRS 0-2) nach 3 Monaten (siehe Abbildung 3). Aus dieser Auswertung könnte ein optimaler Blutdruckwert von 140-150 mmHg in den ersten 24 Std. nach systemischer Thrombolyse abgeleitet werden.

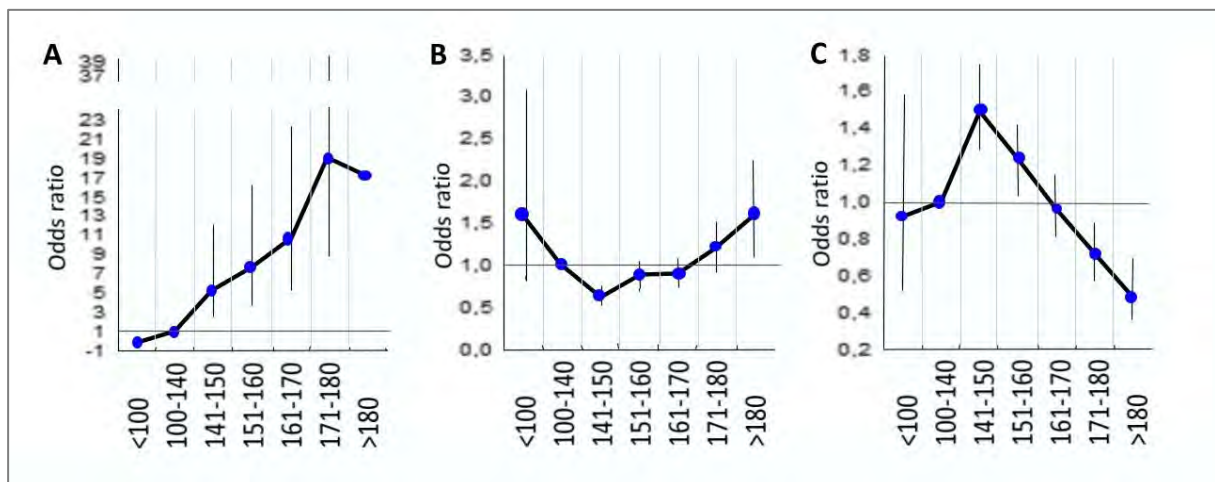


Abbildung 3: Adjustierte OR und 95 %CI für die Endpunkte (A) sICH<sub>SITS</sub>, (B) Letalität und (C) funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2) nach 3 Monaten in Abhängigkeit des mittleren posttherapeutischen systolischen Blutdrucks (X-Achse) im SITS-Register (modifiziert nach [246])

Dies passt durchaus zu den Ergebnissen der ENCHANTED-Studie (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). In dem zweiten Arm dieser Studie wurden 2.196 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und systolischem Blutdruck (SBP)  $\geq 150$  mmHg randomisiert, die innerhalb einer Stunde eine intensive Ziel-SBP-Einstellung von 130 bis 140 mmHg im Vergleich zu der Richtwert-SBP  $< 180$  mmHg erhielten [46]. Bei einem mittleren SBP in der Intensivgruppe von 144,3 mmHg und einem mittleren SBP von 149,8 mmHg in der Standardtherapiegruppe, gab es keinen Unterschied im primären Endpunkt (mRS-Score nach 90 Tagen). Zwar hatten weniger Patienten in der Intensivgruppe eine ICH, die Zahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen unterschied sich jedoch nicht zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt wurde eine intensive Blutdrucksenkung somit als

sicher eingestuft, die beobachtete Verminderung der sICH-Rate führte aber nicht zu einem verbesserten klinischen Ergebnis im Vergleich zur Standardbehandlung.

Basierend auf dieser Evidenz empfiehlt die Leitliniengruppe die konsequente Einhaltung der in der Zulassung erwähnten Blutdruckobergrenze. Nach der Thrombolysetherapie erachten wir einen Zielblutdruck von 140-160 mmHg systolisch für plausibel, die Einstellung auf normotensive Blutdruckwerte bringt in diesem Zeitintervall keinen Vorteil. Eine Handlungsempfehlung zum konkreten Vorgehen bzw. zur Senkung des Blutdrucks vor Thrombolyse kann aufgrund des Fehlens randomisierter Interventionsstudien nicht gegeben werden.

## 7.2. ENDOVASKULÄRE SCHLAGANFALLTHERAPIE

Autoren: P.A. Ringleb, P.D. Schellinger, M. Köhrmann, A. Berlis, O. Jansen, P. Mordasini, M. Sonnberger, H. Urbach

Zweifellos stellt die mechanische Thrombektomie von Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien einen Meilenstein in der Versorgung von Schlaganfallpatienten dar. Dabei sind endovaskuläre Therapieverfahren in der Schlaganfalltherapie nichts Neues. Bereits vor Einführung der IVT gehörte die intraarterielle Thrombolyse mit verschiedenen Fibrinolytika an spezialisierten Zentren zu den gebräuchlichen Techniken [247]. Mit der Verbreitung der IVT gerieten die endovaskulären Techniken, auch wegen des hohen technischen sowie personellen Aufwandes, jedoch etwas in den Hintergrund. Nach Weiterentwicklungen sowohl der Materialien als auch der nicht-invasiven Bildgebungsverfahren, gewannen sie aber wieder an Bedeutung. Nach einem kurzen Rückschlag durch Studien mit inadäquater Patientenselektion und nicht-optimalen Werkzeugen [248, 249] kam es nach den überzeugend positiven Ergebnissen von MR-CLEAN [250] und mehrerer weiterer RCTs [251-255] zu einer raschen Verbreitung. Heute gehört die endovaskuläre Schlaganfalltherapie (EST) zum Standard jeder überregionalen Stroke Unit nach dem DSG-Konzept [72]. Auf eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Studien wird an dieser Stelle verzichtet (für eine kurze Zusammenfassung siehe Tabelle 6), da dies schon mannigfaltig geschehen ist (z.B. in der 2015er-Aktualisierung der Rekanalisationsleitlinie AWMF Nr. 030-140 [2] oder im Deutschen Ärzteblatt [256]).

Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der wesentlichen Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie

STUDIE [Ref.]	MT+BMM: mRS 0-2	BMM: mRS 0-2	OR (95 %CI)
MR CLEAN [250]	76/233 (33 %)	51/267 (19 %)	2,05 (1,36-3,09)
EXTEND IA [251]	25/35 (71 %)	14/35 (40 %)	3,75 (1,78-10,17)
ESCAPE [257]	87/164 (53 %)	43/147 (29 %)	2,73 (1,71-4,37)
SWIFT PRIME [223]	45/103 (44 %)	29/103 (28 %)	2,75 (1,53-4,94)
REVASCAT [222]	59/98 (60 %)	33/93 (35 %)	1,98 (1,11-1,53)
THRACE [255]	106/200 (53 %)	85/202 (42 %)	1,55 (1,05-2,3)
THERAPY [258]	19/50 (38 %)	14/46 (30 %)	1,40 (0,60-3,27)
PISTE [259]	17/33 (52 %)	12/30 (40 %)	2,12 (0,65-6,94)
EASI [260]	19/35 (54 %)	14/32 (44 %)	2,03 (1,68-2,46)
DAWN [261]	52/107 (49 %)	13/99 (13 %)	2,1 (1,1-3,0)

DEFUSE-3 [262]	41/92 (45 %)	15/90 (17 %)	2,67 (1,6-4,48)
----------------	--------------	--------------	-----------------

MT: Mechanische Thrombektomie, BMM: Best medical management

### 7.2.1. Endovaskuläre Therapie, Zeitfensteraspekte

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.1:** Führt bei Hirninfarkt-Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation im 6 Stunden Zeitfenster nach Symptombeginn eine interventionelle Thrombektomie zusätzlich zum bestmöglichen medizinischen Management im Vergleich zum alleinigen bestmöglichen medizinischen Management zu einem verbesserten funktionellen Ergebnis?

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.2:** Führt bei Hirninfarkt-Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation, die sich in einem unklaren aber maximal 24 Stunden bzw. gesichertem maximal 24 Stunden Zeitfenster befinden und zum Zeitpunkt der Behandlung in einer erweiterten Bildgebung 1) bei schwerer Symptomatik einen kleinen Infarktkern aufweisen und/oder 2) ein CT/MRT-basiert dargestelltes Mismatch von Infarktkern und Penumbra aufweisen eine interventionelle Thrombektomie zusätzlich zum bestmöglichen medizinischen Management im Vergleich zum alleinigen bestmöglichen medizinischen Management zu einem verbesserten funktionellem Ergebnis?

#### 7.2.1.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, klinisch relevantem neurologischem Defizit und Verschluss einer großen Arterie im vorderen Kreislauf soll, wenn innerhalb von 6 Stunden (Zeit zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion) möglich, eine mechanische Thrombektomie erfolgen, um das funktionelle Ergebnis zu verbessern.	↑↑	1	[8, 10, 16, 257]
<b>Statement:</b> Die beste Evidenz für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie besteht für Patienten mit prä-mRS 0-1, ursächlichem Verschluss der A. carotis interna und/oder des Mediahauptstamms (M1-Segment), Alter ≥ 18 Jahre, NIHSS ≥ 6 und ASPECTS [3] ≥ 6. Das bedeutet aber nicht, dass die EST nicht auch bei Patienten effektiv sein kann, auf die diese Kriterien nicht zutreffen (Konsens 100 %).				
<b>B</b>	Eine mechanische Thrombektomie sollte auch erfolgen, wenn ein oder mehrere M2-Segmente betroffen sind.	↑	2	[10, 16, 257]
<b>C</b>	Eine mechanische Thrombektomie kann auch bei Verschlüssen der A. cerebri anterior oder der A. cerebri posterior von Vorteil sein (Konsens 100 %).	EK		[10]
<b>D</b>	Jenseits des 6-Stunden Zeitfensters soll eine mechanische Thrombektomie relevanter Verschlüsse im vorderen Kreislauf erfolgen, wenn durch erweiterte Bildgebung (z.B. Darstellung eines kleinen Infarktkerns, Mismatch, Kollateraldarstellung) im Kontext der klinischen Symptomatik zu vermuten ist, dass rettbares Risikogewebe vorliegt.	↑↑	1	[16, 261, 262]
<b>Statement:</b> Rein formal gilt dies bis maximal 24 Stunden nach Symptombeginn. Diese obere Zeitgrenze erachten wir jedoch als arbiträr (Konsens 93 %).				

<b>E</b>	Um einen möglichst großen Nutzen zu erzielen, soll eine Reperfusion so früh wie möglich innerhalb des therapeutischen Zeitfensters erreicht werden.	↑↑	1	[10]
----------	---	----	---	------

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 7.2.1.2. Leitliniensynopse

Alle selektierten externen Leitlinien geben eine starke Empfehlung für die mechanische Thrombektomie im 6 Stunden-Zeitfenster bei geeigneten Patienten.

Die ESO/ESMINT Leitlinie empfiehlt bei Erwachsenen mit akutem ischämischen Schlaganfall im Zusammenhang mit einem großen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf, der innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn behandelt wird, die mechanische Thrombektomie plus bestes medizinisches Management - einschließlich intravenöser Thrombolyse, wann immer dies angezeigt ist - gegenüber dem besten medizinischen Management allein, um das funktionelle Ergebnis zu verbessern (SoR strong, LoE high). Innerhalb der Leitliniengruppe herrschte Konsens, dass dies auch auf M2-Verschlüsse übertragen werden kann [16].

Die Leitlinie des NICE empfiehlt die Thrombektomie so schnell wie möglich und innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn zusammen mit der intravenösen Thrombolyse (wenn nicht kontraindiziert und innerhalb des zugelassenen Zeitfensters) für Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und bestätigtem proximalen Verschluss im vorderen Kreislauf, nachgewiesen durch CTA oder MRA. Eingeschränkt wird dies auf Patienten mit pRS 0-2 und mit NIHSS > 5 [13].

Die Leitlinie des RCP empfiehlt für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall eine Kombination aus IVT und EST (unter Verwendung von Stent-Retriever- und/oder Aspirationstechniken) in Betracht zu ziehen, wenn sie einen proximalen intrakraniellen großen Gefäßverschluss haben, der ein behinderndes neurologisches Defizit verursacht (NIHSS ≥ 6) und der Eingriff innerhalb von 5 Stunden nach bekanntem Beginn erfolgen kann (arterielle Punktion). Für Patienten mit einer Alteplase-Kontraindikation wird unter diesen Umständen die alleinige EST empfohlen [12].

Die Leitlinie der AHA formuliert eine I-A Empfehlung für Patienten mit (1) pRS 0 oder 1; (2) ursächlicher Verschluss der A. carotis interna oder M1, (3) Alter ≥ 18 Jahre, (4) NIHSS ≥ 6, ASPECTS ≥ 6 und (6) Zeitfenster bis zur Leistenpunktion unter 6 Stunden [10]. Obwohl der Nutzen ungewiss sei, kann der Einsatz einer mechanischen Thrombektomie mit Stent-Retriever bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit akutem Hirninfarkt im 6 Std. Zeitfenster (bis zur Leistenpunktion) auch bei M2- oder M3-Verschluss sinnvoll sein. Mit niedriger Evidenzstärke (IIb, C-LD) wird darauf hingewiesen, dass eine MT innerhalb eines 6 Std. Zeitfensters auch bei ursächlichem Verschluss der A. cerebri anterior, der Vertebralarterien, der A. basilaris oder der A. cerebri posterior sinnvoll sein kann. Die AHA-Leitlinie weist auch auf die Zeitabhängigkeit der endovaskulären Schlaganfalltherapie hin. In einer Auswertung der HERMES-Daten sank die Wahrscheinlichkeit besserer funktioneller Ergebnisse (mRS-Skalenverteilung) in der EST-Gruppe mit der Therapielatenz: cOR nach 3 Stunden, 2,79 (95 %CI 1,96-3,98), cOR bei 6 Stunden 1,98 (95 %CI 1,30-3,00), cOR bei 8 Stunden 1,57 (95 %CI 0,86-2,88). Bei den 390 Patienten, die eine substanzielle Reperfusion erreichten, war jede einstündige Verzögerung mit einem 16 % höheren Risikos verstärkter Behinderung (cOR 0,84; 95 %CI 0,76-0,93) und einer geringeren funktionellen Unabhängigkeit (mRS 0-2; OR 0,81; 95 %CI 0,71-0,92; absolute Risikodifferenz -5,1 %) assoziiert [263].

Die australische Leitlinie empfiehlt (strong, high QoE) bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall, der durch einen großen Gefäßverschluss in der A. carotis interna, der proximalen A. cerebri media (M1-

Segment) oder durch einen Tandemverschluss verursacht wurde eine endovaskuläre Thrombektomie, wenn der Eingriff innerhalb von sechs Stunden nach Schlaganfallbeginn begonnen werden kann [14]. Bei Patienten mit einem M2-Verschluss, kann eine endovaskuläre Thrombektomie in Abhängigkeit von den individuellen Faktoren des Patienten und einer erweiterten Bildgebung in Betracht gezogen werden.

Die kanadische Leitlinie empfiehlt, dass geeignete Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn (bis zum arteriellen Zugang) behandelt werden können, eine endovaskuläre Thrombektomie erhalten sollten (Level A) [8].

Für die Therapie im erweiterten Zeitfenster beziehen sich alle Leitlinien auf die DAWN [261] und die DEFUSE-3 [262] Studie.

Die ESO/ESMINT empfiehlt bei Erwachsenen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall bei proximalem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf, der sich innerhalb eines Zeitfensters von 6 bis 24 Stunden nach dem Zeitpunkt, zu dem der Patient zuletzt gesichert keine Schlaganfallsymptome aufwies war „last seen normal“ (LSN) und die Auswahlkriterien von DEFUSE-3 oder DAWN erfüllt, die mechanische Thrombektomie zusammen mit der besten medizinischen Behandlung zur Verbesserung des funktionellen Ergebnisses [16].

Die Leitlinie des NICE empfiehlt die möglichst frühe Thrombektomie bei Personen im 6 bis 24 Stunden Zeitfenster (last seen normal inkl. wake-up-Schlaganfälle), die einen akuten ischämischen Schlaganfall und einen durch CTA oder MRA bestätigten Verschluss in der proximalen vorderen Zirkulation haben, und wenn das Potenzial besteht, Hirngewebe zu retten (bestätigt durch Bildgebung wie CT-Perfusion oder Diffusions-MRT mit einem umschriebenen Infarktkernvolumen) [13].

Die AHA-Leitlinie differenziert zwei Zeitfenster. Für Patienten zwischen 6 und 16 Std. last seen normal mit einem Großgefäßverschluss im vorderen Kreislauf und die die anderen DAWN- oder DEFUSE 3-Kriterien erfüllen, wird eine mechanische Thrombektomie empfohlen (I-A). Für Patienten im 16-24 Std Zeitfenster mit Großgefäßverschluss und Erfüllung der DAWN-Kriterien wird die EST mit einer IIb, B-R Stärke empfohlen [10].

Die australische Leitlinie empfiehlt (strong) bei Patienten mit einem Verschluss der ACI, der proximalen ACM (M1-Segment) oder mit einem Tandemverschluss, eine endovaskuläre Thrombektomie, wenn der Eingriff innerhalb von 6-24 Stunden nach dem letzten Zeitpunkt, zu dem der Patient gesichert keine Schlaganfallsymptome hatte, begonnen werden kann und klinische und CT-Perfusions- oder MRT-Merkmale für das Vorhandensein von rettbarem Hirngewebe existieren [14].

Die kanadische Leitlinie empfiehlt bei hochselektierten Patienten mit großem Gefäßverschluss, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn (bis zum arteriellen Zugang) behandelt werden können und Patienten mit Schlaganfall, die beim Erwachen entdeckt werden, sollten eine endovaskuläre Thrombektomie erhalten [8].

#### 7.2.1.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

#### 7.2.1.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.2.1.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die in den externen Leitlinien beschriebene Evidenz und Empfehlungen reichen sehr gut für die Beantwortung dieser beiden Schlüsselfragen.

Goyal et al. (2016) [257] führten eine Meta-Analyse individueller Patientendaten durch, die die Ergebnisse von fünf Studien [250-254] zur endovaskulären Thrombektomie zusammenfasste. Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich von älteren Studien dadurch, dass sie alle CTA oder MRA verwendeten, um große Gefäßverschlüsse zu detektieren, häufig zusätzliche Korrelate für das Vorhandensein rettbarer Gewebes forderten (Kollateralen, Mismatch-Bildgebung), eine schnelle Behandlung betonten und modernere Neurothrombektomie-Werkzeuge mit höheren Rekanalisationsraten und weniger Komplikationen einsetzten. Der primäre Endpunkt war eine Shift-Analyse der mRS nach 90 Tagen. Es zeigte sich, dass die Intervention die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des funktionellen Ergebnisses signifikant erhöht (cOR 2,49; 95 %CI 1,76 bis 3,53). Die Anzahl der Patienten (NNT), die behandelt werden mussten, um eine Reduzierung ihres mRS-Scores um mindestens einen Punkt zu erreichen, betrug 2,6. Der dichotome Endpunkt (mRS 0-2 vs. 3-6) zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg der funktionellen Unabhängigkeit (adjOR 2,71; 95 %CI 2,07 bis 3,55). Es gab keine signifikanten Effekte auf die 90-Tage-Letalität oder das sICH Risiko.

Für die ESO/ESMINT-Leitlinie wurde eine eigene Meta-Analyse durchgeführt, die 9 Studien einschloss [16]. Das Ergebnis unterscheidet sich nur wenig von der zuvor beschriebenen Arbeit. Für den Endpunkt „funktionelle Unabhängigkeit“ (mRS 0-2 an Tag 90) fand sich ein Vorteil zugunsten der EST im Vergleich zur optimalen konservativen Behandlung, was in der überwiegenden Zahl der Patienten eine IVT einschloss, mit einer OR von 2,03 (95 %CI 1,68-2,46;  $p < ,0001$ ;  $I^2=0\%$ ; siehe Abbildung 4).

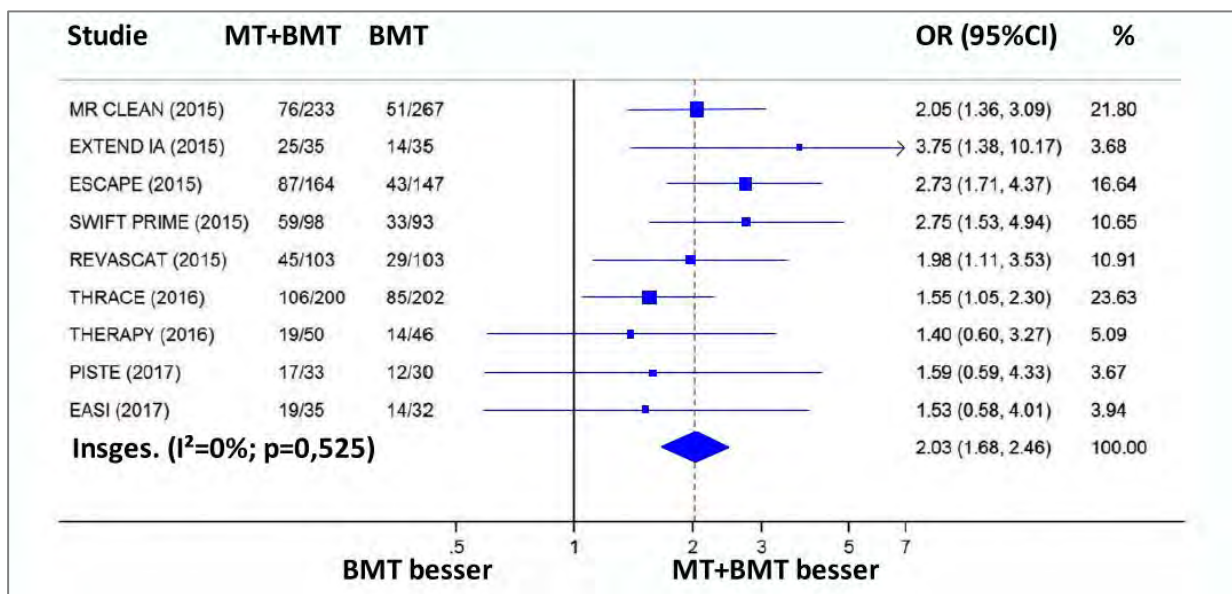


Abbildung 4: Meta-Analyse von neun Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie von Patienten mit Verschlüssen der vorderen Zirkulation. Endpunkt mRS 0-2 vs. 3-6, modifiziert nach [16]

Eine Subgruppenanalyse der HERMES-Kollaboration von Patienten mit einem M2-Verschuss (8 %) ergab eine adjustierte OR für ein besseres funktionelles Ergebnis von 1,68 (95 %CI 0,90-3,14). Kein Patient mit M2-Verschuss erlitt nach MT eine sICH. In einer anderen Arbeit fand sich kein Hinweis auf eine Heterogenität des Behandlungseffekts in Abhängigkeit von der Verschlusslokalisation ( $p_{\text{interaction}}=0,32$ ) [264]. Aufgrund dieser Daten halten wir mit gewissen Einschränkungen, die sich in der Reduktion der Empfehlungsstärke niederschlagen, die Ausweitung der Empfehlung zur EST auch weiter distal gelegener Verschlüsse, speziell bei relevanten klinischen Syndromen für gerechtfertigt.

Eine andere Auswertung der HERMES-Daten zeigte, dass das aus der systemischen Thrombolyse gut bekannte „time is brain“ Konzept auch bei der EST gilt [263]. Pro Stunde Therapieverzögerung gab es eine um 19 % relativ und 5 % absolut verringerte Chance auf funktionelle Unabhängigkeit, wenn der



Verschluss erfolgreich (TICI 2b-3) rekanalisiert worden war. Daher sollte auch die endovaskuläre Schlaganfalltherapie unabhängig vom Vorstellungszeitpunkt so rasch wie möglich erfolgen.

Zwei RCTs zur endovaskulären Schlaganfalltherapie schlossen hochselektierte Patienten von 6 bis 16 Std. (DEFUSE-3 [262]; n=182) bzw. 24 Std (DAWN [261]; n=206) nach Symptombeginn bzw. dem letzten Zeitpunkt, an dem sich der Patient noch gesichert im Vorzustand befand, ein. Die Einschlusskriterien der beiden Studien unterschieden sich deutlich. DAWN verwendete eine Stratifizierung nach Alter und NIHSS, die zu unterschiedlichen maximalen Infarktkern-Cut-off-Volumina führte, die von der Bildgebungssoftware automatisch gemessen wurden (> 80 Jahre, Infarktkern bis zu 20 ml; < 80 Jahre und NIHSS 10-19, Infarktkern bis zu 30 ml; < 80 Jahre und NIHSS  $\geq$  20, Infarktkern  $\leq$  51 ml). DEFUSE-3 erlaubte ein größeres Infarktkernvolumen (bis zu 70 ml), erforderte aber ein mittels Perfusions-CT oder MRT gemessenes Mismatch von mehr als 1,8 (Penumbra zu Kern Ratio) und ein Penumbra-Volumen  $\geq$  15 ml. Diese Volumina wurden automatisiert mittels der RAPID-Software bestimmt. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten hatte ein unklares Zeitfenster: 88 % in DAWN und 64 % in DEFUSE-3. Es ist demnach möglich, dass sich viele dieser Patienten tatsächlich in einem deutlich kürzeren Zeitfenster seit Schlaganfallbeginn befanden. Die DAWN-Studie zeigte einen überzeugenden Therapieeffekt hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (mRS-Score 0-2, 49 % vs. 13 %; adjustierte Differenz 33 %; 95 %CI 21-44; Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit > 0,999) [261]. Auch die DEFUSE-3-Studie ergab einen deutlichen Vorteil im funktionellen Ergebnis nach 90 Tagen in der behandelten Gruppe (mRS-Score 0-2; 44,6 % vs. 16,7 %; RR 2,67; 95 %CI 1,60-4,48; p < ,0001) [262].

Obwohl zukünftige RCTs zeigen könnten, dass auch andere Eignungskriterien zur Auswahl von Patienten geeignet sein könnten, die im verlängerten Zeitfenster von einer mechanischen Thrombektomie profitieren, sollten zum jetzigen Zeitpunkt zumindest das Prinzip von DAWN oder DEFUSE 3 in der klinischen Praxis befolgt werden. Dies bedeutet, dass vor Einleitung einer EST im verlängerten oder unklaren Zeitfenster nachgewiesen sein sollte, dass der Infarktkern noch nicht zu ausgedehnt und ausreichend rettbares Risikogewebe vorliegt (Konsens 100 %). Im Vordergrund stehen dabei gerade bei unklarem Symptombeginn die individuellen morphologischen Gegebenheiten und nicht die Zeitangaben (Konsens 100 %).

### 7.2.2. Bridging-Therapie

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.3:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt und einem proximalen Gefäßverschluss bei denen sowohl eine systemische Thrombolyse als auch eine interventionelle Thrombektomie möglich und empfohlen ist, eine kombinierte Therapie mit systemischer Thrombolyse und interventioneller Thrombektomie im Vergleich zu einer alleinigen interventionellen Thrombektomie zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

Diese Schlüsselfrage wurde im Rahmen des Amendments Okt. 2022 neu bearbeitet. Dabei wurden die Empfehlungen (Kapitel 7.2.2.1) modifiziert bzw. ergänzt, und die Abschnitte 7.2.2.2 und 7.2.2.5 neu formuliert.

### 7.2.2.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	<b>Mod22:</b> Patienten, die im 4,5 Std Zeitfenster für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie in Betracht kommen und keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolysetherapie haben, sollen diese so früh wie möglich erhalten	↑↑	1	[10, 257, 265]
<b>B</b>	<b>Neu22:</b> Patienten, die mit Schlaganfallsymptomen erwachen (wake-up-stroke) und innerhalb von 4,5 Std. nach Symptomwahrnehmung behandelt werden können, sollten so früh wie möglich eine systemische Thrombolysetherapie erhalten, wenn die Indikation zur systemischen Thrombolyse durch ein DWI-FLAIR-Mismatch oder ein Core/Perfusions-Mismatch <sup>6</sup> unterstützt wird und außer dem Zeitfenster keine Kontraindikation besteht	↑	2	[265]
<b>C</b>	<b>Neu22:</b> Im erweiterten Zeitfenster (sicher 4,5 bis 9 Std.) ist der Wert der Kombinationstherapie bei Patienten mit Großgefäßverschluss wesentlich weniger klar als für das 4,5 Stunden Zeitfenster. Die Datenlage ist zu spärlich für eine evidenzbasierte Aussage. Eine alleinige endovaskuläre Schlaganfalltherapie ohne vorherige systemische Thrombolysetherapie erscheint vertretbar, wenn sie unmittelbar möglich ist		EK	[265]
<b>D</b>	<b>Neu22:</b> Für Patienten, die später als 9 Std. nach Symptomwahrnehmung für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie in Betracht kommen, liegen kaum belastbare Daten zur Kombinationstherapie vor. Eine Thrombolyse vor endovaskulärer Schlaganfalltherapie in diesem Zeitfenster wird daher nicht empfohlen	↔	2	[265]
<b>Statement (Mod22):</b> Bei einer rekanalisierenden Kombinationstherapie ist durch hausinterne SOPs sicherzustellen, dass die Therapien sich gegenseitig nicht verzögern				

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 7.2.2.2. Leitliniensynopse

Im Februar 2022 veröffentlichte die European Stroke Organisation gemeinsam mit der European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy eine methodisch hochwertige Leitlinie zur Indikation einer IVT vor endovaskulärer Schlaganfalltherapie bei Patienten mit akutem Schlaganfall in der vorderen Zirkulation [265]. Diese Leitlinie differenzierte explizit zwischen Patienten mit direkter Vorstellung im Thrombektomiezentrum („Mothership“) und Patienten mit primärer Vorstellung in einer Nicht-Thrombektomie-fähigen Abteilung und sekundärer Verlegung („Drip and ship“). Die der Leitlinie zugrundeliegende erfolgte Metaanalyse auf Studien-Level umfasst sechs Studien (DIRECT-MT [266], DEVT [267], SKIP [268], MR CLEAN NoIV [269], SWIFT-DIRECT [270], DIRECT SAFE [271]) mit 2.332

<sup>6</sup> Core/Perfusions-mismatch: Infarktkern Volumen <70ml (definiert als rCBF <30% (CT-Perfusion) oder ADC < 620µm<sup>2</sup>/s (Diffusions-MRT)) und kritisch minderperfundiertes Volumen (definiert als Tmax > 6 Sek im Perfusions-CT oder Perfusions-MRT) > 10ml und Verhältnis zum Infarktkern > 1,2

Patienten (eine Übersicht dieser Studien ist in den Tabellen 1 und 2 der Publikation [265] zu finden). Alle Studien verwendeten Alteplase zur IVT, die SKIP-Studie mit 0,6mg/kg als Dosis, alle anderen die üblichen 0,9mg/kg. Bis auf MR CLEAN NoIV wollten diese Studien alle die Nicht-Unterlegenheit der alleinigen endovaskulären Therapie nachweisen, weswegen auch die ESO-Metaanalyse so erfolgte. Per Expertenkonsens hatte die Leitliniengruppe a priori eine Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 1,3% festgelegt. Die Metaanalyse ergab für den Endpunkt „gutes Outcome (mRS 0-2) nach 3 Monaten“ eine OR von 0,93 (95%CI 0,79-1,10), die Risikodifferenz betrug -1,9% (95%CI -5,9% bis 2,1%), so dass die Nicht-Unterlegenheit nicht bestätigt werden konnte. Auch für die meisten anderen Endpunkt gab es einen Trend zugunsten der Kombinationstherapie (mRS Shift OR 0,92; 95%CI 0,80 bis 1,07; exzellentes Outcome (mRS 0-1) OR 0,99; 95%CI 0,82-1,18; Letalität OR 0,84; 95%CI 0,74-1,19). Für den Endpunkt erfolgreiche Reperfusion (TICI2b-3) war der Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie statistisch signifikant (OR 0,72; 95%CI 0,57-0,92). Einzig der Endpunkt „symptomatische ICB“ ergab einen Trend zuungunsten der Kombinationstherapie (OR 1,30; 95%CI 0,88-1,92). Für keine dieser Endpunktanalysen fanden sich Inhomogenitäten zwischen den Studien ( $I^2$  jeweils 0%). Die ESO/ESMINT Leitliniengruppe bewerte die Qualität der Evidenz als moderat und empfiehlt mit hoher Stärke, dass bei Patienten, die wegen eines akuten ischämischen Schlaganfalls (sicher innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn) mit einem Verschluss eines großen Gefäßes im vorderen Kreislauf direkt in ein Thrombektomie-Zentrum eingeliefert werden und die für beide Behandlungen in Frage kommen, die IVT plus MT gegenüber der MT allein. Beide Behandlungen sollten so früh wie möglich nach der Ankunft im Krankenhaus durchgeführt werden. Die MT sollte die IVT nicht verhindern und die IVT sollte die MT nicht verzögern. Daraus folgt für uns auch eindeutig, dass Pat. nicht zu einer Kombinationstherapie verlegt werden sollten, wenn in einem Haus zwar eine MT möglich ist, aus logistischen Gründen aber zuvor keine IVT erfolgen kann.

Für die Fragestellung, wie mit Patienten verfahren werden soll, die wegen eines akuten ischämischen Schlaganfalls im 4,5 Stunden Zeitfenster mit einem Verschluss eines großen Gefäßes im vorderen Kreislauf primär in ein Nicht-Thrombektomiezentrum eingewiesen werden, wurde keine randomisierte kontrollierte Studie gefunden. Somit war keine evidenzbasierte Empfehlung möglich (Qualität der Evidenz gering). Als Expertenkonsens empfiehlt die ESO-Leitliniengruppe aber mit hoher Stärke bei diesen Patienten, wenn sie für beide Behandlungen in Frage kommen, eine IVT mit anschließender rascher Verlegung in ein Thrombektomie-Zentrum. Die IVT sollte die Verlegung in das Thrombektomie-Zentrum nicht verzögern.

Für ausgewählte Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Erwachen mit Schlaganfallsymptomen aufgrund eines großen Gefäßverschlusses im vorderen Kreislauf eingewiesen werden, wird – mit Bezug auf die ESO-Thrombolyse-Leitlinie [272] - als Expertenkonsens eine IVT plus MT gegenüber einer alleinigen MT empfohlen. Zu den Kriterien für die Eignung einer systemischen Thrombolyse gehören entweder ein DWI-FLAIR-Mismatch oder ein Mismatch zwischen Infarktkern und Penumbra. Die Empfehlung bezieht sich sowohl auf Patienten, die primär in ein Thrombektomiezentrum wie auch in ein Nicht-Thrombektomiezentrum eingewiesen werden. Für den Vergleich der Kombinationstherapie mit einer alleinigen MT in diesem Patientenkollektiv (<4,5 Stunden nach Erwachen) fanden sich keine randomisierten Studien. Trotzdem wurde eine Empfehlung für ein kombiniertes Vorgehen ausgesprochen, auch wenn die Evidenzgrundlage formal schwach ist, mutmaßlich aufgrund der pathophysiologischen Analogie zur Situation im 4,5 Stundenzeitfenster.

Da für diese Leitlinie alle rezenten Studien zu diesem Thema berücksichtigt werden konnten, sah die Leitliniengruppe keinen Grund eine eigene systematische Literatursuche und -bewertung vorzunehmen.

Die Leitlinie des RCP empfiehlt, dass Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall für eine Kombination aus IST und EST (unter Verwendung von Stent-Retriever- und/oder Aspirationstechniken) in Betracht gezogen werden sollten, wenn sie einen proximalen intrakraniellen Gefäßverschluss haben, der ein behinderndes neurologisches Defizit verursacht (NIHSS  $\geq$  6) und der Eingriff innerhalb von 5 Stunden nach bekanntem Beginn erfolgen kann (arterielle Punktion) [12].

Die AHA-Leitlinie empfiehlt mit maximaler Stärke (I-A), dass Patienten, die für IV-Altéplase in Frage kommen, diese erhalten sollten, auch wenn eine mechanische Thrombektomie in Betracht gezogen wird [10].

Die australische Leitlinie empfiehlt, dass in Frage kommende Schlaganfallpatienten eine intravenöse Thrombolyse erhalten sollten und gleichzeitig eine endovaskuläre Thrombektomie veranlasst werden sollte, wobei keine der beiden Behandlungen die andere verzögern darf (strong, high QoE) [14].

Die kanadische Leitlinie formuliert, dass Patienten, die sowohl für eine IVT als auch für eine EST in Frage kommen, ebenfalls mit intravenöser Altéplase behandelt werden sollten, die eingeleitet werden kann, während gleichzeitig die Thrombektomie vorbereitet wird (LoE A) [8].

#### 7.2.2.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

#### 7.2.2.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.2.2.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Leitlinien-Empfehlungen zur endovaskulären Schlaganfalltherapie im erweiterten Zeitfenster von > 6 Std. nach last seen well basieren auf den Studien DAWN [273] und DEFUSE 3 [274], obwohl dort jeweils überwiegend Patienten (76,5%) mit letztlich unklarem Zeitfenster eingeschlossen wurden. In beide Studien wurden auch einige (insges. 15) Patienten mit einer Kombinationstherapie eingeschlossen, die IVT sollte aber im 4,5 Std. Zeitfenster erfolgt sein. Den Vorteil einer IVT bei ausgewählten Patienten auch im erweiterten Zeitfenster konnten mehrere Studien EXTEND [207], ECASS4 [206], EPITHET [205], und THAWS [210]) zeigen. Diese Studien wurden noch vor dem Nachweis des erheblichen Behandlungseffektes der MT im erweiterten Zeitfenster konzipiert. In diese Studien wurden zwar auch Patienten mit Großgefäßverschluss eingeschlossen (zwischen 20 und 70%), eine MT war aber Ausschlussgrund bzw. nicht vorgesehen. Insofern gibt es keine ausreichenden Daten aus RCTs zum Vergleich der beiden möglichen Vorgehensweisen (IVT + MT vs. alleinige MT) im erweiterten Zeitfenster. Die Autoren der ESO-Leitlinie zur Thrombolyse [272] konnten für Patienten, die mit einem Hirninfarkt von 4,5-9 Stunden Dauer (bekannter Symptombeginn) direkt in ein Thrombektomie-Zentrum eingewiesen werden und die für eine MT in Frage kommen, keinen Konsens darüber erzielen, ob eine IVT vor der MT erfolgen sollte. Wenn solche Patienten in ein Zentrum ohne Thrombektomie-Möglichkeit eingewiesen werden, empfehlen 6 von 9 Mitgliedern der ESO-Leitliniengruppe eine IVT vor der MT. Für das Zeitfenster jenseits von 9 Stunden liegt keine studienbasierte Evidenz vor (wie beschrieben sollten die IVT-Patienten in DAWN und DEFUSE in dem zugelassen 4,5 Std Zeitfenster mit Altéplase behandelt worden sein). Wir empfehlen daher in diesem Zeitfenster nicht die Durchführung einer IVT vor einer endovaskulären Schlaganfalltherapie.

Aufgrund der hohen methodischen Qualität der ESO-Leitlinien sehen wir keinen Grund, wesentlich von den darin formulierten Empfehlungen abzuweichen. Die Einschränkung auf die vordere Zirkulation – die durch die Aufgabenstellung der ESO-Leitlinie bedingt war – teilen wir wegen neuerer Studiendaten jedoch nicht und beziehen unsere Empfehlung ausdrücklich auch auf Patienten mit Basilarisverschluss. Außerdem geben wir die Beschränkung auf Alteplase als Thrombolytikum – die in der 2021er Version der S2e-Leitlinie noch formuliert war – auf und kommen somit zu den oben formulierten Empfehlungen. Am wenigsten datenbasiert ist die Kombination von IVT und MT bei Patienten mit einer klaren Symptombdauer von mehr als 4,5 Stunden, diese Therapie entspricht eher einem individuellen Therapieversuch. In dieser Situation erachten wir eine alleinige MT vertretbar, wenn diese unmittelbar erfolgen kann.

### 7.2.3. Endovaskuläre Schlaganfalltherapie, Altersabhängigkeit

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.4:** Führt bei Patienten > 80 Jahren mit Hirninfarkt und einem proximalen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation und den in Fragen 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen Situationen eine interventionelle Thrombektomie zusätzlich zur bestmöglichen medizinischen Therapie im Vergleich zu einer bestmöglichen medizinischen Therapie allein zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

#### 7.2.3.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Patienten im Alter von > 80 Jahren mit einem akuten ischämischen Schlaganfall durch den Verschluss eines großen Gefäßes sollen im 6 Stunden Zeitfenster mit einer mechanischen Thrombektomie plus bestmöglicher medizinischer Behandlung, einschließlich intravenöser Thrombolyse, wann immer indiziert, behandelt werden.	↑↑	1	[16, 257, 275]
<b>B</b>	Patienten im Alter von > 80 Jahren mit einem akuten ischämischen Schlaganfall durch den Verschluss eines großen Gefäßes zwischen 6 und 24 Stunden nach dem letzten bekannten Normalzustand sollten mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt werden, wenn sie die Einschlusskriterien der DEFUSE-3 <sup>7</sup> oder DAWN <sup>8</sup> Studien erfüllen.	↑	2	[16]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 7.2.3.2. Leitliniensynopse

Die Leitlinie der ESO/ESMINT [16] empfiehlt, dass Patienten im Alter von ≥ 80 Jahren mit einem akuten ischämischen Schlaganfall im Zusammenhang mit einem Verschluss eines großen Gefäßes innerhalb von 6 Std. nach Symptombeginn mit einer mechanischen Thrombektomie plus bestmöglicher medizinischer Behandlung, einschließlich intravenöser Thrombolyse, wann immer indiziert, behandelt werden sollten. Die Anwendung einer oberen Altersgrenze für die mechanische Thrombektomie wird als nicht gerechtfertigt angesehen, weswegen in diesem Zeitfenster kein Unterschied zu jüngeren

<sup>7</sup> 6-16 Stunden Zeitfenster: Alter ≤ 90 Jahre, NIHSS ≥ 6, Infarkt-Volumen < 70 ml, Penumbra-Volumen > 15 ml und Penumbra-Infarktkern-Verhältnis > 1,8

<sup>8</sup> 6–24 Stunden Zeitfenster: Alter ≥ 80 Jahre, Infarkt-Volumen ≤ 20 ml, NIHSS ≥ 10

Patienten gemacht wird. Diese Leitlinie schlägt auch vor, dass Patienten im Alter  $\geq 80$  Jahre mit einem akuten ischämischen Schlaganfall im Zusammenhang mit dem Verschluss eines großen Gefäßes zwischen 6 und 24 Std. (last seen normal) mit mechanischer Thrombektomie plus bester medizinischer Behandlung behandelt werden sollten, wenn sie die Zulassungskriterien der DEFUSE-3 oder DAWN Studien erfüllen.

Auch die AHA macht in ihrer Level I-A Empfehlung keinen Unterschied in Abhängigkeit des Alters erwachsener Patienten [10].

#### 7.2.3.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

#### 7.2.3.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.2.3.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Insbesondere die ausführliche Analyse der ESO/ESMINT Leitlinie erlaubt die hinreichende Beantwortung dieser Schlüsselfrage ohne weitere systematische Literaturrecherche.

Patienten  $\geq 80$  Jahren konnten in sieben RCTs zur EST eingeschlossen werden, jedoch mit einer oberen Altersgrenze von 85 Jahren für REVASCAT [253] und THERAPY [258]. In der HERMES-Auswertung der individuellen Patienten-Daten von fünf RCTs waren 15,5 % (n=198)  $\geq 80$  Jahre. Für diese Patienten wurde ein klarer Nutzen der MT beobachtet, mit einer adjustierten OR für ein besseres funktionelles Ergebnis von 3,68 (95 %CI 1,95-6,92) und einer RR für funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2) von 2,09 (95 %CI 1,03-4,25). Hinweise auf eine Altersabhängigkeit des Therapieeffekts gab es nicht [257]. Auch die Meta-Analyse von 5 RCTs von Bush et al. zeigte einen günstigen Effekt der MT gegenüber der Standardbehandlung für verschiedene Altersuntergruppen (< 70 Jahre: OR 2,41; 95 %CI 1,51-3,84; vs.  $\geq 70$  Jahre: OR 2,26; 95 %CI 1,20-4,26) ohne Hinweis auf Heterogenität des Effekts [276].

Ungefähr ein Viertel der Patienten in DAWN (n=54) und DEFUSE-3 (n=46) war mindestens 80 Jahre alt. In DAWN gab es keinen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von MT bei Patienten  $\geq 80$  Jahre, allerdings waren die Einschlusskriterien für ältere Patienten strenger (Infarktvolume  $< 21$  ml und pRS 0-1). In dieser Gruppe betrug die OR für mRS 0-2 mit MT 13,2 (95 %CI 1,51-114,8) [261]. In DEFUSE-3 bestand eine Alters-Obergrenze von 90 Jahre und es wurde ein pRS von 0-2 gefordert. Patienten  $\geq 80$  Jahren, die mit MT behandelt wurden, hatten eine OR von 2,86 (95 %CI 0,72-11,37) für funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2) [262].

Da somit nur für 100 Patienten mit einem Alter über 80 Jahre Hinweise auf die Effektivität und die Sicherheit der EST im verlängerten Zeitfenster aus RCTs vorliegen, stufen wir die Empfehlungsstärke etwas herunter. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten über 90 Jahren in allen EST-Studien sehr gering war, und somit der Nutzen der EST gegenüber der Standardbehandlung in dieser Altersgruppe nicht eindeutig belegt ist.

#### 7.2.4. Endovaskuläre Schlaganfalltherapie, technische Aspekte

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.5:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt und proximalem Gefäßverschluss eine vollständige Reperfusion (TICI 3) im Vergleich zu einer inkompletten Reperfusion zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.6:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt, die mit einer interventionellen Thrombektomie behandelt werden eine Behandlung in „conscious sedation“ im Vergleich zu einer Behandlung in Vollnarkose zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.7:** Führt bei Patienten mit Hirninfarkt, die mit einer interventionellen Thrombektomie behandelt werden, eine Senkung des Blutdrucks unter einen bestimmten Schwellenwert im Vergleich zur Nichtanwendung eines Schwellenwertes zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

#### 7.2.4.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei der endovaskulären Schlaganfalltherapie soll eine vollständige Reperfusion (TICI 3) angestrebt werden, wenn dies mit ausreichender Sicherheit möglich ist.	↑↑	2	[10, 16]
<b>B</b>	Die Auswahl der Sedierungsmodalität für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie sollte anhand des Zustands des Patienten und der lokalen Gegebenheiten erfolgen. Zeitverzögerungen sind zu vermeiden. Ein spezialisiertes Team von Neuro-Anästhesisten oder Neuro-Intensivmedizinern sollte, wenn immer möglich, den Patienten während des Eingriffs betreuen (Konsens 100 %).		EK	[16, 277]
<b>C</b>	Der Blutdruck während und in den ersten 24 Stunden nach einer endovaskulären Schlaganfalltherapie sollte ≤ 180/105 mmHg betragen.	↑	2	[10, 16]
<b>D</b>	Es kann sinnvoll sein den Blutdruck nach einer Rekanalisationstherapie auf niedrigere Werte (z.B. systolisch zwischen 120 und 160 mmHg) einzustellen, insbesondere wenn eine vollständige Reperfusion erreicht werden konnte. Dabei sollten patientenspezifische Faktoren (z.B. präexistenter arterieller Hypertonus) sowie behandlungsspezifische Faktoren (z.B. Verschlusslokalisierung, Kollateralsituation, Infarktgröße) berücksichtigt werden.	↔	3	[16, 278, 279]
<b>Statement:</b> Einen für alle Patienten geltenden, einheitlichen Zielblutdruck gibt es nicht. Auch kann kein antihypertensives Medikament besonders bevorzugt empfohlen werden (Konsens 100 %).				
<b>E</b>	Starke Blutdruckschwankungen während einer endovaskulären Schlaganfalltherapie sollen vermieden werden.	↑↑	2	[16, 280]
<b>Statement:</b> Sowohl die optimale Sedierungsmodalität als auch Ziel und Art des Blutdruckmanagements sollten in randomisierten multizentrischen Studien untersucht werden (Konsens 100 %).				

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 7.2.4.2. Leitliniensynopse

Zum Ziel der Reperfusion/Rekanalisation empfiehlt die ESO/ESMINT [16] einen mTICI-Grad 3 anzustreben, wenn dies mit ausreichender Sicherheit erreichbar ist (QoE low, SoR strong). Die AHA [10] empfiehlt, eine mTICI 2b-3 Reperfusion anzustreben (I-A). Die anderen Leitlinien nehmen dazu keine Stellung.

Zur Anästhesiemodalität sieht sich die Autorengruppe der ESO/ESMINT Leitlinie nicht in der Lage eine Empfehlung abzugeben, da es widersprüchliche Resultate von drei kleinen monozentrischen randomi-

sierten Studien und den großen Registerdaten gibt. Die AHA-Leitlinie hält es für sinnvoll, eine Anästhesietechnik für die EST auf Grundlage einer individuellen Bewertung der Risikofaktoren des Patienten, der technischen Durchführung des Verfahrens und anderer klinischer Merkmale auszuwählen. Die kanadische Leitlinie bevorzugt eine prozedurale Sedierung unter Vermeidung einer Intubationsnarkose [8].

Zum Blutdruckmanagement empfiehlt die Leitlinie der ESO/ESMINT, den Blutdruck während und in den 24 Stunden nach einer endovaskulären Schlaganfalltherapie auf unter 180/105 mmHg zu senken (QoE very low, SoR weak). Mit hoher Empfehlungsstärke wird empfohlen, rasche Blutdruckabfälle zu vermeiden (QoE very low; SoR strong). Die AHA-Leitlinie empfiehlt mit einer IIa, B-NR Stärke die gleiche Obergrenze von 180/105 für den Blutdruck während und in den ersten 24 Std. nach einer EST.

#### 7.2.4.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Zur Frage des Blutdruckmanagements erfolgte eine systematische Suche nach weiterer Evidenz, da die externen Leitlinien dazu nach unserer Auffassung keine hinreichenden Informationen enthalten (siehe Leitlinienreport, Kapitel 8.2.3). Bei dieser Suche wurden drei systematische Reviews und Meta-Analysen aus dem letzten Jahrzehnt gefunden [278-280].

Die Meta-Analyse von Maier et al. aus 2019 schloss 9 Studien mit insgesamt 1.037 Patienten ein [279]. Die Heterogenität der Studienergebnisse in Bezug auf die Art der Blutdrucküberwachung und die untersuchten Parameter verhinderte eine konsistente Meta-Analyse. Der mittlere arterielle Druck (MAP) war der am häufigsten berichtete Parameter zur Beschreibung der Blutdruckvariabilität während der MT, und der systolische Blutdruck (SBP) wurde am häufigsten zur Beschreibung der periprozeduralen Blutdruckziele verwendet. Fünf Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen 3 Arten von Blutdruckabfällen als Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Ergebnis nach 3 Monaten: > 40 % Abfall des MAP (OR 2,8; 95 %CI 1,09-7,19; p=0,032), niedrigster MAP vor der Rekanalisation (pro 10 mmHg Abfall < 100 mmHg; OR 1,28; 95 %CI 1,01-1,62; p=0,04) und MAP-Abfall > 10 % (OR 4,38; 95 %CI 1,53-12,6). Vier Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem Blutdruck während der MT und dem funktionellen Ergebnis, darunter 3 Studien mit strengen periprozeduralen systolischen Blutdruckzielen (im Bereich von 140-180 mmHg). Drei dieser Studien hatten strenge periprozedurale Blutdruck-Ziele (SBP 140-160 mmHg, SBP  $\geq$  140 mmHg, MAP  $\geq$  70 mmHg). Die Autoren schlossen aus diesen Beobachtungen, dass Blutdruckabfälle während der EST mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis assoziiert wären und wohl am ehesten durch MAP-Absenkungen bedingt sind, wobei MAP-Werte < 70 bis 80 mmHg oder MAP-Absenkungen zwischen 10 % und 40 % prädiktiv für ein schlechtes Ergebnis waren. Eine strenge Kontrolle des periprozeduralen Blutdrucks mit Zielen für den SBP zwischen 140 und 180 mmHg scheint das funktionelle Ergebnis nicht zu beeinflussen. Die Autoren drückten ihre Überzeugung aus, dass das periprozedurale Blutdruckmanagement bei einer EST eher auf die klinische Vorgeschichte des Patienten (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus und andere Vorerkrankungen) und die Schlaganfallcharakteristika (Ort des Verschlusses, Kollateralstatus, ASPECTS) zugeschnitten und angepasst werden sollten, anstatt eine einheitliche Blutdruckvorgabe für alle Patienten auszusprechen.

In eine Meta-Analyse aus 2020 bezog die gleiche Autorengruppe fünf Studien mit 3.926 Patienten ein [278]. Der systolische Blutdruck (SBP) war der am häufigsten verwendete Parameter zur Beschreibung des Blutdrucks. Eine BP-Variabilität (Standardabweichung, sukzessive Variabilität) nach EST war mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis assoziiert, insbesondere in Studien ohne spezifische BP-Ziele nach erfolgreicher EST. Niedrigere BP-Werte nach erfolgreicher EST waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer sICH assoziiert. Vier Studien untersuchten den Einfluss des Blutdrucks nach EST nur bei rekanalisierten Patienten. In einer Studie mit 1.361 Patienten war die Senkung des SBP invers assoziiert mit einem schlechteren klinischen Ergebnis bei TICI 3-Patienten, aber nicht bei TICI



2B-Patienten, was auf den potenziellen Wert des BP-Managements in Abhängigkeit vom Reperfusion-grad hinweist [281].

Die dritte Meta-Analyse beschäftigte sich mit dem Einfluss der Variabilität des systolischen Blutdrucks (SBPV) nach EST auf das klinische Outcome [280]. Fünf Studien mit 2.198 Patienten konnten ausgewertet werden. Eine erhöhte SBPV früh nach einer EST war signifikant mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis assoziiert (OR 1,42; 95 %CI 1,02-1,99;  $I^2 = 82,4 \%$ ), wohingegen keine signifikante Assoziation zwischen der SBPV und dem Risiko einer sICH detektiert wurde (RR 2,40; 95 %CI 0,71-8,03;  $I^2 = 78,2 \%$ ).

#### 7.2.4.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.2.4.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Frage nach dem Ausmaß der **Reperfusion** kann mit Hilfe der externen Leitlinien ausreichend beantwortet werden. In den meisten Studien wird die Reperfusion anhand der modifizierten TICI-Skala bewertet. Vor einigen Jahren wurde der erweiterte TICI Score (eTICI, siehe Tabelle 7) beschrieben, in dem als Zwischenstufe 2c „fast vollständige Re-Perfusion“ eingefügt wurde.

Tabelle 7: Beschreibung der erweiterten Thrombolysis in Cerebral Infarction (eTICI) Skala (nach [282]) und entsprechende Häufigkeiten des Auftretens in der HERMES-Gruppe (nach [283])

SCORE	BESCHREIBUNG	RATE
<b>0</b>	Keine Perfusion oder anterograde Fluss distal der Okklusionsstelle	8,2 %
<b>1</b>	Penetration, aber keine Perfusion. Kontrastmittelpenetration besteht distal der Obstruktion, aber mit minimaler Füllung des normalen Gebiets	2,6 %
<b>2a</b>	Geringe Perfusion mit Füllung distaler Äste von weniger als 50 % des dargestellten Territoriums	13,7 %
<b>2b</b>	Substanzielle Perfusion mit Füllung der distalen Äste von wenigstens 50 % des dargestellten Territoriums	14,1 %
<b>2c</b>	Nahezu vollständige Perfusion mit Ausnahme eines langsamen Flusses in einigen wenigen distalen kortikalen Gefäßen oder Vorhandensein von kleinen distalen kortikalen Embolien	22,8 %
<b>3</b>	Vollständige Perfusion mit normaler Füllung aller distalen Äste	8,6 %

Ein systematischer Review mit Meta-Analyse schloss 14 Studien mit 2.379 erfolgreich rekanalisierten Patienten ein [284]. Elf der 14 Studien waren retrospektive Beobachtungsstudien, außerdem gingen auch Daten der HERMES-Gruppe mit ein. TICI-3 wurde bei 1.131 und eTICI-2b wurde bei 1.248 Patienten erreicht. Eine subtotale Reperfusion (eTICI-2c) wurde nur in drei Studien beurteilt und bei 241 Patienten erreicht und daher nicht getrennt analysiert, sondern mit TICI 3 gepoolt. In der Meta-Analyse war eine TICI-3 Reperfusion in allen untersuchten Endpunkten überlegen (mRS 0-2: OR 1,74; 95 %CI 1,44-2,10; mRS 0-1: OR 2,01; 95 %CI 1,60-2,52; Letalität: OR 0,59; 95 %CI 0,37-0,92; sICH: OR 0,42; 95 %CI 0,25-0,71). Wegen des retrospektiven Designs der meisten in die Meta-Analyse von Kaesmacher et al. integrierten Studien, wird das Evidenzniveau auf 2 und die Empfehlungsstärke auf „↑“ eingeordnet. Neuere Untersuchungen zu diesem Thema sollte zum einen die Reperfusionstufe eTICI-2c getrennt auswerten und zum anderen auf eine einheitliche Definition der TICI-Skala achten.

Die **Sedierungsmodalität** wird vor allem in der ESO/ESMINT Leitlinie ausführlich diskutiert. Drei relativ kleine randomisierte Studien zur Wachsedierung (conscious sedation, CS) im Vergleich zur Allgemeinanästhesie (GA) bei Patienten, die eine MT bei akutem Schlaganfall erhalten hatten, werden beschrieben: SIESTA [285], AnSTROKE [286] und GOLIATH [287]. Die drei Studien rekrutierten insgesamt 368 Patienten (CS 195; GA 183). Es konnte aus methodischen Gründen keine Verblindung der Patienten oder des Personals für den Behandlungsarm geben. Der Endpunkt (mRS nach 90 Tagen) wurde jedoch verblindet erhoben (PROBE-Design). Die ESO/ESMINT-Leitliniengruppe führte eine Meta-Analyse durch (siehe Abbildung 5), die – zumindest bei Berechnung der Odds-Ratio - einen Vorteil zugunsten der GA ergab (mRS 0-2; OR 0,55; 95 %CI 0,34-0,89; p=0,01; I<sup>2</sup>=15 %).

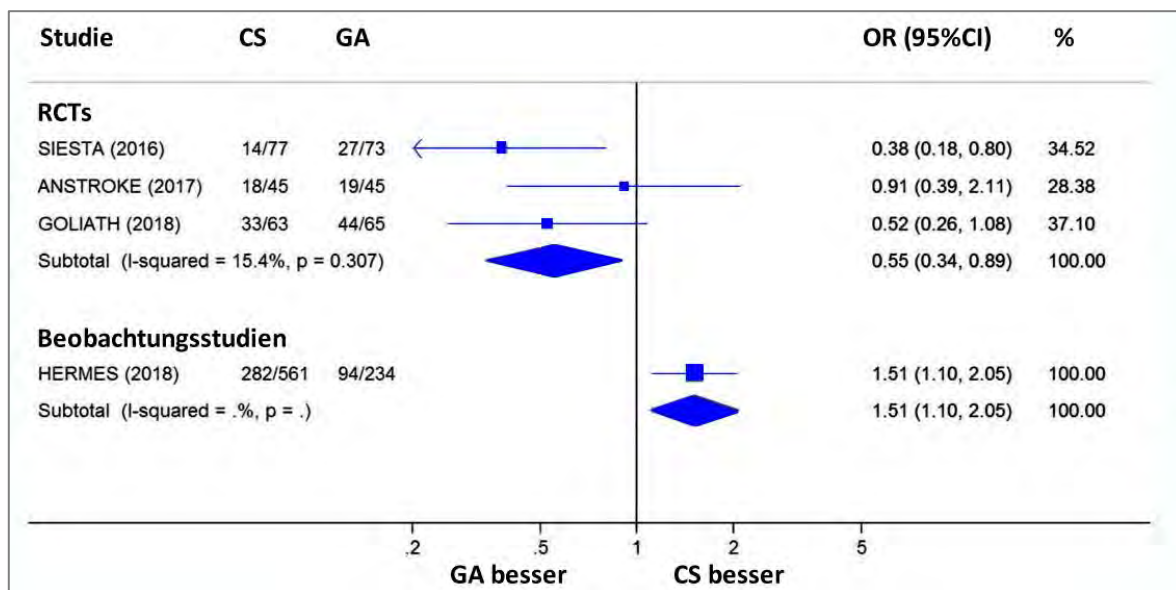


Abbildung 5: Odds-Ratio für funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2) nach drei Monaten im Vergleich von Wachsedierung (CS) und Allgemeinanästhesie (GA) im Rahmen einer endovaskulären Schlaganfalltherapie, modifiziert nach [16]

Für beide Arten der Sedierung sieht die ESO-Leitliniengruppe ein sehr niedrige Quality-of-Evidence und kann bei widersprüchlichen Ergebnissen daher keine Empfehlung abgeben.

In die gepoolte Analyse der HERMES-Kollaboration wurden die individuellen Patientendaten aus sieben RCTs zur EST aufgenommen, in denen von der Verwendung von GA entweder abgeraten wurde (ESCAPE und REVASCAT) oder die Verwendung im Ermessen der Prüfer lag. Nur 30 % der ESTs erfolgten unter GA. Das funktionelle Ergebnis (shift Analyse der mRS) nach drei Monaten war unter CS signifikant besser als unter GA (adjOR 1,53; 95 %CI 1,14-2,04). Auch der Anteil der Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit (mRS 0-2) war bei CS-Patienten höher (50 % vs. 40 %, adjOR 1,65; 95 %CI: 1,14-2,38). Allerdings erscheint aufgrund der Tatsache, dass hierfür in den Studien nicht randomisiert wurde, ein „Bias by indication“ wahrscheinlich [288].

Die Autoren der drei randomisierten Studien haben zwischenzeitlich eine eigene Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten veröffentlicht [277]. Bei 368 Patienten (mittleres Alter 72 Jahre, 44 % Frauen, medianer NIHSS 17) fand sich für das funktionelle 3-Monats-Outcome auf der mRS eine cOR von 1,58 (95 %CI 1,09-2,29) zugunsten einer Allgemeinnarkose. Die Autoren raten zur vorsichtigen Interpretation dieser Beobachtung, da die zugrundeliegenden Studien monozentrisch durchgeführt wurden und nur in einer Studie die mRS primärer Endpunkt war.

Aus Sicht der Leitliniengruppe liegt somit weiterhin keine Evidenz vor, die eine bestimmte Sedierungsmodalität bei einer EST bevorzugen lässt. Zumindest gibt es bisher keine klaren Hinweise, dass eine protokollbasierte Allgemeinanästhesie für die Patienten von Nachteil. Jedoch ist die Durchführung multizentrischer randomisierte Studien mit geringem Bias-Risiko dringlich empfohlen. Die Etablierung Zentrums-spezifischer Standard Operating Procedures (SOPs) ist zu empfehlen, um Zeitverzögerungen bei der Wahl der Sedierungsmodalität zu vermeiden. Die Betreuung der Patienten durch Mitglieder eines spezialisierten Neuro-Anästhesie- oder Neuro-Intensivmediziner-Teams ist anzuraten.

Evidenz aus randomisierten Studien zum periprozeduralen **Blutdruck-Management** liegt bisher nicht vor. Die Empfehlungen für eine Obergrenze von 180/105 mmHg orientieren sich, ähnliche wie bei der IVT (siehe Kapitel 7.1.7), an den Einschlusskriterien der Studien zur Evaluation der EST. Die Metaanalysen von Beobachtungsstudien legen auf einem mäßigen Evidenzniveau nahe, dass niedrigere Blutdruckwerte, vor allem nach erfolgreicher Rekanalisation, mit einem günstigeren Outcome und geringeren Komplikationsrisiko verbunden sein könnten [278, 279]. Die Autoren weisen darauf hin, dass es vermutlich kein einheitliches Blutdruckziel geben kann, sondern dass patientenspezifische Faktoren (präexistente arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) und behandlungsspezifische Faktoren wie Verschlusslokalisierung, mögliche zugrundeliegende Stenosen, Kollateralstatus und die Infarktausdehnung, berücksichtigt werden sollten. Die in dieser Meta-Analyse zitierte Auswertung von 1.361 Patienten aus 10 US-amerikanischen Schlaganfallzentren weist darauf hin, dass auch der Reperfusionegrad (eTICI, siehe Tabelle 7) in die Überlegung bezüglich eines Zielblutdruckes mit einbezogen werden sollte. Wurde eine eTICI-3 Reperfusion erreicht, reduzierte eine Senkung des systolischen Blutdrucks das Risiko eines schlechten funktionellen Outcomes; eine Reduktion des systolischen Blutdruckes um im Mittel 7 % führte zu einer 25%igen Reduktion des Risikos eines schlechten funktionellen Outcomes (mRS 3-6 nach 90 Tagen). Wenn die Reperfusion „nur“ eTICI2b erreichte, führte die Blutdrucksenkung nicht zu einem verbesserten Outcome, was als Hinweis auf einen Erfordernis-Blutdruck in dieser Situation interpretiert werden könnte.

In die erwähnten Meta-Analysen konnte eine erst im Dezember 2019 publizierte Auswertung der SITS-Arbeitsgruppe noch nicht eingehen, die aber ähnliche Ergebnisse erbrachte [289]. Diese Arbeit untersuchte anhand von 3.631 Patienten (mittleres Alter 70 Jahre, medianer NIHSS 16, 52 % Männer, 80 % mTICI2b-3) die Auswirkung des Blutdruckes in den ersten 24 Stunden nach EST auf das funktionelle 3-Monats-Outcome (mRS 0-2), das Blutungsrisiko (sICH-mSITS<sup>9</sup>) und die Letalität in Abhängigkeit des Reperfusionsergebnisses (mTICI 2b-3 vs. mTICI 0-2a). Bei Berücksichtigung des systolischen Blutdruckes (SBP) als kontinuierliche unabhängige Variable in der linearen logistischen Regression zeigte sich, dass bei Patienten mit mTICI 2b-3 höhere SBP-Werte mit weniger funktioneller Unabhängigkeit (aOR 0,987; 95 %CI 0,980-0,995), mehr sICH (aOR 1,027; 95 %CI 1,007-1,047) und höherer Letalität (aOR 1,018; 95 %CI 1,008-1,028) verbunden waren. Bei Patienten mit erfolgloser Rekanalisation waren höhere SBP-Werte mit mehr sICH (aOR 1,040; 95 %CI 1,008-1,075), aber nicht mit anderer funktioneller Unabhängigkeit (aOR 1,003; 95 %CI 0,985-1,022) assoziiert [289]. Die Analyse des mittleren systolischen Blutdruckes in den ersten 24 Stunden nach EST (bis zu 5 Messungen) in Intervallen (siehe Abbildung 6)

---

<sup>9</sup> Eine Blutung nach mSITS-MOST ist definiert als Parenchymlutung Typ 2 (PH2) oder Subarachnoidalblutung in der Kontrollbildgebung 22 bis 36 Stunden nach dem Schlaganfall, in Kombination mit einer Verschlechterung um mindestens 4 NIHSS-Punkten oder zum Tod innerhalb von 24 Stunden führend

ergab eine - im Vergleich zu Patienten mit SBP-Werten zwischen 100-119 mmHg - höhere Rate schlechten Outcomes SBP-Werten  $\geq 140$  mmHg bei erfolgreicher Rekanalisation und ein höheres Hirnblutungsrisiko bei SBP-Werten  $\geq 160$  mmHg unabhängig von der Reperfusion.

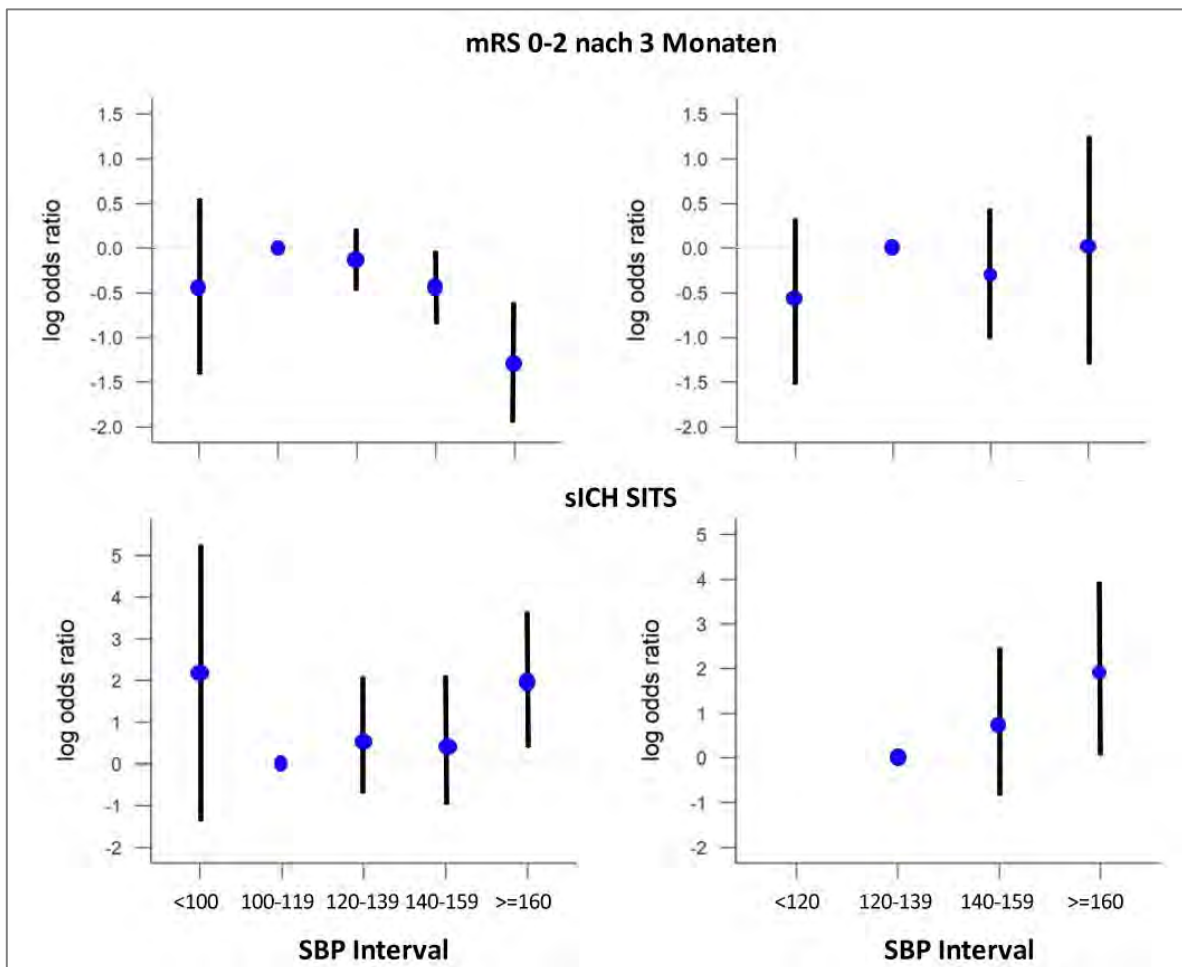


Abbildung 6: Adjustierte log. Odds-Ratio mit 95 %CI der Intervall-Analyse des systolischen Blutdrucks (SBP) für erfolgreiche Reperfusion (TICI 2b-3, links) und nicht-erfolgreiche Reperfusion (TICI 0-2a, rechts) anhand von Daten des SITS-Registers (modifiziert nach [289])

In Anbetracht dieser Evidenz kam die Leitliniengruppe überein, mit einer moderaten Empfehlungsstärke die gleiche obere Blutdruckgrenze wie die ESO und AHA-Leitlinie von 180/105 mmHg zu empfehlen, und eine „kann“-Empfehlung auszusprechen, den Blutdruck vor allem nach erfolgreicher Rekanalisation auf niedrigere Werte einzustellen (Konsens 100 %).

### 7.2.5. Endovaskuläre Schlaganfalltherapie bei vertebro-basilären Verschlüssen

**Langtext der Schlüsselfrage 2.2.8:** Führt bei Patienten mit akutem Hirninfarkt und Verschluss von großen Gefäßen der hinteren Zirkulation (A. basilaris, Aa. vertebrales) eine interventionelle Thrombektomie zusätzlich zu einer bestmöglichen medizinischen Therapie im Vergleich zu einer alleinigen bestmöglichen medizinischen Therapie zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

#### 7.2.5.1. Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall durch einen vertebro-basilären Gefäßverschluss sollte möglichst frühzeitig eine mechanische Thrombektomie erfolgen (wenn möglich in Kombination mit einer systemischen Thrombolyse), sofern nicht klinische Zeichen, wie länger bestehendes Koma (z.B. > 4 Stunden) bzw. ausgefallene Hirnstammreflexe, oder radiologische Befunde, wie ausgedehnte irreversible Infarktzeichen, dagegensprechen.	↑	2	[10, 13, 290]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

#### 7.2.5.2. Leitliniensynopse

Die ESO/ESMINT Leitlinie enthält keine evidenzbasierte Empfehlung zur EST von Verschlüssen der hinteren Zirkulation. Es wird ein 100%iger Konsens der Leitliniengruppe berichtet, dass in Analogie zu Verschlüssen der vorderen Zirkulation und unter Berücksichtigung des schlechten natürlichen Verlaufes von Basilarisverschlüssen das therapeutische Vorgehen mittels IVT plus EST dringend erwogen werden sollte [16].

Die NICE- und die RCP-Leitlinien empfehlen eine MT zusammen mit einer IVT (sofern nicht kontraindiziert und innerhalb des zugelassenen Zeitfensters) so schnell wie möglich bei Personen durchzuführen, denen es bis zu 24 Stunden zuvor gut ging und die einen akuten ischämischen Schlaganfall infolge eines durch CTA oder MRA bestätigten Verschlusses der hinteren Zirkulation (d.h. der A. basilaris oder der A. cerebri posterior) haben, wenn auf Basis bildgebender Verfahren noch Hirngewebe gerettet werden kann [12, 13].

Die Leitlinie der AHA empfiehlt mit geringer Stärke (IIb, C-LD), dass obwohl der Nutzen ungewiss ist, eine MT mit Stent Retriever bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit akutem Hirninfarkt sinnvoll sein kann, bei denen die Behandlung innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn begonnen werden kann (Leistenpunktion) und die einen ursächlichen Verschluss der Vertebralarterien, der A. basilaris oder der A. cerebri posterior haben [10].

Die australische Leitlinie empfiehlt (SoR strong, LoE moderate) eine EST bei selektierten Patienten mit Basilarisverschluss [14].

Die kanadische Leitlinie [8] empfiehlt, dass bei Verschlüssen im hinteren Kreislauf (z.B. der A. basilaris) die Entscheidung zur Behandlung mit EST auf der Grundlage des potenziellen Nutzens und der Risiken der Behandlung getroffen werden sollte und von einem Arzt mit Schlaganfall-Expertise in Absprache mit dem Patienten und/oder stellvertretenden Entscheidungsträgern erfolgen sollte (LoE C).

#### 7.2.5.3. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

#### 7.2.5.4. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 7.2.5.5. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Vorgaben der externen Leitlinie reichen aus, um die Schlüsselfrage zu beantworten.

Schlaganfallpatienten mit einem Verschluss der A. basilaris haben ohne Behandlung eine sehr schlechte Prognose mit einer Letalität von 80 % und einer vollständigen Erholung in nur 2 bis 5 % der Fälle [13]. Die Leitliniengruppe der ESO/ESMINT weist darauf hin, dass es zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung keine publizierten randomisierten Studienergebnisse zur endovaskulären Behandlung des Basilarisverschlusses gab. Das internationale prospektive BASICS-Register von Patienten mit Basilarisverschluss ließ keine Überlegenheit der intraarteriellen Therapie gegenüber der IVT erkennen [291]. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie um eine Beobachtungsstudie und die EST-Gruppe umfasste auch intraarterielle Lysen und es wurde in den meisten Fällen -Thrombektomie-Werkzeuge der älteren Generation verwendet [16]. Seither wurden die Ergebnisse der BEST-Studie publiziert [290]. BEST ist eine multizentrische, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Ergebnisbeurteilung der Thrombektomie bei Patienten, die innerhalb von 8 Std. nach vertebrobasilärem Verschluss an 28 Zentren in China behandelt wurden. Primäre Endpunkt war ein mRS von 0-3 nach 90 Tagen; der primäre Sicherheitsendpunkt war die Sterblichkeit nach 90 Tagen. Die Studie wurde nach 131 randomisierten Patienten aufgrund einer hohen Crossover-Rate und schlechter Rekrutierung vorzeitig abgebrochen. In der Intention-to-treat-Analyse fand sich kein statistisch signifikanter Hinweis auf einen Unterschied im primären Endpunkt (42 % vs. 32 %; adjOR 1,74; 95 %CI 0,81-3,74.). In der as-treated Analyse fand sich ein Vorteil zugunsten der MT (47 % vs. 24 %; OR 3,02; 95 %CI 1,31-7,00). Die 90-Tage-Letalität war zwischen den Gruppen ähnlich (33 % vs. 38 %). Auf der virtuellen ESO-Conference im Mai 2020 wurden die Ergebnisse der randomisierten BASICS Studie vorgestellt. Bei dieser Studie handelte es sich um eine internationale, multizentrische, kontrollierte, randomisierte Studie zur Untersuchung der Effektivität von EST plus bestem medizinischen Management (BMM) inkl. IVT versus BMM allein bei Patienten mit Basilarisverschluss in einem 6 Std. Zeitfenster. Primärer Endpunkt war auch hier ein mRS 0-3 nach 90 Tagen. Sicherheitsendpunkte waren Letalität und sICH-Rate. Bei der Fallzahlberechnung war man von einem Behandlungsunterschied von 16 % ausgegangen. Nach Rekrutierung von 300 Patienten (mittleres Alter 67 Jahre, NIHSS 21 resp. 22) wurde die Studie planmäßig im Dezember 2019 beendet. Wie auf dem Kongress vorgetragen, wurde der primäre Endpunkt bei 44,2 % der EST+BMM-Gruppe und bei 37,7 % der BMM alleine-Gruppe erreicht, letzteres deutlich höher als erwartet. Damit wurde keine statistische Signifikanz erreicht (RR 1,18; 95 %CI 0,92-1,50). Bzgl. der Sicherheit unterschieden sich beide Behandlungsgruppen nicht. Während des Vortrags wurde darauf hingewiesen, dass in der Subgruppe der schwerer betroffenen Patienten (NISS > 10) die EST einen Vorteil erbracht habe. Die schriftliche Publikation der Studie steht noch aus.

Somit ist klar, dass die Evidenz für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie bei Patienten mit vertebrobasilären Verschlüssen deutlich geringer ist als bei Verschlüssen der vorderen Zirkulation. Außerdem sind Ursache und klinischer Verlauf heterogener als bei Infarkten der vorderen Zirkulation, was es erschwert, die Effektivität einer therapeutischen Maßnahme zu ermitteln. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der – zumindest bei schwer betroffenen Patienten – sehr hohen Letalität, sollten nach Meinung der Leitliniengruppe Verschlüsse der vertebro-basilären Gefäße rekanalisiert werden, sofern nicht klinische Zeichen, wie länger (z.B. > 4 Std.) bestehendes Koma bzw. ausgefallene Hirnstammreflexe, oder radiologische Befunde, wie ausgedehnte irreversible Infarktzeichen, dagegensprechen. Da die Rekanalisationsrate durch eine mechanische Thrombektomie erhöht wird, sollte diese erfolgen, sofern die technischen Möglichkeiten bestehen (Konsens 100 %).

## 8. EMPFEHLUNGEN ZUR INTENSIVMEDIZINISCHEN BEHANDLUNG

Autoren: Ch. Hametner, M. Sykora, G.A. Schubert

**Langtext der Schlüsselfrage 3.1.1:** Verbessert bei erwachsenen Patienten ( $\leq 60$  Jahre) mit großem, raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media rechts oder links (supratentoriell) eine Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome zusätzlich zum konservativen intensivmedizinischen Management a) die Überlebensrate, b) das neurologische Funktionsniveau bei Überleben?

**Langtext der Schlüsselfrage 3.1.2:** Verbessert bei erwachsenen Patienten ( $> 60$  Jahre) mit großem, raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media rechts oder links (supratentoriell) eine Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome zusätzlich zum konservativen intensivmedizinischen Management a) die Überlebensrate, b) das neurologische Funktionsniveau bei Überleben?

**Langtext der Schlüsselfrage 3.1.3:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit großem, raumforderndem Kleinhirninfarkt und klinischer Verschlechterung eine neurochirurgische Intervention zusätzlich zum maximal konservativen Management a) die Überlebensrate, b) das neurologische Funktionsniveau bei Überleben?

**Langtext der Schlüsselfrage 3.2:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt eine therapeutische Hypothermie zusätzlich zur Standardtherapie a) die Überlebensrate, b) das neurologische Funktionsniveau bei Überleben?

**Langtext der Schlüsselfrage 3.3:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit akutem Hirninfarkt und einer durch Hirnödemen bedingten klinischen Verschlechterung die intravenöse Gabe von osmotisch wirksamen Arzneimitteln zusätzlich zur Standardtherapie a) die Überlebensrate, b) das neurologische Funktionsniveau bei Überleben?

Schlaganfallpatienten mit einem Verschluss der A. carotis interna und/oder der A. cerebri media im Hauptstamm (M1-Segment), bei denen ein Revaskularisationsversuch erfolglos oder nicht (mehr) indiziert war, sind gefährdet, einen großen und raumfordernden Hirninfarkt (synonym „maligner Mediainfarkt“ [292, 293]) mit drohender Einklemmung und sekundärer klinischer Verschlechterung zu entwickeln. Es sei darauf hingewiesen, dass der Begriff „maligner Mediainfarkt“ nicht einheitlich definiert ist. Entscheidende Faktoren für die Entwicklung eines raumfordernden Mediainfarktes sind ein schlechter Kollateralstatus [294, 295], jüngeres Alter und niedrigeres Liquor-Volumen [296], Infarktgröße, nochmaliger (frühzeitiger) Hirninfarkt, hämorrhagische Transformation sowie in weiterer Folge die charakteristische schwerste Ödembildung (in der Frühphase zytotoxisch [297], später vasogen bedingt [298]). Diese Hirnschwellung entwickelt sich Stunden nach Beginn des Hirninfarktes, erreicht ihr Maximum bei der Mehrzahl der Patienten zwischen zwei und fünf Tagen [292, 293] und ist bei einer rein konservativen Therapie mit einer hohen Letalität verbunden [299].

Die Diagnosestellung eines raumfordernden Hirninfarktes erfolgt nach kombinierter klinisch-neurologischer und neuroradiologischer Untersuchung und ist im Wesentlichen den Ein-/Ausschlusskriterien randomisierter Studien zu Grunde gelegt [300]:

- A) Klinisches Hirninfarktsyndrom mit assoziierter Kopf- und Augendeviationsstellung (ipsilateral), Hemiplegie (kontralateral), Hypästhesie oder Anästhesie (kontralateral) sowie in Abhängigkeit der dominanten Hemisphäre Aphasie und Neglectsyndrom.
- B) Vigilanzminderung (vgl. Punkt 1A des National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS  $\geq 1$ ).
- C) Gesamtzahl des NIHSS  $> 15-20$  (dominante Hemisphäre) bzw.  $> 15-18$  (nicht dominante Hemisphäre)

- D) Großflächiger Infarkt des Stromgebietes der A. cerebri media ( $\geq 50\%$  - 2/3, resp.  $> 145$  ml)
- E) Miteinbeziehung der Stammganglien.

Zusätzliche Hilfestellung in der Entscheidungsfindung kann hier eine frühe cMRT mit genauerer Bestimmung des Infarktvolumens bieten ( $> 82$  ml Infarktvolumen zur Abschätzung eines malignen Mediainfarktes: Sensitivität 0,52; 95 %CI 0,32-0,71, Spezifität von 0,98; 95 %CI 0,94-1,00 [301];  $> 145$  cm<sup>3</sup> Infarktvolumen: Sensitivität 100 %, Spezifität 94 %, [302])

### 8.1. EMPFEHLUNGEN

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
<b>A</b>	Bei Patienten ( $\leq 60$ Jahre) mit großem, raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media soll zur Verbesserung der <b>Überlebenschance</b> unabhängig von der betroffenen Hirnseite eine Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome zusätzlich zum konservativen intensivmedizinischen Management erfolgen.	↑↑	1	[10, 113, 303]
<b>B</b>	Bei Patienten ( $\leq 60$ Jahre) mit großem, raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media sollte unabhängig von der betroffenen Hirnseite eine Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome zusätzlich zum konservativen intensivmedizinischen Management erfolgen, um das <b>neurologische Funktionsniveau</b> bei Überleben zu verbessern.	↑	1	[10, 113, 303]
<b>C</b>	Die Größe der Hemikraniektomie sollte mindestens 12 cm im Längsdurchmesser, besser 14-16 cm umfassen.	↑	2	[113]

**Statement:** Der Patienten-spezifisch optimale Zeitpunkt ( $< 48$  Stunden) zur Durchführung einer Hemikraniektomie mit dem Ziel eines möglichst geringen sekundären Hirnschadens ist unklar, wenngleich hier ein frühes Handeln empfohlen wird.

Für Patienten, bei denen eine Hemikraniektomie nach 48 Stunden zur Diskussion steht, sollten individuelle Aspekte (u.a. unklarer Schlaganfallbeginn bei z.B. Wake Up Stroke, zwei-/mehrzeitige oder multiterritoriale Ischämie, Alter) zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. Aufgrund des Fehlens von randomisierten Studiendaten sollte im interdisziplinären Expertenkonsens fallbasiert entschieden werden. Eine generelle Empfehlung zur Hemikraniektomie nach 48 Stunden kann aktuell nicht erfolgen (Konsens 100 %).



<b>D</b>	<p>Bei Patienten (<b>&gt; 60 Jahre</b>) mit großem, raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media kann eine Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome zusätzlich zum konservativen intensivmedizinischen Management erfolgen.</p> <p>Im Vorfeld sollte eine abwägende Diskussion erfolgen, da nach Hemikraniektomie das Risiko eines Überlebens mit schwerer Behinderung (mRS 5) erhöht ist.</p> <p>Besonders in der Altersgruppe &gt; 60 Jahren sollten Informationen, welche das biologische Alter des Patienten abschätzen lassen (z.B. prämorbidem neurologischer und allgemein gesundheitlicher Status) und Informationen zum Rehabilitationspotential und den Behandlungspräferenzen des Patienten (z.B. Patientenverfügung, Familienstruktur) zur Entscheidungsfindung beitragen.</p>	↔	1	[10, 113, 304-306]
<b>E</b>	Bei Patienten mit raumforderndem Infarkt des Cerebellums kann die Anlage einer externen Ventrikeldrainage bei drohendem oder manifestem obstruktiven Hydrozephalus erfolgen.	↔	2	[10, 307]
<b>F</b>	Bei Patienten mit raumforderndem Infarkt des Cerebellums sollte zur Vermeidung von sekundären Kompressionsschäden des Hirnstammes (insbesondere bei drohender klinischer Verschlechterung) eine chirurgische Entlastung erfolgen. Eine Empfehlung für oder gegen eine spezifische chirurgische Methode der Wahl kann nicht gegeben werden (Konsens 100 %).	EK		[10, 115, 307]
<b>G</b>	Es ist unsicher, ob bei Patienten mit akutem Hirninfarkt eine therapeutische Hypothermie einen Vorteil bezüglich <b>Überlebensrate</b> oder <b>neurologischem Funktionsniveau</b> hat. Sie sollte daher nur in Einzelfällen zu Anwendung kommen, wenn keine neurochirurgische Interventionsmöglichkeit besteht (Konsens 100 %).	EK		[10, 113]
<b>H</b>	Eine Kombinationstherapie aus dekompressiver Hemikraniektomie und milder Hypothermie bei Patienten mit raumforderndem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media rechts oder links (supratentoriell) soll <u>nicht</u> erfolgen.	↑↑	1	[308, 309]
<b>I</b>	Bei Patienten mit akutem Hirninfarkt und einer durch Hirnödemen bedingten klinischen Verschlechterung kann eine intravenöse Gabe von osmotisch wirksamen Arzneimitteln zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen, um <b>Überlebensrate</b> und das <b>neurologische Funktionsniveau</b> bei Überleben zu verbessern (Konsens 93 %).	EK		[10, 113]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

## 8.2. HEMIKRANIEKTOMIE (BIS 60 JAHRE)

### 8.2.1. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinie [10] hält fest, dass der optimale Zeitpunkt für eine dekompressive Hemikraniektomie nicht bekannt ist. Vernünftigerweise wird die Selektion durch das Vorhandensein einer Vigilanzminderung als Ausdruck einer Hirnschwellung bestimmt (LoE IIa | COR A). Bei Patienten im Alter von 60 Jahren oder jünger, welche an einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Hirnschwellung leiden, wird die dekompressive Hemikraniektomie mit Erweiterung der Dura (Duraerweiterungsplastik oder Eröffnung der Dura mit Entlastungsschnitten ohne Einnahm einer Erweiterung) als sinnvoll angesehen (LoE IIa | COR A).

Die Neurocritical Care Society [113] empfiehlt eine dekompressive Hemikraniektomie zur Sicherung des Überlebens bei großen raumfordernden Hirninfarkten bei Patienten jeden Alters (strong recommendation, high quality of evidence). Die Operation sollte im Zeitraum von 24 bis 48 Stunden nach Symptombeginn sowie vor Auftreten von Zeichen der Herniation durchgeführt werden (strong recommendation, moderate quality of evidence). Die Größe der Hemikraniektomie sollte mindestens 12 cm, besser 14-16 cm umfassen (strong recommendation, moderate quality of evidence).

Die kanadische Leitlinie empfiehlt, eine Hemikraniektomie als lebensrettende Maßnahme in Erwägung zu ziehen, wenn der Patient bereit ist, das signifikante Risiko einer schwerwiegenden Behinderung zu tragen. Für Patienten  $\leq 60$  Jahre wird eine Level A, für  $> 60$  Jahre eine Level B Evidenz gesehen. Mit Evidenz Level C wird empfohlen, die Angehörigen in die Entscheidungsfindung mit einzubeziehen [115].

Das RCP empfiehlt eine Hemikraniektomie innerhalb von 24 bis 48 Std. in Erwägung zu ziehen, wenn der prä-morbide Rankin  $\leq 2$ , das Mediaterritorium betroffen ist, die NIHSS  $> 15$ , ein Wert von mindestens 1 im Item 1a der NIHSS, Infarktausdehnung von  $> 50\%$  des Mediaterritoriums (mit oder ohne zusätzlich im Anterior- oder Posteriorterritorium) oder  $> 145\text{ cm}^3$  in der Diffusions-MRT vorliegt [12].

### 8.2.2. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Reinink et al. analysierten 2020 individuelle Patientendaten aus sieben randomisierten Studien, welche die Hemikraniektomie mit konservativem Management gegeneinander verglichen hatten. Insgesamt konnten 488 Patienten identifiziert werden. Ein gutes Outcome (definiert als mRS 0-3) war häufiger in der Hemikraniektomiegruppe zu finden (OR 2,95; 95 %CI 1,55-5,60), bei deutlich reduzierter Sterblichkeit (OR 0,16; 95 %CI 0,10-0,24). Eine Analyse diverser Subgruppen (Vorhandensein von Aphasie, Geschlecht, Alter, Schlaganfallschweregrad, Zeit bis zur Randomisierung und betroffenes Gefäßterritorium - A. cerebri media versus darüberhinausgehende Beteiligung von A. cerebri anterior oder A. cerebri posterior - erbrachte konstante Effektgrößen innerhalb der Subgruppen. Eine zu geringe Patientenzahl in der Subgruppe „Zeit bis zur Randomisierung  $> 48$  Std.“ schränkt hierbei die Interpretation ein [310].

Qureshi und Kollegen fassten 2016 sieben RCTs mit 341 Patienten zusammen, welche die Hemikraniektomie mit konservativem Management verglichen hatten. Ein günstiges Outcome (definiert als mRS 0-3) war häufiger in der Hemikraniektomiegruppe zu finden (OR 2,04; 95 %CI 1,03-4,03;  $p = 0,04$ ), ebenso ein Überleben (OR 5,56; 95 %CI 3,40-9,08;  $p < ,01$ ) [311].

Goedemans et al. führten eine Meta-Analyse zum Vergleich einer späten Hemikraniektomie ( $\geq 48$  Std.;  $n=683$ ) mit einer frühen Hemikraniektomie ( $< 48$  Std.;  $n=891$ ) im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit

eines „unfavourable“ Outcomes durch. Es sei bemerkt, dass die Definitionen von „unfavourable“ zwischen den Studien variierte (mRS 0-3 vs. mRS 0-4 vs. GOS 4-5). Die späte Hemikraniektomie-Gruppe ( $\geq 48$  Std.) zeigte keine Assoziation mit einem höheren Risiko für „unfavourable“ Outcome (OR 1,11; 95 % CI 0,89-1,38) [312].

### 8.2.3. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

### 8.2.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die beschriebenen Leitlinien geben klare und übereinstimmende Empfehlungen zur Durchführung einer Hemikraniektomie bei raumfordernden Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri media. Die Meta-Analyse von Reininck et al. bestätigt die Aussage der Leitlinien und stellt anhand von verfügbaren Studiendaten in einer Analyse auf Patientenniveau fest, dass mit Wahrscheinlichkeit keine Heterogenität in den analysierten Subgruppen vorhanden ist – diese also gleichermaßen von einer Hemikraniektomie in Hinsicht auf Überleben und funktionelles Outcome profitieren.

Spezialisierte Detailfragen wie z.B. der patienten-spezifisch optimale Zeitpunkt der Hemikraniektomie zur Minimierung des sekundären Hirnschadens oder der Nutzen einer Hemikraniektomie nach 48 Std. hinsichtlich Überlebensrate und funktionellem Outcome können aktuell nicht beantwortet werden.

Obwohl es unterschiedliche Interpretationen zur optimalen Größe der Kraniektomie gibt, scheint eine Mindestgröße von 14 cm im Durchmesser plausibel. Um das Risiko einer lokal begrenzten, tentoriellen Herniation zu verringern, ist in jedem Fall die osteoklastische Entfernung der lateralen Begrenzung der Temporobasis anzustreben.

## 8.3. HEMIKRANIEKTOMIE (ÜBER 60 JAHRE)

### 8.3.1. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinie [10] empfiehlt, dass für Patienten älter als 60 Jahre, welche sich innerhalb von 48 Stunden klinisch durch eine Hirnschwellung trotz medikamentöser Therapie verschlechtern, eine dekompressive Hemikraniektomie mit Erweiterung der Dura (Duraerweiterungsplastik oder Eröffnung der Dura mit Entlastungsschnitten ohne Einnahm einer Erweiterung) in Erwägung gezogen werden sollte (LoE IIb | COR B-R).

Die Neurocritical Care Society [113] empfiehlt eine dekompressive Hemikraniektomie zur Sicherung des Überlebens bei großen raumfordernden Hirninfarkten bei Patienten jeden Alters (strong recommendation, high quality of evidence). Bei Patienten über 60 Jahren sollten vermehrt die Überlegungen und Wünsche der Angehörigen miteinbezogen werden (strong recommendation, moderate quality of evidence).

### 8.3.2. Systematische Reviews

Für Patienten älter als 60 Jahre verzeichnen die Autoren der individuellen Meta-Analyse einen vergleichbaren Schätzer für ein befriedigendes Outcome (mRS 0-3) wie in der Gruppe jünger als 60 Jahren bei jedoch sehr weiten Konfidenzintervallen (OR 2,56; 95 % CI 0,65-10,07;  $p = 0,09$ ) [310].

### 8.3.3. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 8.3.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Bei Patienten > 60 Jahren mit raumfordernden Hirninfarkten erhöht eine Hemikraniektomie die Wahrscheinlichkeit des Überlebens deutlich, eine Verbesserung des funktionellen Outcomes kann jedoch nicht mit Sicherheit erreicht werden. Entsprechend geben oben beschriebene Leitlinien übereinstimmende Empfehlungen zur Hemikraniektomie in der Patientengruppe > 60 Jahren mit mäßiger Empfehlungsstärke nach abwägendem Gespräch mit Angehörigen zur Erueierung des festgelegten (Patientenverfügung) oder mutmaßlichen Patientenwillens.

### 8.4. RAUMFORDERNDE INFRATENTORIELLE INFARKTE

#### 8.4.1. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinien [10] erneuern die Empfehlungen der Brain-Swelling Guidelines von 2014 [307]. Sie empfehlen in Bezug auf Kleinhirninfrarkte mit Raumforderung, die einen obstruktiven Hydrozephalus herbeiführen, eine Ableitung über eine Ventrikeldrainage. Zeitgleiche dekompressive Kraniotomie der hinteren Schädelgrube sollte in Abhängigkeit von der Größe des Infarktes, der assoziierten Hirnstammkompression, der neurologischen Ausfälle sowie des Ansprechens auf medikamentöse Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Sollte die Notfallventrikulostomie nicht zu einer Besserung des neurologischen Zustandes führen, empfiehlt sich die dekompressive Kraniotomie der hinteren Schädelgrube. Im Falle einer alleinigen Ventrikulostomie ist immer das Risiko einer Upward-Herniation zu beachten und über eine restriktiv eingestellte Ablaufhöhe der EVD zu kontrollieren (LoE I | C-LD).

Die kanadische Leitlinie [115] empfiehlt mit Stärke C die Dekompression der hinteren Schädelgrube bei Patienten mit signifikantem Kleinhirninfrarkt mit Raumforderungszeichen und / oder Hydrozephalus.

#### 8.4.2. Systematische Reviews

Ayling et al. [313] identifizierten nach systematischem Review 11 Studien mit 283 Patienten und führten eine Meta-Analyse durch. Lediglich retrospektive Observationsstudien standen für die Bewertung des Themas zur Verfügung. Sie stellen fest, dass im Vergleich zum neurologischen Outcome bei malignen Mediainfrarkten eine subokzipitale Dekompression bei Kleinhirninfrarkt mit einem besseren neurologischen Outcome vergesellschaftet sei. Aufgrund von ausschließliche retrospektiver, schwer vergleichbarer Studienlage muss letztlich offenbleiben, ob sich die subokzipitale Dekompression positiv auf die Verbesserung des neurologischen Outcomes auswirkt.

#### 8.4.3. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 8.4.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Wertigkeit einer Ventrikeldrainage im Kontext eines raumfordernden Kleinhirninfrarkt bleibt in weiten Teilen – trotz Erwähnung in bisherigen Empfehlungen – ungeklärt, da sich bislang in Ermangelung prospektiver und / oder randomisierter Studien nur auf retrospektive, monozentrische Studien bezogen werden konnte. Die vorübergehende Entlastung des Hydrozephalus unter Beachtung des Risikos der Upward-Herniation erscheint sinnvoll.

Die Art der Entlastung in der hinteren Schädelgrube variiert stark und reicht von der alleinigen Anlage einer Ventrikeldrainage über eine großzügige Resektion der infarzierten Kleinhirnareale (mit Ver-

schluss der Dura und Wiedereinsetzen des Knochendeckels) bis hin zur bilateralen, zerebellären Kraniektomie mit Dura-Erweiterungsplastik ohne Resektion des Infarktareals. Obwohl in jedem Fall die Vermeidung eines obstruktiven Hydrozephalus oder einer Hirnstammkompression sinnvoll erscheint, ist die geeignetste Art der chirurgischen Intervention unklar und bedarf zusätzlicher, klinischer Studien.

## 8.5. ZUSÄTZLICHE MAßNAHMEN BEI RAUMFORDERNDEN HIRNINFARKTEN

### 8.5.1. Hypothermie

#### 8.5.1.1. Leitliniensynopse

Hinsichtlich der Anwendung von Hypothermie ist sich die US-Leitlinie nicht sicher, ob es einen Vorteil für die Patienten gibt [10]. Die Neurocritical Care Society erwähnt Hypothermie als mögliche Therapieoption in Patienten mit raumfordernden Infarkten ohne chirurgische Interventionsmöglichkeit, wobei die Datenlage hierzu weitestgehend unklar ist [113].

#### 8.5.1.2. Systematische Reviews / Meta-Analysen

In Anbetracht der wenigen Leitlinienempfehlungen erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten (siehe Leitlinienreport, Kapitel 8.3). Diese ergab zwei im Jahr 2020 erschienene SR, die jedoch beide die Kombinationstherapie von Hypothermie und dekompressiver Hemikraniektomie untersuchten [308, 309]. Beide Reviews fanden keinen Vorteil in der Kombination beider Verfahren im Vergleich zu alleinigen dekompressiven Hemikraniektomie. In einigen Studien war ein Trend für ein schlechteres Outcome bei der Kombinationstherapie festzustellen [308].

#### 8.5.1.3. Sonstige Originalarbeiten

EuroHyp-1 (European multicentre, randomised, phase III clinical trial of hypothermia plus best medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischemic stroke) war eine randomisierte, offene klinische Studie bei akut-ischämischen Schlaganfallpatienten in 36 Zentren. Es wurde die Hypothese untersucht, ob moderate systemische Kühlung (34,0-35,0°C; < 6 Std. von Beginn der Schlaganfallsymptome) das funktionelle Outcome nach 3 Monaten im Vergleich zur Standardtherapie verbessert. Die Studie wurde aufgrund von schlechten Rekrutierungszahlen bei n=98 (von geplanten n=1500) Patienten gestoppt. Die Autoren stellten fest, dass eine moderate Kühlung für 12-24 Std für die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten nicht durchführbar war und folgerten, dass nun Machbarkeitsstudien folgen sollten [314].

Depth-SOS (DEcompressive surgery Plus hypoThermia for Space-Occupying Stroke) war eine randomisierte klinische Studie, welche die Hypothese der zusätzlichen Hypothermie zum Standardmanagement der dekompressiven Hemikraniektomie untersuchte. Es konnten 50 Patienten (n=26 mit moderater Kühlung) in die Studie eingeschlossen werden, nachdem die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig beendet wurde. Die Überlebensrate war mit 19 % in der Hypothermiegruppe und 13 % in der Gruppe mit Standardmanagement nicht signifikant unterschiedlich (OR 1,65; 95 %CI 0,28-12,01). Das funktionelle Outcome im Überlebensfall unterschied sich nicht. Die Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Serious Adverse Events nach 12 Monaten) war mit 80 % gegenüber 43 % deutlich zu Ungunsten der Hypothermiegruppe ausgefallen (HR 2,54; 95 %CI 1,20-5,00). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine zusätzliche Behandlung mittels Hypothermie bei malignen Mediainfarkten mit Notwendigkeit zur Hemikraniektomie weder das Überleben noch das funktionelle Outcome beeinflusst und im Gegenteil sogar schädlich ist [315].

#### 8.5.1.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Entsprechend der zugrundeliegenden Evidenz sind die Leitlinien skeptisch bzgl. der Effektivität der therapeutischen Hypothermie zur Behandlung des akuten Hirninfarktes. Wenn eine Hypothermie dennoch erwogen wird, sollten die Empfehlungen der Neurocritical Care Society berücksichtigt werden [316].

### 8.5.2. Osmotika

#### 8.5.2.1. Leitliniensynopse

Die US-Leitlinie [10] verdeutlichte 2019 die Empfehlungen der vormaligen Brain Swelling Guideline (2014) hinsichtlich der osmotischen Therapie bei raumfordernden Hirninfarkten. Die Anwendung von Osmotika bei Schlaganfallpatienten, welche eine durch Hirnschwellung bedingte neurologische Verschlechterung erleiden, erscheine sinnvoll (COR IIa | LOE C-LD).

Die NCS Guidelines [113] empfehlen den medikamentösen Einsatz von Mannitol und hypertoner Kochsalzlösung bei raumfordernden Infarkten, wenn klinisch von einem negativen Effekt des Hirnödems auszugehen ist (strong recommendation, moderate quality of evidence). Zur Steuerung und Einsatzdauer der Osmotika wird die osmolare Lücke der Serumosmolalität vorgezogen (weak recommendation, low quality of evidence). Im Falle von hypertoner Kochsalzlösung erscheinen sowohl die Serum Osmolalität als auch die Serum Konzentration des Natriums zur Steuerung sinnvoll (weak recommendation, low quality of evidence). Der Einsatz von Mannitol sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz wohl überlegt sein, da es hier sehr rasch zu schweren Elektrolytverschiebungen und einem Ungleichgewicht des Flüssigkeitshaushalts kommen kann (strong recommendation, moderate quality of evidence). Vergleichbar ist bei Patienten, welche ohnehin bereits volumen-belastet sind (Leberzirrhose, Schwere Herzinsuffizienz), der Einsatz von hypertoner Kochsalzlösung mit Bedacht einzusetzen (strong recommendation, high quality of evidence).

Die kanadische Leitlinie [115] empfiehlt (Level C) die Behandlung von Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck nach hausinternen Standards und zählt dazu auch die Gabe osmotisch wirksamer Substanzen.

#### 8.5.2.2. Systematische Reviews / Meta-Analysen

Entfällt.

#### 8.5.2.3. Sonstige Originalarbeiten

Entfällt.

#### 8.5.2.4. Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die oben beschriebenen Leitlinien geben klare Empfehlungen für die Anwendung von Osmotika. Evidenz hinsichtlich Anwendungsdauer, optimaler Dosierung und der Nachweis eines Effektes auf das funktionelle Outcome fehlt jedoch.

## 9. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IN DER SCHLAGANFALL AKUTBEHANDLUNG

Autoren: P.A. Ringleb, M. Köhrmann, M. Wagner

Im Verlauf der Erstellung dieser Leitlinie ist uns aufgefallen, dass mögliche oder wahrscheinliche Geschlechtsspezifika bei der Planung dieser Leitlinie und Entwicklung der Schlüsselfragen vernachlässigt worden waren. Dabei gibt es bereits bei der Anzahl der Schlaganfallpatienten Unterschiede. Während in Deutschland der Anteil von Frauen an der Gesamtbevölkerung 50,7 % beträgt (destatis.de, Zugriff 17.12.2020), liegt der Anteil von Frauen an den deutschen Schlaganfallpatienten gemäß dem Gesundheitsberichtes für 2019 des Statistischen Bundesamtes bei nur 47,6 % [317], und das obwohl Frauen im Schnitt älter werden als Männer. Trotz der hohen Anzahl von Frauen mit Schlaganfallerkrankungen sind sie in RCTs unterrepräsentiert [318-320], mit bedingt durch den häufigen Ausschluss von Patienten jenseits des 80. Lebensjahres von der Teilnahme an randomisierten Studien [320]. Dadurch ist es gut möglich, dass eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede [321, 322] in auf solchen Studien basierenden Empfehlungen nicht ausreichend berücksichtigt sind.

Die AHA gab 2014 eine Leitlinie für die Schlaganfallvorbeugung von Frauen heraus [323]. Aber weder diese noch eine der anderen für diese Leitlinienentwicklung evaluierten externen Leitlinien geht auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Akuttherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls ein. Daher haben wir uns entschlossen hierzu noch ein eigenes Kapitel zu ergänzen, jedoch – weil es im Prozess der Leitlinienentwicklung zu spät war- ohne eigene Schlüsselfragen zu diesem Themenkomplex zu formulieren. Wir fordern unsere Nachfolger bei der Leitlinien-Weiterentwicklung ausdrücklich dazu auf, diesem Aspekt mehr Raum zu geben.

Um einen ersten Überblick zu diesem Thema zu geben, haben wir ein ähnliches Vorgehen angewendet, wie bei den übrigen Kapiteln. D.h. wir suchten in den entsprechenden elektronischen Datenbanken mit einer systematischen Suche (siehe Leitlinienreport, Kapitel 8.3) zunächst nach SRs und Meta-Analysen und ggfs. nach RCTs. Außerdem suchten wir in wichtigen, die Leitlinienempfehlungen entscheidend beeinflussenden Studien, nach Angaben welchen Anteil die einzelnen Geschlechter an der Gesamtpopulation hatten und inwiefern dies die Ergebnisse beeinflusste.

### 9.1. EMPFEHLUNG

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>1</sup>	LoE <sup>2</sup>	Lit.
A	Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Frauen mit einem akuten Schlaganfall anders diagnostiziert oder behandelt werden sollten als Männer. Keinesfalls sollte eine der in dieser Leitlinie beschriebenen wirksamen Therapieverfahren Patienten aufgrund des Geschlechtes vorenthalten werden (Konsens 100 %).	EK		[321, 322]

1: Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

2: Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [9]

### 9.2. SCHLAGANFALLERKENNUNG UND -ZUWEISUNG

Siehe auch SF 1.1.1 in Kapitel 6.1.1. Schlaganfallpatientinnen unterscheiden sich in Bezug auf Risikofaktoren wie auch Symptomkonstellationen von männlichen Schlaganfallpatienten. In einer systematischen Übersicht und Meta-Analyse von Giralt et al. mit 45 Studien und über 600.000 Patienten waren Frauen im Schnitt 5,2 Jahre älter als Männer und hatten häufiger eine Hypertonie (p=0,017) und ein Vorhofflimmern (p<,001). Seltener als bei Männern bestanden Alkohol- oder Nikotinkonsum

( $p < ,001$ ), eine Hyperlipidämie ( $p=0,033$ ) oder ein Diabetes mellitus ( $p=0,003$ ). Der Schweregrad des Schlaganfalls ermittelt an der NIHSS bei 3.277 Patienten unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern (im Mittel lag er bei 12). Gemäß dieser Meta-Analyse erlitten Frauen häufiger kardioembolische Schlaganfälle, während Männer mehr atherothrombotische Schlaganfälle aufwiesen [324]. Hingegen fand sich in einer gepoolten Auswertung der INSTRUCT-Gruppe (International Stroke Outcomes Study) mit acht Studien und 6.343 Patienten ein Unterschied in der Schwere des Schlaganfallsyndroms. Frauen hatten 35 % mehr schwere Schlaganfälle als Männer (RR 1,35; 95 %CI 1,24-1,46). Dieser Geschlechtsunterschied wurde nach Adjustierung für Alter, prä-morbider RS und Vorhofflimmern abgeschwächt, blieb aber statistisch signifikant (adjRR 1,20; 95 %CI 1,10-1,30). In ihrer Übersichtsarbeit weisen Bushnell et al. darauf hin, dass Frauen in der Akutphase möglicherweise häufiger atypische Schlaganfallsymptome zeigen. Unter Bezug auf vier Studien (zwei prospektiv, zwei retrospektiv) waren bei Frauen Bewusstseinsstörungen, kognitive Störungen und Inkontinenz häufiger als bei Männern [322]. In einer anderen Übersicht hatten Schlaganfallpatientinnen neben diesen Symptomen auch häufiger ein allgemeines Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schluckstörungen, oder Doppelbilder. Bei Männern hingegen waren typische Schlaganfallsymptome wie Dysarthrie, faziale Parese, und Sensibilitätsstörungen häufiger [321]. Möglicherweise erklärt diese unterschiedliche Symptomausprägung, dass in einer Auswertung von Rettungsdienstdaten in Nord-Kalifornien bei mehr als 10.000 Patienten festgestellt wurde, dass prä-hospital die Diagnose eines Schlaganfalls bei Frauen seltener korrekt gestellt wurde (OR 0,82; 95 %CI 0,71-0,94). Auch die Spezifität der Schlaganfalldiagnose war bei Patientinnen niedriger (OR 0,84; 95 %CI 0,78-0,90) [325].

### 9.3. STROKE UNIT THERAPIE

Siehe auch SF 1.2.1 in Kapitel 6.2.1. In einer bundesweiten Analyse in Deutschland zeigte sich eine alters-standardisierte Aufnahme in ein Krankenhaus wegen eines Schlaganfalls von 268 (Männer) gegenüber 244 (Frauen) auf 100.000 Einwohner im Jahr 2017. Auch unabhängig vom Alter wurden Frauen zwischen 2013 und 2017 weniger häufig auf einer Stroke Unit behandelt als Männer (OR 0,90; 95 %CI 0,89-0,92). Dies wurde auch nicht durch Aufnahmen auf die Intensivstation kompensiert. Die Behandlungsdauer auf der Stroke Unit unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern (Männer: 13,4-13,6 Tage; Frauen: 13,6-13,9 Tage). Jedoch wiesen Frauen eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit auf, 2017 verstarben 5,8 % der Männer gegenüber 8,8 % der Frauen (OR 0,91; 95 %CI 0,89-0,93) [326].

Schlaganfallpatientinnen profitieren nach bisheriger Datenlänge allerdings genauso von der Behandlung auf einer Stroke Unit wie Männer. In dem Cochrane-Review von 2020, der die wesentliche Grundlage der Empfehlung einer Stroke Unit Behandlung für alle Schlaganfallpatienten darstellte, betrug die OR für ein ungünstiges Outcome für Frauen 0,57 (95 %CI 0,41-0,79), für Männer lag die OR bei 0,75 (95 %CI 0,54-1,04). Der Interaktionstest war mit einem  $p=0,24$  nicht signifikant [91]. Eine in diesem Review nicht berücksichtigte Auswertung des österreichischen Schlaganfallregisters ergab, dass Frauen nach Adjustierung für ungleiche Basisdaten trotz identischer akuter Schlaganfallversorgung und vergleichbarer Neurorehabilitationsrate nach 3 Monaten im Vergleich zu Männern ein schlechteres funktionelles Ergebnis (mRS 3-5; OR 1,26; 95 %CI 1,17-1,36), aber eine geringere Letalität aufwiesen (OR 0,70; 95 %CI 0,78-0,88) [327].

### 9.4. ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE

Siehe auch SF 1.5.2 in Kapitel 6.5. In CAST (Chinese Acute Stroke Trial [328]) und IST (International Stroke Trial [329]), die beiden wesentlichen Studien zum Nachweis der Effektivität der frühzeitigen ASS-Gabe, waren Frauen mit 37 % bzw. 46 % unterrepräsentiert. Die geschlechtsbezogene Subgruppenauswertung ergab für Männer eine absolute Risikoreduktion für Schlaganfallrezidive von 1,0 %, für Frauen von nur 0,2 %. Letzteres war für sich nicht signifikant, aber die Konfidenzintervalle



überlappen sich und somit besteht keine statistische Heterogenität zwischen den Geschlechtern [167]. Dies wird auch in dem entsprechenden Cochrane-review so gesehen [330]. In den beiden großen Studien zur Evaluation einer frühzeitigen und zeitlich befristeten dualen antithrombotischen Therapie, war der Anteil von Frauen auch nicht wesentlich größer. An der POINT-Studie nahmen 45 % Frauen teil. Der Anteil von Frauen mit einem primären Endpunkt-Ereignis (Hirnfarkt, Myokardinfarkt, oder vaskulärer Tod) betrug unter ASS-Clopidogrel Kombination 4,8 %, unter der ASS-Monotherapie 6,7 % (HR 0,71; 95 %CI 0,50-1,01). Bei Männern betrugen die entsprechenden Ereignisraten 5,1 % bzw. 6,4 % (HR 0,79; 95 %CI 0,58-1,09). Der p-Wert des formalen Interaktionstests war 0,64 [153]. In der THALES-Studie betrug der Anteil von Frauen nur 38,8 %. Auch in dieser Studie gab es keinen relevanten Unterschied in Abhängigkeit vom Geschlecht. Primäre Endpunktereignisse (Schlaganfall oder Tod) traten bei Frauen unter der ASS-Ticagrelor-Kombination in 5,0 % und unter ASS-Monotherapie in 5,8 % der Fälle auf (HR 0,85; 95 %CI 0,65-1,10). Bei Männern betrugen die Ereignisraten 5,8 % unter Kombination und 7,1 % unter ASS (HR 0,82; 95 %CI 0,68-0,99). Ein Interaktionstest ist nicht veröffentlicht [154].

## 9.5. SYSTEMISCHE THROMBOLYSE THERAPIE

Siehe auch SF 2.1.1 in Kapitel 7.1. In einer Meta-Analyse untersuchten Strong et al. den Einfluss des Geschlechtes auf die systemische Thrombolyse. In dem 10-Jahres-Zeitraum zwischen 2008 und 2018 wurden 24 Studien identifiziert. Basierend auf 17 Studien mit Daten zu allen Hirnfarkt-Patienten hatten Frauen eine um 13 % geringere Wahrscheinlichkeit einer rt-PA-Behandlung als Männer (OR 0,87; 95 %CI 0,82-0,93). Allerdings bestand eine erhebliche Variabilität zwischen den Studien. Auch in der Subgruppe der – gemäß der Zulassungskriterien - für eine IVT geeigneten Patienten bestand ein – wenn auch nicht mehr signifikanter – Unterschied (OR 0,95; 95 %CI 0,88-1,02). Erfreulicherweise fand die Untersuchung des Zeittrends anhand von 33 Studien, die zwischen 2000 und 2018 veröffentlicht wurden, Hinweise darauf, dass sich der Geschlechtsunterschied in den letzten Jahren verringert hat [331]. Auch in der bereits zuvor zitierten Meta-Analyse von Giralt et al. wurde beschrieben, dass Frauen seltener mit rt-PA behandelt wurden (OR 0,80; 95 %CI 0,73–0,87,  $p < ,001$ ) [324]. Der geringere Anteil von Frauen, die eine IVT erhielten, wurde durch ihr späteres Eintreffen im Krankenhaus erklärt. Die höhere Prävalenz alleinlebender Frauen wurde als Risikofaktor für ein späteres Eintreffen und eine nicht durchgeführte IVT identifiziert [321, 322].

Bezüglich der Effektivität der IVT bei Frauen weisen Bushnell et al. in ihrer Übersicht zu geschlechtsspezifischen Behandlungsaspekten von Schlaganfallpatienten darauf hin, dass mehrere post-hoc Analysen der RCT-Daten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf Effektivität und Sicherheit der IVT gezeigt haben. Hierzu zählen die Ergebnisse der Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group (keine Geschlechtsunterschiede im IVT-Effekt bei Endpunkt mRS 0-1, Behandlung innerhalb 3 Std.:  $p=0,95$ ; Behandlung zwischen 3,1–4,5 Std.:  $p=0,53$ ) [193], sowie eine Studie der VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive)-Datenbank [332]. Letztere führte anhand zahlreicher Variablen (Alter, NIHSS, Infarktseite, Diabetes, Vorhofflimmern, Herzinfarkt und arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte) ein Matching zwischen Frauen und Männern durch. In dieser Analyse unterschieden sich die NNTs für Frauen und Männer weder in Bezug auf ein günstiges Outcome (mRS 0-1; 11,2 vs. 11,1) noch hinsichtlich der funktionellen Unabhängigkeit (mRS 0-2; 6,8 vs. 6,7). Auch in Bezug auf das Blutungsrisiko fand sich kein Unterschied. Frauen hatten allerdings eine geringere 3-Monats-Letalität im Vergleich zu Männern (adjHR 0,81; 95 %CI 0,70-0,94).

Ob sich diese Ergebnisse vergleichbar in die tägliche Behandlung von Schlaganfallpatient(inn)en umsetzen lassen, kann mangels Kontrolldaten nur anhand von Thrombolyse-Datenbanken abgeschätzt werden. Hier fand die kombinierte Analyse von Daten monozentrischer europäischer Schlaganfall-Datenbanken (TriSP, Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients) bei 9.495 Patienten, wovon 43,9 %

weiblich waren, nach Adjustierung für Unterschiede in den Basisdaten (Alter, NIHSS, pRS, Hypertonus, KHK, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchstatus und door-to-needle-Zeit) einen höheren Anteil von Frauen mit schlechtem 3-Monats-Outcome (mRS 3-6; adjOR 1,15; 95 %CI 1,02-1,31). Das Risiko einer sICH unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern (adjOR 0,93; 95 %CI 0,73-1,19) und die Letalität war bei Frauen geringer (adjOR 0,83; 95 %CI 0,70-0,99) [333]. Diese Daten wurden zusammen mit 15 weiteren Studien (3 Subgruppen von RCTs, 13 Kohortenstudien) von Liu et al. in einer Meta-Analyse mit dann immerhin 60.159 Patienten ausgewertet. Die Ergebnisse waren nahezu identisch mit den TriSP-Ergebnissen. Patientinnen hatten 11 % seltener ein ausgezeichnetes (mRS 0-1; 10 Studien; RR 0,89; 95 %CI 9-13 %), 11 % seltener ein gutes (mRS 0-2; 11 Studien; RR 0,89; 95 %CI 10-13 %) und 24 % häufiger ein schlechtes Outcome (mRS 3-6; 4 Studien; 95 %CI 1,11-1,36), wobei kein signifikanter Unterschied bzgl. des sICH-Risikos festgestellt wurde (12 Studien; RR 0,99; 95 %CI 0,92-1,07). Im Rahmen einer solchen Meta-Analyse ist eine Adjustierung für die zuvor beschriebenen Basisunterschiede aber kaum möglich, weswegen auch die Autoren folgern, dass die IVT weiblichen Schlaganfallpatientinnen nicht allein aufgrund ihres Geschlechts vorenthalten werden sollte [334].

## 9.6. ENDOVASKULÄRE SCHLAGANFALLTHERAPIE

Siehe auch SF 2.2.1 in Kapitel 7.2. Bezüglich der Analyse von Effektivität und Sicherheit der EST gibt es momentan ein einheitlicheres Bild als bei der IVT. Zwar wurde in einer Post-hoc-Analyse der MR CLEAN-Studie (500 Patienten, 41,6 % Frauen) eine geschlechtsspezifischer Effektivität dahingehend beobachtet, dass bei Frauen in der Shift-Analyse der mRS kein Effekt bestand (adjOR 0,99; 95 %CI 0,60-1,66; Interaktionstest  $p=0,016$ ) und sich sogar eine Übersterblichkeit der Interventionsgruppe zeigte (24 % vs. 15 %;  $p=0,07$ ) [335]. Jedoch zeigte die gepoolte Analyse der HERMES-Gruppe (einschließlich MR-CLEAN; 1.762 Patienten; 47,3 % Frauen) in einer vordefinierten Subgruppen-Auswertung, dass Männer und Frauen gleichermaßen von der Intervention profitierten: für Frauen adjOR 2,13 (95 %CI 1,47-3,07) für Männer adjOR 2,16 (95 %CI 1,59-2,96). Auch bezüglich der Sicherheitsendpunkte Letalität und sICH gab es keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 7).

In der täglichen Routine auf Deutschen Stroke Units hatten Patientinnen während des Beobachtungszeitraumes von 2013-2017 eine um 26 % (95 %CI 22 %–30 %) höhere Wahrscheinlichkeit per Thrombektomie behandelt zu werden als Männer [326].

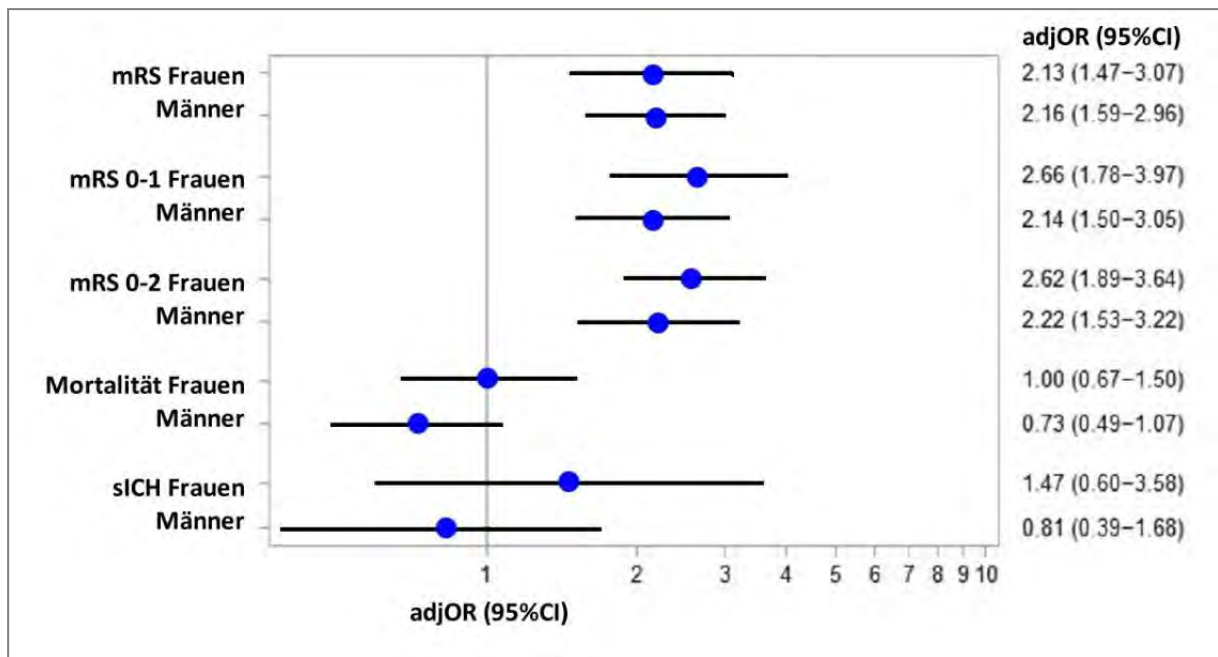


Abbildung 7: Geschlechtsspezifische Ergebnisse der endovaskulären Schlaganfalltherapie in der HERMES-Datenbank, gezeigt sind für Alter, NIHSS, Zeitfenster bis Randomisierung, Diabetes mellitus, früherer Schlaganfall, Verschlusslokalisation, iv-Thrombolyse, Kollateralgrad und Studie adjustierte Odds-Ratio mit 95 %Konfidenzintervall (modifiziert nach [335])

Vergleichbare Ergebnisse fanden sich bei der Auswertung einer Datenbank, die verschiedene Studien unter Verwendung des Solitaire-Stents umfasste (mRS 0-2; adjOR 1,0; 95 %CI 0,6-1,6) [336].

### 9.7. HEMIKRANIEKTOMIE

Siehe auch SF 3.1.1 und 3.1.2 in Kapitel 8.2. Da Frauen wie zuvor beschrieben häufiger außerhalb des Rekanalisations-Zeitfensters und mit schweren Schlaganfallsyndromen in der Klinik vorstellig werden, ist es wichtig, ob es bei der osteoklastischen Trepanation geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Die Meta-Analyse von Reinink et al. bezog sich auf 488 Patienten (42,8 % Frauen) aus sieben Studien. Ein befriedigendes funktionelles Outcome (mRS 0-3) nach einem Jahr wurde nach osteoklastischer Trepanation deutlich häufiger erreicht (adjOR 2,95; 95 %CI 1,55-5,60). Die Subgruppen-Auswertung nach Geschlecht ergab keine Heterogenität ( $p_{\text{Interaktion}}=0,34$ ); für Frauen betrug die adjOR 2,40 (95 %CI 0,86-6,66), für Männer 2,91 (95 %CI 1,23-6,91) [310].

### 9.8. ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Die vorliegenden Daten ergeben nach Auffassung der Leitliniengruppe keine Hinweise, dass Frauen mit akutem Schlaganfall anders behandelt werden sollten als Männer. Keinesfalls sollte eine der in dieser Leitlinie beschriebenen wirksamen Therapieverfahren Patienten aufgrund des Geschlechtes vorenthalten werden.

Natürlich erhebt diese Übersicht zu einigen wichtigen Aspekte der Behandlung akuter Schlaganfallpatientinnen und -patienten keinesfalls den Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr möchten wir auf die Notwendigkeit der weiteren Beachtung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede sowohl bei der Planung und Durchführung sowie Auswertung von RCTs als auch bei der Erstellung von Leitlinien hinweisen.

Und ja, auch uns ist natürlich aufgefallen, dass keiner der Leitlinien-Autoren weiblich ist. Auch hier sollte künftig auf eine größere Vielfalt geachtet werden.

## 10. FINANZIERUNG DER LEITLINIE

Es erfolgte keine finanzielle Unterstützung von pharmazeutischen Unternehmen oder anderen Unternehmen des Gesundheitswesens. Alle Autoren arbeiteten unentgeltlich. Fahrkosten, die im Rahmen der Leitlinienentwicklung entstanden, wurden von den einzelnen Fachgesellschaften getragen.

Auch bei der Erstellung des Amendment Okt 2022 gab es keinerlei Zusammenarbeit mit oder andere Unterstützung durch ein Unternehmen des Gesundheitswesens.

## 11. METHODIK DER LEITLINIENENTWICKLUNG

Siehe hierzu auch den separaten Leitlinienreport, der einen vollständigen Überblick über die verwendeten Methoden gibt. Hier werden nur die wesentlichen Schritte wiedergegeben.

Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurologie initiierte 2015 die Überarbeitung der damaligen S1-Leitlinie zur Schlaganfalltherapie und beauftragte Herrn Prof. Dr. Veltkamp (damals London, UK) und Herrn Prof. Dr. Ringleb (Heidelberg) damit. Diese entschieden – gemeinsam mit den Vorständen der DGN und DSG – die Leitlinie auf S2e-Niveau zu erarbeiten und machten Vorschläge für die zu beteiligenden Fachgesellschaften (siehe Leitlinienreport, Kapitel 2). Die Vorstände dieser Fachgesellschaften nominierten Mitglieder für die Leitliniengruppe.

Im Rahmen eines konsensuierenden Treffens der Leitliniengruppe wurden die Schwerpunkte der Leitlinie festgelegt und Arbeitsgruppen gebildet. Diese formulierten 53 Schlüsselfragen nach dem PICO-Prinzip (Patient, Intervention, Comparison, Outcome; siehe auch Leitlinienreport, Kapitel 3.1.1). Zur Verbesserung der Lesbarkeit wurden die endgültigen Schlüsselfragen so formuliert, dass sie mit einem Verb beginnen.

Für die Schlüsselfragen wurde die vorhandene Evidenz gesammelt. Hierfür wurden zunächst existierende Leitlinien identifiziert (siehe Leitlinienreport, Kapitel 3.1.2) und mit dem DELBI-Werkzeug der AWMF bewertet (<https://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/leitlinienbewertung/delbi>). Leitlinien, die nach Bewertung durch mehrere Mitglieder der Leitliniengruppe als methodisch hochwertig bewertet worden waren, konnten zur Beantwortung von Schlüsselfragen herangezogen werden. Falls für eine Schlüsselfrage keine ausreichenden Informationen aus einer dieser Leitlinien vorhanden war, wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten / Metaanalysen und falls solche nicht vorhanden waren nach randomisierten Studien gesucht. Die Suchverfahren sowie die Ergebnisse einer strukturierten Bewertung anhand validierter Werkzeuge sind im Leitlinienreport (Kapitel 3.1.3) dargelegt. Je nach Art der zugrundeliegenden Literatur wurde in Anlehnung an eine 2011 publizierte Evidenzgraduierung nach Oxford ein Evidenzlevel vergeben [9].

Code	Evidenzlevel
1	Metaanalysen oder systematische Reviews (SRs) randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) bzw. einzelne RCTs
2	SRs von Kohortenstudien bzw. einzelne Kohortenstudien
3	SRs von Fall-Kontrollstudien bzw. einzelne Fall-Kontrollstudien
4	Fallserien
5	Expertenkonsens, vormals Good clinical practice

Die Autorengruppen erstellten auf Basis dieser Evidenz dann die Textabschnitte und formulierten Empfehlungen. Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden aus den Evidenzstufen die „Stärke der Empfehlung“ (stark bis schwach) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind jedoch möglich (Details siehe Leitlinienreport, Kapitel 3.2.3).

Code	Empfehlungsstärke
↑↑	starke Empfehlung („soll“)
↑	Empfehlung („sollte“)
↔	Empfehlung offen („kann“)
EK	Expertenkonsens

Die Empfehlungen wurden zunächst im Umlaufverfahren abgestimmt. Dies ermöglichte zwar keine anonymisierte, aber immerhin unabhängige Abstimmung. Die endgültigen Formulierungen wurde auf einer virtuellen Konsensuskonferenz abgestimmt. Das Ergebnis ist im Leitlinienreport dargelegt (Details siehe Leitlinienreport, Kapitel 3.2.1).

Zur Feststellung der Konsensusstärke wurde bei allen Konsensuskonferenzen die absolute Anzahl der Ja-Stimmen, der Nein-Stimmen und der Enthaltungen dokumentiert. Der Grad der Zustimmung wurde als prozentualer Anteil der Ja-Stimmen an allen Ja- und Nein-Stimmen berechnet (d.h. Enthaltungen ging nicht in die Bestimmung der Konsensusstärke ein). Eine Übereinstimmung von mehr als 95 % wurde als „starker Konsens“ gewertet, eine Übereinstimmung zwischen 75 und 95 % als Konsens. Empfehlungen und Statements wurden so lange überarbeitet, bis sie mit starkem oder sehr starkem Konsens verabschiedet werden konnten.

Die Leitlinie wurden zur externen Begutachtung von Prof. Dr. Valeria Caso (Perugia, I), Prof. Dr. Frank Erbguth (Nürnberg, D), Prof. Dr. Rüdiger von Kummer (Dresden, D), Prof. Dr. Thomas Liebig (München, D) und Prof. Dr. Patrik Michel (Lausanne, Ch) bewertet. Ergänzungs- und Veränderungsvorschläge aus diesen externen Bewertungen wurden in der Leitliniengruppe diskutiert und im Falle eines starken Konsenses berücksichtigt. Dies betrifft die Schlüsselfragen 1.1.3 (Nr. C), 1.1.4 (Nr. C), 1.1.5 (Nr. B), 1.3.3 (Nr. B), 1.3.6 (Nr. B), 1.6.1. (Nr. A), 2.2.8 (Nr. A), 3.1.2 (Nr. D).

Schließlich wurden Empfehlungen und Leitlinientext von der Kommission Leitlinien der DGN, dem Vorstand der DSG, und den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet. Es handelt sich um somit um gemeinsame Empfehlungen der beteiligten Fachgesellschaften.

Im Mai 2022 wurde die Leitliniengruppe vom Vorstand der DSG beauftragt die Schlüsselfragen 2.1.5 (Alternative Thrombolytika) und 2.2.3 (bridging-Therapie) zu überarbeiten. Für die Literaturrecherche und -bewertung im Rahmen der Neubearbeitung wurde die gleiche Methodik angewendet wie bei der bisherigen Leitlinienerstellung (für Details wird auf den aktualisierten Leitlinienreport verwiesen). Bei der Bearbeitung wurde die gleiche Methodik angewendet wie in der Version von 2021. Für die Schlüsselfrage 2.1.5 wurde unter Verwendung des Review Managers der Cochrane Collaboration eine Metaanalyse erstellt. Die Ergebnisse sind Basis des Amendments Oktober 2022, das zur Leitlinienversion 5.1 führte. Die Vorstände der DSG und DGN stimmten dem Inhalt des Amendments „Oktober 2022“ zu. Die Vorstände weiterer Fachgesellschaften wurde nur dann involviert, falls der Delegierte dies für notwendig hielt. In Anbetracht der geringen Änderungen durch das Amendment wurde dies aber in keinem Fall für notwendig erachtet.

## 12. ERKLÄRUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT POTENZIELLEN INTERESSENKONFLIKTEN

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben, zuletzt in der Version 23.05.2018) zu Beginn der Tätigkeit in der Leitliniengruppe und vor der Konsensuskonferenz aktualisiert und vollständig ausgefüllt eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurden Nachbesserungen eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht werden. Alle Interessenerklärungen wurden von den Sekretären, die auch als nicht stimmberechtigte „Interessenkonfliktbeauftragte“ fungierten, und per Diskussion in der Leitliniengruppe geprüft. Eine Selbsteinschätzung fand nicht mehr statt.

Für das Amendment Okt 2022 wurden die Erklärungen der Autoren des Amendments und der Kapitelautoren, die an der Abstimmung des Amendments beteiligt wurden, zu potentiellen Interessenskonflikten aktualisiert und bei relevanten Änderungen erneut bewertet.

Gemäß dem Algorithmus der AWMF (aktuelle Version 2.4 vom 17.01.2018)<sup>10</sup> erfolgte die Einschätzung potenzielle Interessenskonflikte in „gering“, „moderat“ oder „hoch“ anhand Art und Höhe der Zuwendung, dem Empfänger (Institution oder persönlich), sowie Art, Intensität und Dauer einer Beziehung zu Unternehmen der Gesundheitswirtschaft. Für die Höhe der Zuwendung galt, dass persönlich erhaltene jährliche Beträge bis 1000€ als gering, 1001-5000€ als moderat und ab 5000€ als hoch klassifiziert wurden. Hauptamtliche Mitarbeiter von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft waren von der Entwicklung der Leitlinie ausgeschlossen.

Folgende Kriterien/Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, die absolute Höhe der Bezüge sowie die Art und die Intensität der Beziehung geprüft:

- Gutachter-/Beratertätigkeit: bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board
- Vorträge
- Autoren- oder Ko-Autorenschaft
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz)
- Indirekte Interessen (Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftlicher und klinischer Tätigkeiten)

Die DGN hatte 2019 unabhängig von diesem Verfahren die potenziellen Interessenskonflikte ihrer Delegierten (und auch die der DSG) geprüft<sup>11</sup>. Aufgrund von Zuwendungen der Fa. Boehringer Ingelheim zur Durchführung der ECASS4-Studie zu Actilyse® wurden die Interessenskonflikte von P. Ringleb als hoch eingeschätzt, so dass M. Köhrmann als Ko-Koordinator benannt wurde. Da die Finanzierung der ECASS4-Studie, deren finanzielle Unterstützung der Universitätsklinik Heidelberg bei der Bewertung der Interessenskonflikte 2019 seitens der DGN zur Empfehlung geführt hatte, dass Prof. Ringleb nicht an den Abstimmungen bzgl. Präparaten der Firma Boehringer Ingelheim teilnehmen

---

<sup>10</sup> [www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-interessenkonflikte.html](http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-interessenkonflikte.html)

<sup>11</sup> Eine Vorgabe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sieht seit Mai 2014 vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 % der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevanten Interessenskonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich zur Einführung der 50 %-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann

sollte, seit über 5 Jahren abgeschlossen ist, war Prof. Ringleb wieder voll in Entwurf und Abstimmung der Empfehlungsaktualisierung (Amendment Oktober 2022) beteiligt.

Gemäß dem Reglement der AWMF fungierten Leitliniengruppenmitglieder mit mind. geringen potenziellen Interessenskonflikten nicht als Kapitelverantwortlicher und waren nicht in führender Position an der Evidenzgewinnung beteiligt. Autoren mit moderaten Konflikten wurden instruiert an Abstimmungen zu Empfehlungen, bei denen konfliktbehaftete Präparate oder Medizinprodukte vorkamen, nicht teilzunehmen. Die Sekretäre der Leitliniengruppe achteten darauf, dass bei der Konsensuskonferenz diese Regel eingehalten wurde.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sind in der tabellarischen Zusammenfassung (Anhang 8.1) wiedergegeben.

### 13. GÜLTIGKEIT UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung: 27.10.2022 (Amendment Okt 2022, Version 5.1.)

Letzte formale Überarbeitung: 09.11.2022

Gültig bis: Mai 2024

Da es auch bei der Behandlung des akuten Schlaganfalls regelmäßig Neuerungen gibt, die Einfluss auf die Empfehlungen dieser Leitlinie haben könnten, haben wir die Gültigkeitsdauer in Absprache mit der AWMF auf drei Jahre befristet. Die Notwendigkeit einer vorzeitigen Ergänzung wird von den Vorständen der DGN und DSG, sowie den Leitlinienkoordinatoren (Prof. Dr. Peter A. Ringleb und Prof. Dr. Martin Köhrmann) fortwährend überprüft. Ein Jahr vor Ablauf der oben genannten Frist, werden die Vorstände der DGN und DSG die Aktualisierung in Auftrag geben.

Alle Leser der Leitlinie sind nachdrücklich aufgefordert, Vorschläge zu Ergänzungen (z.B. neue zu bearbeitende Themenkomplexe) an das Leitlinienbüro der DGN ([Leitlinien@dgn.org](mailto:Leitlinien@dgn.org)) oder die Autoren (Kontakt siehe Leitlinienbüro) zu senden.

## 14. ABKÜRZUNGEN

<b>95 %CI</b>	95 % Konfidenzintervall	<b>MRT</b>	Magnetresonanz-Tomografie
<b>adjOR</b>	adjusted Odds Ratio	<b>MT</b>	Mechanische Thrombektomie
<b>ACI</b>	A. carotis interna	<b>mTICI</b>	modified TICI
<b>ACM</b>	A. cerebri media	<b>NIHSS</b>	National Institute of Health Stroke Scale
<b>ADL</b>	activity of daily living	<b>NNT</b>	Number needed to treat
<b>ARR</b>	Absolute Risikoreduktion	<b>NPO</b>	Nil per os
<b>ASPECTS</b>	Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score	<b>NVN</b>	Neurovaskuläres Netzwerk
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure, Aspirin	<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>BP</b>	Blutdruck	<b>PEG</b>	Perkutane endoskopische Gastrostomie
<b>CAM-ICU</b>	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit	<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen Ovale
<b>CEA</b>	Carotis-Endarteriektomie	<b>PH2</b>	Parenchymale Einblutung Typ 2 (nach der SITS-Definition)
<b>cMRT</b>	cranielle Magnetresonanztomografie	<b>PICO</b>	<u>P</u> atient – <u>I</u> ntervention – <u>C</u> omparison – <u>O</u> utcome
<b>CS</b>	Conscious sedation	<b>pRS</b>	prämorbide Rankin Skala
<b>CT</b>	Computer-Tomografie	<b>PSD</b>	Post-Stroke-Delir
<b>CTA</b>	CT-Angiografie	<b>RCT</b>	Randomisierte klinische Studie
<b>DAPT</b>	Duale Thrombozytenaggregationshemmung	<b>RRR</b>	Relative Risikoreduktion
<b>DBP</b>	Diastolischer Blutdruck	<b>rt-PA</b>	Recombinant tissue plasminogen activator
<b>DNT</b>	Door-to-needle-Zeit	<b>SAE</b>	Serious adverse event
<b>DSA</b>	Digitale Subtraktions-Angiografie	<b>SBP</b>	Systolischer Blutdruck
<b>DSMB</b>	Data safety and monitoring board	<b>SBPV</b>	Systolische Blutdruck-Variabilität
<b>EK</b>	Experten-Konsens	<b>sICH</b>	symptomatic intracerebral hemorrhage
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm	<b>SITS</b>	Safe Implementation in Stroke
<b>EST</b>	Endovaskuläre Schlaganfalltherapie	<b>SMD</b>	standardisierte Mittelwertdifferenz
<b>eTICI</b>	expanded TICI	<b>SPG</b>	Ganglion sphenopalatinum
<b>FAST</b>	Face-Arm-Speech-Test	<b>SR</b>	Systematic Review
<b>FEES</b>	Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckens	<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke
<b>HR</b>	Hazard Ratio	<b>TICI</b>	Thrombolysis in Cerebral Infarction
<b>ICDSC</b>	Intensive Care Delirium Screening Checklist	<b>TEE</b>	Trans-oesophageale Echokardiografie
<b>IPC</b>	intermittierenden pneumatischen Kompression	<b>TTE</b>	Trans-thorakale Echokardiografie
<b>IVT</b>	Systemische Thrombolysen (intravenous thrombolysis)	<b>TVT</b>	Tiefe Venenthrombose
<b>GA</b>	General anaesthesia	<b>VEM</b>	Very early mobilisation
<b>GBA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss	<b>VISTA</b>	Virtual International Stroke Trials Archive
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice	<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>GCS</b>	graduated compression stockings		
<b>LoE</b>	Level of evidence		
<b>LSN</b>	Last seen normal		
<b>LVO</b>	Large vessel occlusion		
<b>LZ-EKG</b>	Langzeit-Elektrokardiogramm		
<b>MAP</b>	Mean arterial pressure		
<b>mRS</b>	modifizierte Rankin Skala		
<b>MRA</b>	Magnetresonanz-Angiografie		



## 15. LITERATUR

1. Veltkamp R, Fiehler J, Grond M et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Hrsg. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012.
2. Veltkamp R, Ringleb P. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-140.html>; Stand: 04.12.2015
3. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet 2000; 355(9216):1670-4. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02237-6
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 2009; 40(6):2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522653
5. Albers GW, Caplan LR, Easton JD et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. N Engl J Med 2002; 347(21):1713-6. doi: 10.1056/NEJMoa020564
6. Giles MF, Albers GW, Amarenco P et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. Neurology 2011; 77(13):1222-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182309f91
7. Rasura M, Baldereschi M, Di Carlo A et al. Effectiveness of public stroke educational interventions: a review. Eur J Neurol 2014; 21(1):11-20. doi: 10.1111/ene.12266
8. Boulanger JM, Butcher K, Gubitz G et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care. Available from: [www.strokebestpractices.ca/recommendations/acute-stroke-management](http://www.strokebestpractices.ca/recommendations/acute-stroke-management); Stand: 20.02.2019
9. OCEBM Levels of Evidence Working Group. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. Available from: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>; Stand: 17.02.2019
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018; 49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
12. Royal College of Physicians. National clinical guideline for stroke(fifth edition). Stand: 30.05.2017
13. NICE. Acute stroke. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/stroke>; Stand: 17.02.2019
14. Australian National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management Chapter 1 to 8. Available from: [informme.org.au/en/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management-2017](http://informme.org.au/en/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management-2017); Stand: 12.01.2020
15. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. Eur J Neurol 2018; 25(3):425-33. doi: 10.1111/ene.13539

16. Turc G, Bhogal P, Fischer U et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J* 2019; 4(1):6-12. doi: 10.1177/2396987319832140
17. Mader FM, Schwenke R. Schlaganfall - S3-Leitlinie. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-011.html>; Stand: 06.05.2020
18. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH et al. Prehospital stroke scales in urban environments: a systematic review. *Neurology* 2014; 82(24):2241-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000523
19. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR et al. Accuracy of Prediction Instruments for Diagnosing Large Vessel Occlusion in Individuals With Suspected Stroke: A Systematic Review for the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018; 49(3):e111-e22. doi: 10.1161/STR.0000000000000160
20. Beume LA, Hieber M, Kaller CP et al. Large Vessel Occlusion in Acute Stroke. *Stroke* 2018; 49(10):2323-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022253
21. Johannes B, Habib P, Schurmann K et al. Gaze Deviation and Paresis Score (GPS) Sufficiently Predicts Emergent Large Vessel Occluding Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 30(3):105518. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105518
22. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D et al. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003; 34(1):71-6. doi: 10.1161/01.str.0000044170.46643.5e
23. Nor AM, McAllister C, Louw SJ et al. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004; 35(6):1355-9. doi: 10.1161/01.STR.0000128529.63156.c5
24. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M et al. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke* 2000; 31(1):71-6. doi: 10.1161/01.str.31.1.71
25. Kothari RU, Pancioli A, Liu T et al. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999; 33(4):373-8. doi: 10.1016/s0196-0644(99)70299-4
26. Bray JE, Martin J, Cooper G et al. An interventional study to improve paramedic diagnosis of stroke. *Prehosp Emerg Care* 2005; 9(3):297-302. doi: 10.1080/10903120590962382
27. Bray JE, Martin J, Cooper G et al. Paramedic identification of stroke: community validation of the Melbourne ambulance stroke screen. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20(1):28-33. doi: 10.1159/000086201
28. Nor AM, Davis J, Sen B et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet neurology* 2005; 4(11):727-34. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70201-5
29. Roffe C, Nevatte T, Sim J et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(12):1125-35. doi: 10.1001/jama.2017.11463
30. Ding J, Zhou D, Sui M et al. The effect of normobaric oxygen in patients with acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurological research* 2018; 40(6):433-44. doi: 10.1080/01616412.2018.1454091
31. Bennett MH, Weibel S, Wasiak J et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11):CD004954. doi: 10.1002/14651858.CD004954.pub3
32. Poli S, Baron JC, Singhal AB et al. Normobaric hyperoxygenation: a potential neuroprotective therapy for acute ischemic stroke? *Expert Rev Neurother* 2017; 17(12):1131-4. doi: 10.1080/14737175.2017.1376657
33. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J* 2018; 3(1):5-21. doi: 10.1177/2396987317742065
34. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(4):326-35. doi: 10.1001/jama.2019.9346

35. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet neurology* 2007; 6(5):397-406. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70080-7
36. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1):CD005346. doi: 10.1002/14651858.CD005346.pub4
37. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A et al. Intravenous insulin treatment in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2014; 9(4):489-93. doi: 10.1111/ijvs.12225
38. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet neurology* 2009; 8(5):434-40. doi:
39. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015; 10(6):941-9. doi: 10.1111/ijvs.12579
40. Prasad K, Krishnan PR Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta neurologica Scandinavica* 2010; 122(6):404-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01326.x
41. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC et al. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD001247. doi: 10.1002/14651858.CD001247.pub2
42. de Ridder IR, den Hertog HM, van Gemert HM et al. PAIS 2 (Paracetamol [Acetaminophen] in Stroke 2): Results of a Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stroke* 2017; 48(4):977-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015957
43. Reinink H, de Jonge JC, Bath PM et al. PRECIOUS: PREvention of Complications to Improve OUTcome in elderly patients with acute Stroke. Rationale and design of a randomised, open, phase III, clinical trial with blinded outcome assessment. *Eur Stroke J* 2018; 3(3):291-8. doi: 10.1177/2396987318772687
44. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS et al. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Stroke* 2015; 46(7):1883-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009552
45. Bath PM, Krishnan K Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10):CD000039. doi: 10.1002/14651858.CD000039.pub3
46. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10174):877-88. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8
47. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374(24):2313-23. doi: 10.1056/NEJMoa1515510
48. Investigators R- Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10175):1009-20. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1
49. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2016; 1(1):6-19. doi: 10.1177/2396987316628384
50. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3):CD000024. doi: 10.1002/14651858.CD000024.pub4
51. Sandercock PA, Leong TS Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD000119. doi: 10.1002/14651858.CD000119.pub4
52. Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8):CD001922. doi: 10.1002/14651858.CD001922.pub3

53. Zhang D, Li F, Li X et al. Effect of Intermittent Pneumatic Compression on Preventing Deep Vein Thrombosis Among Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2018; 15(3):189-96. doi: 10.1111/wvn.12288
54. Collaboration CT, Dennis M, Sandercock P 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. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61050-8
55. 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(7):840-55. doi: 10.1111/ijvs.12309
56. Burgos R, Breton I, Cereda E et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2018; 37(1):354-96. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003
57. Wirth R, Smoliner C, Jager M et al. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp Transl Stroke Med* 2013; 5(1):14. doi: 10.1186/2040-7378-5-14
58. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: identification and management of dysphagia. Stand: 03.11.2014
59. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR et al. Effect of Dysphagia Screening Strategies on Clinical Outcomes After Stroke: A Systematic Review for the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018; 49(3):e123-e8. doi: 10.1161/STR.000000000000159
60. Geeganage C, Beavan J, Ellender S et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD000323. doi: 10.1002/14651858.CD000323.pub2
61. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1:CD008530. doi: 10.1002/14651858.CD008530.pub3
62. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E et al. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet* 2015; 385(9977):1519-26. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62456-9
63. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet* 2015; 386(10006):1835-44. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00126-9
64. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017; 2(2):103-15. doi: 10.1177/2396987317705536
65. Gilad R, Boaz M, Dabby R et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011; 95(3):227-31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.002
66. Mansutti I, Saiani L, Palese A Detecting delirium in patients with acute stroke: a systematic review of test accuracy. *BMC neurology* 2019; 19(1):310-21. doi: 10.1186/s12883-019-1547-4
67. Carin-Levy G, Mead G, Nicol K et al. Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review. *Journal of neurology* 2011; 259:1590–9. doi: 10.1007/s00415-011-6383-4
68. Shi Q, Presutti R, Selchen D et al. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43(3):645-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.643726
69. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (Registernummer 001 - 012). Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>; Stand: 07.09.2020
70. Rice KL, Bennett MJ, Berger L et al. A Pilot Randomized Controlled Trial of the Feasibility of a Multicomponent Delirium Prevention Intervention Versus Usual Care in Acute Stroke. *J Cardiovasc Nurs* 2017; 32(1):E1-E10. doi: 10.1097/JCN.0000000000000356

71. Maschke M, Duning T, Hansen H-C et al. Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir, S1-Leitlinie. 2020 15.01.2021 [cited 15.01.2021]. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, [cited 15.01.2021]. Available from: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/12/030006\\_LL\\_Delir\\_2020.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/12/030006_LL_Delir_2020.pdf).
72. Nabavi DG, Koennecke HC, Ossenbrink M et al. Zertifizierungskriterien für Stroke-Units in Deutschland: Update 2018. *Der Nervenarzt* 2019; 90(4):335-42. doi: 10.1007/s00115-018-0633-y
73. Shaw RC, Walker G, Elliott E et al. Occurrence Rate of Delirium in Acute Stroke Settings: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2019; 50(11):3028-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025015
74. Boßelmann C, Zurloh J, Stefanou MI et al. Delirium Screening in Aphasic Patients With the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC): A Prospective Cohort Study. *Front Neurol* 2019; 10:1198. doi: 10.3389/fneur.2019.01198
75. von Hofen-Hohloch J, Awissus C, Fischer MM et al. Delirium Screening in Neurocritical Care and Stroke Unit Patients: A Pilot Study on the Influence of Neurological Deficits on CAM-ICU and ICDSC Outcome. *Neurocrit Care* 2020; 33(3):708-17. doi: 10.1007/s12028-020-00938-y
76. Fleischmann R, Warwas S, Andrasch T et al. Course and Recognition of Poststroke Delirium: A Prospective Noninferiority Trial of Delirium Screening Tools. *Stroke* 2021; 52(2):471-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031019
77. Infante MT, Pardini M, Balestrino M et al. Delirium in the acute phase after stroke: comparison between methods of detection. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2017; 38(6):1101-4. doi: 10.1007/s10072-017-2832-x
78. Kutlubayev M, Bikbulatova L, Akhmadeeva L Early Diagnosis of Delirium in Elderly Patients with Acute Stroke. *Advances in Gerontology* 2016; 6(1):60-6. doi: 10.1134/S2079057016010082
79. Lees R, Corbet S, Johnston C et al. Test accuracy of short screening tests for diagnosis of delirium or cognitive impairment in an acute stroke unit setting. *Stroke* 2013; 44(11):3078-83. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001724
80. Mitasova A, Kostalova M, Bednarik J et al. Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine* 2012; 40(2):484-90. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da12
81. Berlit P, Busse O, Diener HC et al. Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfall-Spezialstationen (Stroke Units) - Aktualisierung 1997. *Der Nervenarzt* 1997; 69:180-5. doi: 10.1007/s00115-015-4395-5
82. Nabavi DG, Ossenbrink M, Schinkel M et al. Aktualisierte Zertifizierungskriterien für regionale und überregionale Stroke-Units in Deutschland. *Der Nervenarzt* 2015; 86(8):978-88. doi: 10.1007/s00115-011-3247-1
83. Ringelstein EB, Müller-Jensen A, Nabavi DG et al. Erweiterte Stroke-Unit. *Der Nervenarzt* 2011; 82(6):778-84. doi: 10.1007/s00115-011-3247-1
84. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU et al. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet neurology* 2006; 5(9):742-8. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70527-0 [pii]
85. Stroke Unit Trialists' Collaboration Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (9):CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub3
86. Chan DK, Cordato D, O'Rourke F et al. Comprehensive stroke units: a review of comparative evidence and experience. *Int J Stroke* 2013; 8(4):260-4. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00850.x
87. Sun Y, Paulus D, Eyssen M et al. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: what's beyond the statistical significance? *BMC Med Res Methodol* 2013; 13:132-42. doi: 10.1186/1471-2288-13-132
88. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370(9596):1432-42. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61448-2

89. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet neurology* 2007; 6(11):953-60. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70248-X
90. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *European Stroke Journal* 2021; doi: 10.1177/2396987321992905
91. Langhorne P, Ramachandra S Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; (4. ):CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub4
92. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369(9558):283-92. doi:
93. Perry JJ, Sivilotti MLA, Emond M et al. Prospective validation of Canadian TIA Score and comparison with ABCD2 and ABCD2i for subsequent stroke risk after transient ischaemic attack: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2021; 372:n49. doi: 10.1136/bmj.n49
94. Amarenco P, Lavallee PC, Monteiro Tavares L et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378(23):2182-90. doi: 10.1056/NEJMoa1802712
95. Purrucker JC, Hartig F, Richter H et al. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open* 2017; 7(9):e016893. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016893
96. Singer OC, Dvorak F, du Mesnil de Rochemont R et al. A simple 3-item stroke scale: comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005; 36(4):773-6. doi: 10.1161/01.STR.0000157591.61322.df
97. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 2008; 39(8):2264-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.508127
98. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; 45(1):87-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003071
99. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H et al. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke* 2015; 46(6):1508-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008804
100. Lima FO, Silva GS, Furie KL et al. Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke* 2016; 47(8):1997-2002. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013301
101. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP et al. Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion: Design and Comparison With Other Scales. *Stroke* 2016; 47(7):1772-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012482
102. Abilleira S, Perez de la Ossa N, Jimenez X et al. Transfer to the Local Stroke Center versus Direct Transfer to Endovascular Center of Acute Stroke Patients with Suspected Large Vessel Occlusion in the Catalan Territory (RACECAT): Study protocol of a cluster randomized within a cohort trial. *Int J Stroke* 2019; 14(7):734-44. doi: 10.1177/1747493019852176
103. Behrndtz A, Johnsen SP, Valentin JB et al. TRIAGE-STROKE: Treatment strategy In Acute large vessel occlusion: Prioritize IV or endovascular treatment-A randomized trial. *Int J Stroke* 2020; 15(1):103-8. doi: 10.1177/1747493019869830
104. Fiebach J, Jansen O, Schellinger P et al. Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology* 2001; 43(8):628-32. doi:
105. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet neurology* 2011; 10(11):978-86. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70192-2
106. DIMDI. Operationen- und Prozedurenschlüssel, Version 2021 [Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2021/block-8-97...8-98.htm>].

107. Ciccone A, Celani MG, Chiaramonte R et al. Continuous versus intermittent physiological monitoring for acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (5):CD008444. doi: 10.1002/14651858.CD008444.pub2
108. Middleton S, McElduff P, Ward J et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9804):1699-706. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61485-2
109. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006; 37(10):2531-4. doi: 10.1161/01.STR.0000241064.46659.69
110. Holmes M, Rathbone J, Littlewood C et al. Routine echocardiography in the management of stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2014; 18(16):1-176. doi: 10.3310/hta18160
111. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2019; 140(22):1834-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
112. Häusler KG, Gröschel K, Köhrmann M et al. Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(10):871-80. doi: 10.1007/s00392-018-1256-9
113. Torbey MT, Bösel J, Rhoney DH et al. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction : a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocrit Care* 2015; 22(1):146-64. doi: 10.1007/s12028-014-0085-6
114. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* 2020:early online. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
115. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitza G et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke* 2018; 13(9):949-84. doi: 10.1177/1747493018786616
116. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370(26):2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600
117. Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR et al. Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests--individual patient data meta-analysis. *Radiology* 2009; 251(2):493-502. doi: 10.1148/radiol.2512080284
118. Zou H, Zhang Y, Tong J et al. Multidetector computed tomography for detecting left atrial/left atrial appendage thrombus: a meta-analysis. *Intern Med J* 2015; 45(10):1044-53. doi: 10.1111/imj.12862
119. Vira T, Pechlivanoglou P, Connelly K et al. Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging vs. transoesophageal echocardiography for diagnosing left atrial appendage thrombi. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2019; 21(1):e1-e10. doi: 10.1093/europace/euy142
120. Aimo A, Kollia E, Ntritsos G et al. Echocardiography versus computed tomography and cardiac magnetic resonance for the detection of left heart thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2020:early online. doi: 10.1007/s00392-020-01741-7
121. Groeneveld NS, Guglielmi V, Leeftang MMG et al. CT angiography vs echocardiography for detection of cardiac thrombi in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology* 2020; 267(6):1793-801. doi: 10.1007/s00415-020-09766-8
122. Harloff A, Handke M, Reinhard M et al. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37(3):859-64. doi: 10.1161/01.STR.0000202592.87021.b7
123. Marti-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO et al. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5:CD009880. doi: 10.1002/14651858.CD009880.pub3

124. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(2):252-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011
125. Diener HC, Grau A, Baldus S et al. S2e Leitlinien der DGN - Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale. Available from: <https://dgn.org/leitlinien/II-030-142-kryptogener-schlaganfall-und-offenes-foramen-ovale-2018>; Stand: 13.09.2018
126. Afzal MR, Gunda S, Waheed S et al. Role of Outpatient Cardiac Rhythm Monitoring in Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2015; 38(10):1236-45. doi: 10.1111/pace.12688
127. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology* 2015; 14(4):377-87. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X
128. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2017; 16(4):282-90. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9
129. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. . *Lancet* 1993; 342(8882):1255-62. doi:
130. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370(26):2467-77. doi: 10.1056/NEJMoa1311376
131. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T et al. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients: Three-Year Results From the Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9(1):e003333. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003333
132. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *European heart journal* 2015; 36(26):1660-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv115
133. Higgins P, Dawson J, MacFarlane PW et al. Predictive value of newly detected atrial fibrillation paroxysms in patients with acute ischemic stroke, for atrial fibrillation after 90 days. *Stroke* 2014; 45(7):2134-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005405
134. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J et al. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2013; 44(9):2525-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001927
135. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose (2. Auflage). Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/004-028.html>; Stand: 04.03.2020
136. Netuka D, Belsan T, Broulikova K et al. Detection of carotid artery stenosis using histological specimens: a comparison of CT angiography, magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography and Doppler ultrasonography. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158(8):1505-14. doi: 10.1007/s00701-016-2842-0
137. Ringelstein EB, Dittrich R, Sitzer M et al. S1-Leitlinie Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien. . Available from: <https://dgn.org/leitlinien/030-005-spontane-dissektionen-der-extrakraniellen-und-intrakraniellen-hirnversorgenden-arterien-2016/>; Stand: 11.01.2017
138. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
139. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050
140. Mattioni A, Cenciarelli S, Eusebi P et al. Transcranial Doppler sonography for detecting stenosis or occlusion of intracranial arteries in people with acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2:CD010722. doi: 10.1002/14651858.CD010722.pub2



141. Allendörfer J, Görtler M, von Reutern GM et al. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet neurology* 2006; 5(10):835-40. doi:
142. van den Wijngaard IR, Holswilder G, van Walderveen MA et al. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions. *Brain Behav* 2016; 6(11):e00536. doi: 10.1002/brb3.536
143. Koo J The Latest Information on Intracranial Atherosclerosis: Diagnosis and Treatment. *Interv Neurol* 2015; 4(1-2):48-50. doi: 10.1159/000438779
144. Pagán RJ, Parikh PP, Mergo PJ et al. Emerging role of cardiovascular CT and MRI in the evaluation of stroke. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204(2):269-80. doi: 10.2214/AJR.14.13051
145. Yaghi S, Liberman AL, Atalay M et al. Cardiac magnetic resonance imaging: a new tool to identify cardioaortic sources in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(1):31-7. doi: 10.1136/jnnp-2016-314023
146. Sipola P, Hedman M, Onatsu J et al. Computed tomography and echocardiography together reveal more high-risk findings than echocardiography alone in the diagnostics of stroke etiology. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(6):521-30. doi: 10.1159/000350734
147. Yeo LLL, Holmin S, Andersson T et al. Nongated Cardiac Computed Tomographic Angiograms for Detection of Embolic Sources in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017; 48(5):1256-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016903
148. Mohammad Y, Alhoqbani T, Alfaqih R et al. Cardiovascular MRI: A valuable tool to detect cardiac source of emboli in cryptogenic ischemic strokes. *Brain Behav* 2020; 10(6):e01620. doi: 10.1002/brb3.1620
149. Bahr Hosseini M, Saver JL Mechanisms of action of acute and subacute sphenopalatine ganglion stimulation for ischemic stroke. *Int J Stroke* 2020; 15(8):839-48. doi: 10.1177/1747493020920739
150. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC et al. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT-24B): an international, randomised, double-blind, sham-controlled, pivotal trial. *Lancet* 2019; 394(10194):219-29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31192-4
151. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC et al. Sphenopalatine Ganglion Stimulation to Augment Cerebral Blood Flow. *Stroke* 2019; 50:2108-17. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024582
152. Khurana D, Kaul S, Schneider D et al. Implant for Augmentation of Cerebral Blood Flow Trial-1 (ImpACT-1). A single-arm feasibility study evaluating the safety and potential benefit of the Ischemic Stroke System for treatment of acute ischemic stroke. *PLoS One* 2019; 14(7):e0217472. doi: 10.1371/journal.pone.0217472
153. Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410
154. Johnston SC, Amarenco P, Denison H et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020; 383(3):207-17. doi: 10.1056/NEJMoa1916870
155. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340
156. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 363:k5108. doi: 10.1136/bmj.k5108
157. Dawson J, Merwick Á, Webb A et al. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *European Stroke Journal* 2021; doi: 10.1177/23969873211000877
158. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 363:k5130. doi: 10.1136/bmj.k5130
159. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet neurology* 2007; 6(11):961-9. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70250-8

160. Wang X, Zhao X, Johnston SC et al. Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in TIA or minor stroke: CHANCE substudy. *Neurology* 2015; 85(7):573-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001844
161. Pan Y, Jing J, Chen W et al. Risks and benefits of clopidogrel-aspirin in minor stroke or TIA: Time course analysis of CHANCE. *Neurology* 2017; 88(20):1906-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000003941
162. Wang Y, Pan Y, Zhao X et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation* 2015; 132(1):40-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791
163. Tillman H, Johnston SC, Farrant M et al. Risk for Major Hemorrhages in Patients Receiving Clopidogrel and Aspirin Compared With Aspirin Alone After Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the POINT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 76(7):774-82. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0932
164. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD et al. Time Course for Benefit and Risk of Clopidogrel and Aspirin After Acute Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. *Circulation* 2019; 140(8):658-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040713
165. Amarenco P, Denison H, Evans SR et al. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Prevention of Disabling Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4396
166. Amarenco P, Denison H, Evans SR et al. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke* 2020; 51(12):3504-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032239
167. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000; 31(6):1240-9. doi: 10.1161/01.str.31.6.1240
168. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431):331-7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16870-0
169. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa052968
170. Benavente OR, Hart RG, McClure LA et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133
171. Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2013; 8(6):479-83. doi: 10.1111/ijvs.12129
172. Johnston SC, Amarenco P, Denison H et al. THALES: Supplementary Appendix. Available from: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1916870/suppl\\_file/nejmoa1916870\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1916870/suppl_file/nejmoa1916870_appendix.pdf); Stand: 19.02.2021
173. Wang J. CHANCE-2: Clopidogrel with aspirin in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events II <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04078737> U.S. National Library of Medicine; [updated 22.04.2021.
174. Pollock A, Baer G, Campbell P et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4):CD001920. doi: 10.1002/14651858.CD001920.pub3
175. AVERT Trial Collaboration group Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9988):46-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00690-0
176. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD006187. doi: 10.1002/14651858.CD006187.pub3
177. (DGfNR) DGfNeV. S3-Leitlinie Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall der DGfNR (AWMF-Register-Nr. 080-001). Available from: [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html); Stand: 30.09.2020

178. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(2):e87987. doi: 10.1371/journal.pone.0087987
179. Lynch E, Hillier S, Cadilhac D When should physical rehabilitation commence after stroke: a systematic review. *Int J Stroke* 2014; 9(4):468-78. doi: 10.1111/ijvs.12262
180. Wattchow KA, McDonnell MN, Hillier SL Rehabilitation Interventions for Upper Limb Function in the First Four Weeks Following Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99(2):367-82. doi: 10.1016/j.apmr.2017.06.014
181. Brady MC, Kelly H, Godwin J et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6):CD000425. doi: 10.1002/14651858.CD000425.pub4
182. Mitchell C, Bowen A, Tyson S et al. Interventions for dysarthria due to stroke and other adult-acquired, non-progressive brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD002088. doi: 10.1002/14651858.CD002088.pub3
183. Nobis-Bosch R, Springer L, Radermacher I et al. Supervidiertes Heimtraining bei Aphasie: Sprachlernen im Dialog. *Forum Logopädie* 2010; 24(5):6-12. doi:
184. Nouwens F, de Lau LM, Visch-Brink EG et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment for aphasia due to stroke: A randomised controlled trial (Rotterdam Aphasia Therapy Study-3). *Eur Stroke J* 2017; 2(2):126-36. doi: 10.1177/2396987317698327
185. Godecke E, Armstrong E, Rai T et al. A randomized control trial of intensive aphasia therapy after acute stroke: The Very Early Rehabilitation for SpEech (VERSE) study. *Int J Stroke* 2020:Online ahead of print. doi: 10.1177/1747493020961926
186. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995; 274(13):1017-25. doi:
187. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1581-7. doi:
188. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369(9558):275-82. doi:
189. Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ et al. Get With the Guidelines-Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2009; 119(1):107-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783688
190. Gumbinger C, Reuter B, Hacke W et al. Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. *Neurology* 2016; 86(21):1975-83. doi: 10.1212/WNL.0000000000002695
191. Berge E, Whiteley W, Audebert H et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal* 2021; doi: 10.1177/2396987321989865
192. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.pub3
193. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384(9958):1929-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
194. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9834):2352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5
195. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9834):2364-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7
196. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656

197. Ahmed N, Lees KR, Ringleb PA et al. Outcome after stroke thrombolysis in patients >80 years treated within 3 hours vs >3-4.5 hours. *Neurology* 2017; 89(15):1561-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000004499
198. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Pre-authorization evaluation of medicines for human use. 2002. doi:
199. Bluhmki E, Danays T, Biegert G et al. Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years: Pooled Analyses of Individual Patient Data. *Stroke* 2020; 51(8):2322-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028396
200. Ahmed N, Hermansson K, Bluhmki E et al. The SITS-UTMOST: A registry-based prospective study in Europe investigating the impact of regulatory approval of intravenous Actilyse in the extended time window (3-4.5 h) in acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2016; 1(3):213-21. doi: 10.1177/2396987316661890
201. Boehringer Ingelheim. Gebrauchsinformation: Information für Anwender: Actilyse. doi:
202. Thomalla G, Boutitie F, Ma H et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2020; 396(10262):1574-84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32163-2
203. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019; 394(10193):139-47. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0
204. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Malhotra K et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology* 2020; 94(12):e1241-e8. doi: 10.1212/WNL.0000000000008904
205. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet neurology* 2008; 7(4):299-309. doi:
206. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019; 14(5):483-90. doi: 10.1177/1747493019840938
207. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019; 380(19):1795-803. doi: 10.1056/NEJMoa1813046
208. Michel P, Ntaios G, Reichhart M et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial. *Neuroradiology* 2012; 54(6):579-88. doi: 10.1007/s00234-011-0944-1
209. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379(7):611-22. doi: 10.1056/NEJMoa1804355
210. Koga M, Yamamoto H, Inoue M et al. Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2020; 51(5):1530-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028127
211. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet neurology* 2015; 14(6):575-84. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00047-2
212. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet neurology* 2009; 8(2):141-50. doi:
213. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): A Phase II MRI-Based 9-Hour Window Acute Stroke Thrombolysis Trial With Intravenous Desmoteplase. *Stroke* 2005; 36(1):66-73. doi:
214. Sykora M, Kellert L, Michel P et al. Thrombolysis in Stroke With Unknown Onset Based on Non-Contrast Computerized Tomography (TRUST CT). *J Am Heart Assoc* 2020; 9(4):e014265. doi: 10.1161/JAHA.119.014265

215. Haley EC, Jr., Thompson JL, Grotta JC et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010; 41(4):707-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572040
216. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet neurology* 2015; 14(4):368-76. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70017-7
217. Logallo N, Novotny V, Assmus J et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet neurology* 2017; 16(10):781-8. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3
218. Parsons M, Spratt N, Bivard A et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366(12):1099-107. doi: 10.1056/NEJMoa1109842
219. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378(17):1573-82. doi: 10.1056/NEJMoa1716405
220. Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg* 2019; 119(3):359-67. doi: 10.1007/s13760-018-0933-9
221. Oliveira M, Fidalgo M, Fontao L et al. Tenecteplase for thrombolysis in stroke patients: Systematic review with meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021; 42:31-7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.026
222. Kheiri B, Osman M, Abdalla A et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46(4):440-50. doi: 10.1007/s11239-018-1721-3
223. Burgos AM, Saver JL Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke* 2019; 50(8):2156-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025080
224. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A et al. Intravenous Thrombolysis With Tenecteplase in Patients With Large Vessel Occlusions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2021; 52(1):308-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030220
225. Katsanos AH, Psychogios K, Turc G et al. Off-Label Use of Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open* 2022; 5(3):e224506. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.4506
226. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L et al. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(13):1257-65. doi: 10.1001/jama.2020.1511
227. Menon BK, Swartz RH, editors. Intravenous Alteplase compared to Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke. The AcT RCT. *ESOC 2022*; 2022 04.05.2022; Lyon.
228. Menon BK, Buck BH, Singh N et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400(10347):161-9. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6
229. Kvistad CE, Naess H, Helleberg BH et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet neurology* 2022; 21(6):511-9. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00124-7
230. Roaldsen MB, editor TWIST. A randomized controlled trial of thrombolysis with tenecteplase in patients who wake up with acute ischemic stroke. *ESOC 22*; 2022 05.05.2022; Lyon2022.
231. Bivard A, Zhao H, Churilov L et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet neurology* 2022; 21(6):520-7. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5
232. Nacu A, Kvistad CE, Naess H et al. NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study): Randomized Controlled Contrast-Enhanced Sonothrombolysis in an Unselected Acute Ischemic Stroke Population. *Stroke* 2017; 48(2):335-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014644

233. Alexandrov AV, Kohrmann M, Soenne L et al. Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2019; 18(4):338-47. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30026-2
234. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet neurology* 2010; 9(9):866-74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4
235. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320(2):156-66. doi: 10.1001/jama.2018.8496
236. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K et al. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke* 2004; 35(10):2418-24. doi: 10.1161/01.STR.0000140891.70547.56
237. National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PASSG Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005; 46(3):243-52. doi: 10.1016/j.annemergmed.2005.02.013
238. Khatri P, Tayama D, Cohen G et al. Effect of Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients With Mild Stroke in the Third International Stroke Trial-3: Post Hoc Analysis. *Stroke* 2015; 46(8):2325-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009951
239. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2009; 8(12):1095-102. doi:
240. Romano JG, Smith EE, Liang L et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol* 2015; 72(4):423-31. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4354
241. Lees KR, Emberson J, Blackwell L et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke* 2016; 47(9):2373-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644
242. Lei Z, Li S, Hu S et al. Effects of Baseline Systolic Blood Pressure on Outcome in Ischemic Stroke Patients With Intravenous Thrombolysis Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurologist* 2020; 25(3):62-9. doi: 10.1097/NRL.0000000000000267
243. Malhotra K, Ahmed N, Filippatou A et al. Association of Elevated Blood Pressure Levels with Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke* 2019; 21(1):78-90. doi: 10.5853/jos.2018.02369
244. Teng RSY, Tan BYQ, Miny S et al. Effect of Pretreatment Blood Pressure on Outcomes in Thrombolysed Acute Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(4):906-19. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.008
245. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352(9136):1245-51. doi:
246. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40(7):2442-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548602
247. Zeumer H, Ringelstein EB, Hacke W Gefäßrekanalisierende Verfahren der interventionellen Neuroradiologie. *Röfo* 1983; 139(5):467-75. doi: 10.1055/s-2008-1055930
248. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10):914-23. doi: 10.1056/NEJMoa1212793
249. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300
250. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
251. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015; 372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792

252. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
253. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
254. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
255. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2016; 15(11):1138-47. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6
256. Fiehler J, Gerloff C Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(49):830-6. doi: 10.3238/arztebl.2015.0830
257. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X
258. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke* 2016; 47(9):2331-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372
259. Muir KW, Ford GA, Messow CM et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(1):38-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-314117
260. Khoury NN, Darsaut TE, Ghostine J et al. Endovascular thrombectomy and medical therapy versus medical therapy alone in acute stroke: A randomized care trial. *J Neuroradiol* 2017; 44(3):198-202. doi: 10.1016/j.neurad.2017.01.126
261. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
262. Albers GW, Marks MP, Kemp S et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8):708-18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
263. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1279-88. doi: 10.1001/jama.2016.13647
264. Roman LS, Menon BK, Blasco J et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet neurology* 2018; 17(10):895-904. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30242-4
265. Turc G, Tsvigoulis G, Audebert HJ et al. European Stroke Organisation - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J* 2022; 7(1):I-XXVI. doi: 10.1177/23969873221076968
266. Yang P, Zhang Y, Zhang L et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2020; 382(21):1981-93. doi: 10.1056/NEJMoa2001123
267. Zi W, Qiu Z, Li F et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(3):234-43. doi: 10.1001/jama.2020.23523
268. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(3):244-53. doi: 10.1001/jama.2020.23522
269. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med* 2021; 385(20):1833-44. doi: 10.1056/NEJMoa2107727
270. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400(10346):104-15. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00537-2
271. Mitchell PJ, Yan B, Churilov L et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: an open-label, blinded-

- endpoint, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400(10346):116-25. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00564-5
272. Berge E, Whiteley W, Audebert H et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865
273. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2017; 378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
274. Albers GW, Marks MP, Kemp S et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; (378):708-18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
275. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke* 2016; 47(3):798-806. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012360
276. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ et al. Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147287. doi: 10.1371/journal.pone.0147287
277. Schönenberger S, Henden PL, Simonsen CZ et al. Association of General Anesthesia vs Procedural Sedation With Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322(13):1283-93. doi: 10.1001/jama.2019.11455
278. Maier B, Delvoye F, Labreuche J et al. Impact of Blood Pressure After Successful Endovascular Therapy for Anterior Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Front Neurol* 2020; 11:573382. doi: 10.3389/fneur.2020.573382
279. Maier B, Fahed R, Khoury N et al. Association of Blood Pressure During Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke With Functional Outcome: A Systematic Review. *Stroke* 2019; 50(10):2805-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024915
280. Qin J, Zhang Z Prognostic significance of early systolic blood pressure variability after endovascular thrombectomy and intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2020:e01898. doi: 10.1002/brb3.1898
281. Anadani M, Arthur AS, Alawieh A et al. Blood pressure reduction and outcome after endovascular therapy with successful reperfusion: a multicenter study. *J Neurointerv Surg* 2020; 12(10):932-6. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015561
282. Goyal M, Fargen KM, Turk AS et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg* 2014; 6(2):83-6. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010665
283. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2019; 11(5):433-8. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014127
284. Kaesmacher J, Dobrocky T, Heldner MR et al. Systematic review and meta-analysis on outcome differences among patients with TICI2b versus TICI3 reperfusions: success revisited. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(9):910-7. doi: 10.1136/jnnp-2017-317602
285. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(19):1986-96. doi: 10.1001/jama.2016.16623
286. Löwhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE et al. Hypotension During Endovascular Treatment of Ischemic Stroke Is a Risk Factor for Poor Neurological Outcome. *Stroke* 2015; 46(9):2678-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009808
287. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen LH et al. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(4):470-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474
288. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet neurology* 2018; 17(1):47-53. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30407-6



289. Matusевич M, Cooray C, Bottai M et al. Blood Pressure After Endovascular Thrombectomy: Modeling for Outcomes Based on Recanalization Status. *Stroke* 2020; 51(2):519-25. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026914
290. Liu X, Dai Q, Ye R et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2020; 19(2):115-22. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30395-3
291. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet neurology* 2009; 8(8):724-30. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70173-5
292. Ng LK, Nimmannitya J Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. *Stroke* 1970; 1(3):158-63. doi: 10.1161/01.str.1.3.158
293. Hacke W, Schwab S, Horn M et al. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53(4):309-15. doi: 10.1001/archneur.1996.00550040037012
294. Jaramillo A, Gongora-Rivera F, Labreuche J et al. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions: a postmortem analysis. *Neurology* 2006; 66(6):815-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000203649.60211.0e
295. Menon BK, Bal S, Modi J et al. Anterior temporal artery sign in CT angiography predicts reduced fatal brain edema and mortality in acute M1 middle cerebral artery occlusions. *J Neuroimaging* 2012; 22(2):145-8. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00566.x
296. Kauw F, Bennink E, de Jong H et al. Intracranial Cerebrospinal Fluid Volume as a Predictor of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction. *Stroke* 2019; 50(6):1437-43. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024882
297. Emsley HC, Hopkins SJ Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet neurology* 2008; 7(4):341-53. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70061-9
298. Heo JH, Han SW, Lee SK Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39(1):51-70. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.035
299. Simard JM, Kent TA, Chen M et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet neurology* 2007; 6(3):258-68. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8
300. Neugebauer H, Jüttler E Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: current status and future directions. *Int J Stroke* 2014; 9(4):460-7. doi: 10.1111/ijs.12211
301. Thomalla G, Hartmann F, Jüttler E et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Ann Neurol* 2010; 68(4):435-45. doi: 10.1002/ana.22125
302. Oppenheim C, Samson Y, Manai R et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000; 31(9):2175-81. doi: 10.1161/01.str.31.9.2175
303. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet neurology* 2007; 6(3):215-22. doi:
304. Zhao J, Su YY, Zhang Y et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care* 2012; 17(2):161-71. doi: 10.1007/s12028-012-9703-3
305. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014; 370(12):1091-100. doi: 10.1056/NEJMoa1311367
306. Yu JW, Choi JH, Kim DH et al. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012; 14(2):65-74. doi: 10.7461/jcen.2012.14.2.65
307. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(4):1222-38. doi: 10.1161/01.str.0000441965.15164.d6

308. Kuczynski AM, Ospel JM, Demchuk AM et al. Therapeutic Hypothermia in Patients with Malignant Ischemic Stroke and Hemispherectomy-A Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg* 2020; 141:e677-e85. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.277
309. Chen Z, Zhang X, Liu C Outcomes of therapeutic hypothermia in patients treated with decompressive craniectomy for malignant Middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 188:105569. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105569
310. Reinink H, Jüttler E, Hacke W et al. Surgical Decompression for Space-Occupying Hemispheric Infarction: A Systematic Review and Individual Patient Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 2020; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3745
311. Qureshi AI, Ishfaq MF, Rahman HA et al. Hemispherectomy versus Conservative Treatment in Large Hemispheric Ischemic Stroke Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(9):2209-14. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.053
312. Goedemans T, Verbaan D, Coert BA et al. Outcome After Decompressive Craniectomy for Middle Cerebral Artery Infarction: Timing of the Intervention. *Neurosurgery* 2020; 86(3):E318-E25. doi: 10.1093/neuros/nyz522
313. Ayling OGS, Alotaibi NM, Wang JZ et al. Suboccipital Decompressive Craniectomy for Cerebellar Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018; 110:450-9 e5. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.144
314. van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM et al. Therapeutic hypothermia for acute ischaemic stroke. Results of a European multicentre, randomised, phase III clinical trial. *Eur Stroke J* 2019; 4(3):254-62. doi: 10.1177/2396987319844690
315. Neugebauer H, Kollmar R, Niesen WD et al. DEcompressive surgery Plus hypoThermia for Space-Occupying Stroke (DEPTH-SOS): a protocol of a multicenter randomized controlled clinical trial and a literature review. *Int J Stroke* 2013; 8(5):383-7. doi: 10.1111/ijvs.12086
316. Madden LK, Hill M, May TL et al. The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 2017; 27(3):468-87. doi: 10.1007/s12028-017-0469-5
317. Bundesamt S. Statistisches Jahrbuch 2019 - Kapitel 4 Gesundheit. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?__blob=publicationFile); Stand: 17.12.2020
318. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Caso V Under-representation of women in stroke randomized controlled trials: inadvertent selection bias leading to suboptimal conclusions. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(5):241-4. doi: 10.1177/1756285617699588
319. Jin X, Chandramouli C, Allocco B et al. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation* 2020; 141(7):540-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594
320. Strong B, Pudar J, Thrift AG et al. Sex Disparities in Enrollment in Recent Randomized Clinical Trials of Acute Stroke: A Meta-analysis. *JAMA Neurology* 2021; doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0873 %J JAMA Neurology
321. Girijala RL, Sohrabji F, Bush RL Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vasc Med* 2017; 22(2):135-45. doi: 10.1177/1358863X16668263
322. Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet neurology* 2018; 17(7):641-50. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30201-1
323. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(5):1545-88. doi: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48
324. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta neurologica Scandinavica* 2012; 125(2):83-90. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01514.x
325. Govindarajan P, Friedman BT, Delgadillo JQ et al. Race and sex disparities in prehospital recognition of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2015; 22(3):264-72. doi: 10.1111/acem.12595
326. Weber R, Krogias C, Eyding J et al. Age and Sex Differences in Ischemic Stroke Treatment in a Nationwide Analysis of 1.11 Million Hospitalized Cases. *Stroke* 2019; 50(12):3494-502. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026723

327. Gatttringer T, Ferrari J, Knoflach M et al. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. Stroke 2014; 45(6):1632-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004897
328. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. . Lancet 1997; 349(9066):1641-9. doi:
329. International Stroke Trial (IST) Collaborative Group The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997; 349(9065):1569-81. doi:
330. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2014; (3):CD000029. doi: 10.1002/14651858.CD000029.pub3
331. Strong B, Lisabeth LD, Reeves M Sex differences in IV thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Neurology 2020; 95(1):e11-e22. doi: 10.1212/WNL.0000000000009733
332. Hametner C, Maclsaac RL, Kellert L et al. Sex and Stroke in Thrombolized Patients and Controls. Stroke 2017; 48(2):367-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014323
333. Spaander FH, Zinkstok SM, Baharoglu IM et al. Sex Differences and Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis. Stroke 2017; 48(3):699-703. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014739
334. Liu M, Li G, Tang J et al. The Influence of Sex in Stroke Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Neurol 2018; 14(2):141-52. doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.141
335. de Ridder IR, Franssen PS, Beumer D et al. Is Intra-Arterial Treatment for Acute Ischemic Stroke Less Effective in Women than in Men? Interv Neurol 2016; 5(3-4):174-8. doi: 10.1159/000447331
336. Sheth SA, Lee S, Warach SJ et al. Sex Differences in Outcome After Endovascular Stroke Therapy for Acute Ischemic Stroke. Stroke 2019; 50(9):2420-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023867

**Versionsnummer: 5.1**

**Erstveröffentlichung: 05/2002**

**Überarbeitung von: 05/2021**

**Nächste Überprüfung geplant: 05/2024**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**