

**Health Technology Assessment (HTA)
Rapport**

TROMBEKTOMI 6 TILL 24 TIMMAR EFTER STROKE

[THROMBECTOMY 6 TO 24 HOURS AFTER STROKE]

Innehållsförteckning	
Innehållsförteckning.....	2
Förkortningar	4
Sammanfattning	5
Frågeställare och projektdeltagare	6
Frågeställare.....	6
Projektgrupp	6
Resurspersoner HTA.....	6
Extern granskning.....	6
Intressekonflikter.....	6
Projektid.....	6
Hälsoproblem	7
Aktuell sjukdom.....	7
Tillståndets svårighetsgrad.....	7
Prevalens och incidens.....	7
Diagnostik av räddningsbar vävnad.....	8
Vårdkedja.....	9
Aktuellt projekt	11
Trombektomi 6 till 24 timmar efter stroke.....	11
Förväntad patientnytta och annat mervärde.....	11
Fokuserad fråga för HTA.....	11
PICO.....	11
Evidensprövning	12
Litteratursökning	12
Beskrivning av inkluderade studier	12
Resultat från inkluderade studier	13
Utfallsmått av särskild vikt för beslutsfattande.....	13
Sammanfattande bedömning av effekt.....	15
Beskrivning av kunskapsläget	15
Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer	15
Etik	17
Etiska överväganden.....	17
Organisation	18
Tidsaspekter.....	18
Personal.....	18
Lokaler	18
Utrustning.....	18
Exklusivitet	18
Interaktion med andra verksamheter	18
Uppdrag och prioritering.....	18
Implementering	19
Checklista.....	19
Kontext.....	19
Ledarskap	19
Uppföljning.....	19
Ekonomi	20
Aktuell ekonomi.....	20
Förväntad ekonomi	20
Prehospitala kostnader.....	21

Diagnostik av patienter 6 till 24 timmar efter stroke.....	21
Trombektomi och eftervård.....	22
Nettoförändring och hälsoekonomisk analys.....	22
Kunskapsluckor.....	24
Identifierade kunskapsluckor	24
FoU projekt	24
Appendix 1	25
Litteraturprocess.....	25
Urvalsprocess.....	30
Inkluderade studier	31
Exkluderade studier.....	31
Pågående studier	32
Appendix 2	33
Summary of included studies.....	33
Metaanalys av effektmått	38
Mortalitet inom 90 dagar (ITT)	38
Funktionsstatus ”oberoende” (mRS 0-2) vid 90 dagar (ITT).....	38
Symptomatisk intrakraniell blödning (ITT).....	38
Bedömningsunderlag GRADE.....	39
Appendix 3	40
Räddningsbar vävnad	40
Vårdkedjor i Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen	43
Förväntade volymeffekter.....	48
Konsekvenser för resursallokering.....	50
Prehospital vårdkedja	50
Hospital vårdkedja.....	50
SUS Lund	50
Appendix 4	52
Hälsoekonomisk analys	52
Syfte.....	52
Modelldesign	52
Analysscenarier.....	53
Datamaterial.....	54
Resultat.....	63
Appendix 5	67
Bedömningsskalor	67
National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	67
Modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) scale.....	67
Modified Rankin Scale (mRS).....	67
Appendix 6	68
Referenser.....	68

Förkortningar

ACA	Anterior Cerebral Artery (lat. arteria cerebri anterior)
ADL	Allmän daglig livsföring
AIS	Akut Ischemisk Stroke
BMM	Best Medical Management
BoF	Bild-och funktionsdiagnostik
CTA	Computerized Tomography Angiography
CTP	CT-perfusionsundersökning
EVAS	Nationella kvalitetsregistret för patienten som genomgått endovaskulär behandling för ett strokeinsjuknande
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment. (Utvärdering av medicinska metoder)
ICA	Internal Carotid Artery (lat. arteria carotis interna)
INR	Interventionell neuroradiologi
IVT	Intravenös trombolysbehandling
LVO	Large Vessel Occlusion (avstängning i stora kärl)
M1	Första segmentet av arteria cerebri media
M2	Andra segmentet av arteria cerebri media
MCA	Middle Cerebral Artery (lat. arteria cerebri media)
MRA	Magnetic Resonance Angiography
mRS	modified Rankin Scale (gradering av funktionsnivå efter stroke)
MT	Mechanical thrombectomy
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale scores (US)
NNT	Numbers Needed to Treat.
OR	Odds Ratio
PH	Parenchymal Hemorrhages (intracerebrala hematom)
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RAPID	Mjukvara för bedömning av CT-perfusionsdata
RCT	Randomized Control Trials
RD	Risk Difference
RSVD	Region Skånes Vårddatabas
SAE	Serious Adverse Events (allvarliga ogynnsamma händelser)
SAH	Sub Arachnoid Hemorrhage (subaraknoidalblödning)
SICH	Symptomatic Intra Cranial Hemorrhage (symptomgivande intrakraniell blödning)
TBY	Trombektomi

Namn på studier

DAWN	DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo. (Nogueira 2018),[1]
DEFUSE 3	Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke. (Albers 2018) [2]

Sammanfattning

Stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken hos vuxna i Sverige och orsakar bland överlevarna livslångt lidande genom funktionshinder och förlust av autonomi. Det senare drabbar också de närstående. Vanliga restsymtom efter stroke är t.ex. halvsidig kroppsförlamning och språkstörning. Medelåldern för insjuknande är 75 år, men 20% av de drabbade är under 65 år. Stroke är den sjukdom som kräver flest vårddagar inom den somatiska vården och beräknas i Sverige kosta samhället 18 miljarder kronor per år.

Cirka 85% av alla stroke orsakas av blodpropp som leder till hjärninfarkt (akut ischemisk stroke). I 15% av alla strokefall är orsaken blödning från något av hjärnans kärl.

Akutsjukvården vid stroke har utvecklats starkt under senaste decennierna genom diagnostik och nya behandlingar. Exempel är vård på strokeenhet, intravenös trombolysbehandling inom 4,5 timme och trombektomi inom 6 timmar efter uppskattad tidpunkt för insjuknande.

Pågående hjärnskada vid akut ischemisk stroke kan objektivt mätas och värderas genom tillägg av perfusionsundersökning till den akuta bild- och funktionsdiagnostiken. Perfusionsdata tillför fysiologisk information som används för värdering av om det finns hjärnvävnad som är potentiellt räddningsbar. Tillsammans med klinisk undersökning har metoden använts i två randomiserade kontrollerade studier som utvärderat effekten av trombektomi bland patienter i tidsintervallet 6 till 24 timmar efter uppskattad tidpunkt för insjuknande.

Denna HTA-rapport fokuserar på frågan om trombektomi 6-24 timmar efter akut ischemisk stroke kan leda till ett bättre kliniskt utfall än nuvarande standardbehandling.

Analysen av det vetenskapliga underlaget för patientnytta visar:

- att 320 fler per 1000 patienter uppnår "oberoende" inom 90 dagar, jämfört med de som får standardbehandling. Spridning: [från 230 till 410 fler uppnår oberoende]. Oberoende innebär att patienterna klarar sig helt själva i allmän daglig livsföring (ADL).

Evidensstyrka enligt GRADE (⊕⊕⊕⊙)

Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet

- att 50 färre per 1000 patienter avlider inom 90 dagar. Spridning: [från 130 färre till 30 fler avlider]

Evidensstyrka enligt GRADE (⊕⊕⊙⊙)

Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet

Om behandlingen införs i Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen visar HTA-analysen att hela vårdkedjan för stroke kommer att påverkas. Ökade patientvolymen och höga krav på tillgänglighet förutsätter att alla aktörer i kedjan samarbetar med att optimera transportlogistik, diagnostik, behandling och eftervård.

Med ett utökat tidsfönster från 6 till 24 timmar för trombektomi förväntas årligen 70 till 100 personer från Region Skåne vara aktuella för behandlingen. Merkostnaden för hälso- och sjukvården beräknas till ca 17 miljoner kronor per år. Behandlingen förväntas minska behovet av kommunal omsorg motsvarande en kostnadsminskning på 26 till 38 miljoner kronor för patientgruppen vid en livstidsuppföljning. För strokefall från södra Halland, Kronoberg och Blekinge beräknas ambulanskostnaderna vara dubblerade jämfört med dem från Region Skåne.

Sammantaget visar den hälsoekonomiska analysen att trombektomi vid ett utökat tidsfönster förväntas bli kostnadsbesparande i ett samhällsekonomiskt perspektiv och ökar patientnyttan mätt i vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Kostnadsminskningar i den kommunala omsorgen beräknas bli större än kostnadsökningar inom hälso- och sjukvården. Resultaten förväntas, med undantag för ambulanskostnaderna vara överförbara till andra delar av landet.

Frågeställare och projektdeltagare

Frågeställare

Jesper Petersson, verksamhetschef, VO neurologi och rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus

Projektgrupp

Gunnar Andsberg, projektledare, överläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, SUS
Irina Dragancea, bitr. överläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Neurologi, SUS
Åsa Granquist, ambulansöverläkare, VO Ambulans, MT och prehospital sjukvård Region Skåne

Bo Norrving, professor, överläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Neurologi, SUS
Teresa Ullberg, specialistläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Neurologi, SUS
Per Undrén, överläkare, neurointervention, VO Bild- och Funktion, Neuroradiologi, SUS

Resurspersoner HTA

Jan Holst, överläkare, huvudhandledare, HTA Skåne
Kristina Ellingjord Johansson, bibliotekarie, HTA Skåne
Göran Hollenby, informatiker, HTA Skåne
Kjell Larsson, administratör, HTA Skåne
Martin Laurell, överläkare, HTA Skåne
Karin Sandqvist, bibliotekarie, HTA Skåne
Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, HTA Skåne

Extern granskning

Jan Malm, professor, överläkare, Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet

Intressekonflikter

Inga intressekonflikter föreligger. Jävsdeklaration för samtliga projektdeltagare finns tillgängliga på HTA Skåne.

Projekttid

Projektet startades 2018-04-25 och avslutades 2019-03-27.
Avslutande uppdatering av litteratursökningen gjordes 2019-01-28.

Hälsoproblem

Aktuell sjukdom

Årligen registreras i Sverige drygt 25 000 fall av stroke och sjukdomen är den tredje vanligaste dödsorsaken och vanligaste orsaken till neurologisk funktionsnedsättning hos vuxna. Blodpropp i något av hjärnans kärl som orsakar hjärninfarkt (ischemisk stroke) utgör ca 85% av alla strokefall. Stroke orsakat av hjärnblödning utgör ca 15% av alla strokefall.

De senaste decennierna har patientnyttan utvecklats starkt positivt inom strokevård genom tillkomst av ny diagnostik och nya behandlingar som vård på strokeenhet, intravenös trombolysbehandling (IVT), inom 4,5 timme efter symptomdebut och sedan 2015 trombektomi inom 6 timmar från symptomdebut.

Nya studier

Resultat från två nya kliniska studier pekar mot att den borte tidsgränsen för trombektomi under vissa förutsättningar kan flyttas från 6 till 24 timmar (1, 2). Om detta implementeras i rutinsjukvård i Region Skåne skulle fler patienter än idag kunna fortleva utan allvarliga funktionshinder efter akut ischemisk stroke. Region Skåne behöver därför ta ställning till de nya resultaten och överväga implementering och uppdatering av nuvarande riktlinjer.

Tillståndets svårighetsgrad

Aktuellt hälsotillstånd

- lidande
- funktionsnedsättning
- nedsatt livskvalitet

Risk för

- förtida död
- funktionshinder/fortsatt lidande
- nedsatt hälsorelaterad livskvalitet

Tillståndets varaktighet

Livslångt

Sammanvägd svårighetsgrad

- mycket stor
- stor

- måttlig
- liten

Prevalens och incidens

I kvalitetsregistret Riksstroke registrerades 21 200 vårdtillfällen orsakade av stroke 2017. För hela riket rapporterade Folkhälsomyndigheten incidensen 260 insjuknade per 100 000 vuxna 2017. Akutvården av strokepatienter skedde till 91% på strokeenhet och 15% erhöll reperfusionsbehandling i form av trombektomi och/eller trombolys (3).

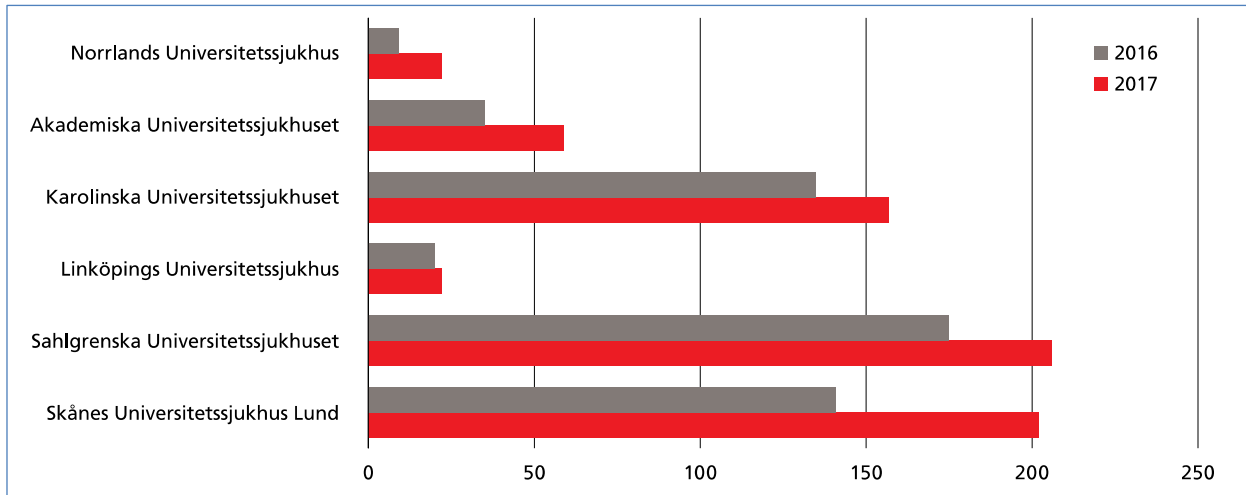
Personer med stroke

I Södra sjukvårdsregionen insjuknade 2017 sammanlagt 3519 patienter i akut ischemisk stroke (AIS) och av dem behandlades 645 (18%) med trombolys och/eller trombektomi. Av de 645 patienterna behandlades 70% med enbart trombolys, 20% med trombolys följt av trombektomi och 10% med trombektomi som ensam behandling.

I Region Skånes vårddatabas (RSVD) registrerades samma år 2507 patienter med AIS och av dem behandlades 508 (20%) med trombolys eller trombektomi. Av dessa fick 163 personer diagnoskod I63 (stroke) och någon av operationskoderna för trombektomi (AAL00, AAL15 eller AAL99 i första position). De flesta av patienterna (83%) var folkbokförda i Region Skåne.

Antal behandlingar

Kvalitetsregistret "Endovaskulär behandling av stroke" (EVAS) registrerade 2017, för SUS Lund, sammanlagt 195 behandlingar med trombektomi och 7 försök till trombektomi, Figur 1. Knappt 25% av patienterna kom direkt från det behandlande sjukhuset och drygt 75% kom med sekundärtransport från annat sjukhus. Några patienter fick upprepade behandlingar (4).



Figur 1. Antalet försök till endovaskulär behandling vid AIS 2016 och 2017. Från EVAS årsrapport 2017 (4).

Trombektomi efter 6 timmar

De två nya studierna av trombektomi inom 6-24 timmar visar samstämmiga estimat för positiv patientnytta (1, 2). I en uppföljande studie har man uppskattat att cirka 2,7 % av alla patienter med AIS insjuknade i tidsintervallet 6 till 24 timmar och uppfyllde kriterierna från de två studierna (5). För detaljer se Appendix 3, Tabell 4

Om motsvarande beräkning appliceras på 2017 års volymer i Södra sjukvårdsregionen skulle det innebära att ytterligare cirka 95 patienter kan komma att behandlas med trombektomi om tidsfönstret för intervention vidgas från 6 till 24 timmar.

I EVAS-registret framgår att av de patienter som på SUS behandlas med trombektomi saknar cirka 25% uppskattad tidsangivelse för insjuknande. Verksamheten bedömer därför det som sannolikt att några av dessa kan ha insjuknat i tidsintervallet 6-12 timmar.

I Appendix 3 återfinns verksamhetens utvidgade analys av volymer utifrån nuvarande erfarenheter och kontext i Södra sjukvårdsregionen.

Diagnostik av räddningsbar vävnad

En blodpropp som minskar blodflödet i hjärnan till mindre än 10 ml per 100 g vävnad resulterar i lokal vävnadsdöd (7). Det cerebrala blodflödet har en autoregulatorisk mekanism, som skyddar mot låg perfusion och syrebrist. Mekanismen är multifaktoriell och involverar såväl neurogena som myogena och metabola komponenter. Autoregulationen försöker, tillsammans med kollateral blodförsörjning (via kringliggande kärl) i det längsta upprätthålla blodflödet inom ett hotat område.

Den kollaterala blodförsörjningen är hos individer olika väl utvecklad vilket medför att skadeutvecklingen kan gå olika fort för olika patienter. Vid AIS ses vid bild- och funktionsdiagnostik primärt ett centralt mindre område med otillräcklig cirkulation där vävnaden dör (infarktkärna) och ett omkringliggande större område där vävnaden övergående hålls vid liv genom autoregulation och kollateral cirkulation. Timmarna efter en stroke ökar successivt infarktkärnans volym på bekostnad av den kringliggande kanske ännu räddningsbara vävnaden.

CT-perfusionsundersökning (CTP) kan ge information om infarktkärnan och om det finns vävnad som fortfarande kan räddas ifall blodflödet kan återställas.

Den akuta diagnostiken vid AIS med CT, CTA och CTP tar tillsammans cirka 15 minuter och kan genomföras på det primära akutsjukhus dit patienten först kommer. Resultatet av CTP möjliggör en objektiv värdering av vilka områden i hjärnan och därmed sammanhängande funktioner som potentiellt kan räddas genom interventioner som trombektomi. Tjänstgörande neurointerventionist på SUS kan via det gemensamma röntgensystemet på distans och utan fördröjning bedöma undersökningsresultaten inför beslut om vidare handläggning av patienten.

I Appendix 3, "Räddningsbar vävnad" återfinns en utökad beskrivning av den bakomliggande patofysiologin, bildiagnostiken, mjukvaran för CTP och den sammanhängande logistiken.

Vårdkedja

Behandling med trombektomi är högspecialiserad vård som i Södra sjukvårdsregionen utförs av interventionister på neuroröntgen vid SUS Lund. Vårdkedjan från första kontakt med SOS Alarm till intervention är tidskritisk för patienten och därför organiserad så att diagnostik, prioritering och transport sker med högsta skyndsamhet.

Verksamhetens detaljerade beskrivning av hela vårdkedjan i Skåne respektive Södra sjukvårdsregionen med representativa volymsangivelser återfinns i Appendix 3.

SOS Alarm

Första kontakt sker i majoriteten av strokefall via telefon till 112. Larmoperatören på SOS Alarm använder beslutsstödet "Medicinskt index" som vägleder prioritering av vårduppdrag (t.ex. ambulans) utifrån den hjälpsökandes symptom. SOS Alarm registrerade 2018 i Region Skåne totalt 152 279 uppdrag. Av dem fick cirka hälften högsta prioritet. Då stroke misstänktes gavs högsta prioritet till 80% av uppdragen.

Detaljerad statistik om ambulansuppdrag, antal och tidsåtgång per prioriteringsgrupp, kommun och ambulansdistrikt i Region Skåne finns publicerat i 2018 års verksamhetsrapport (8).

Prehospital vård

I Region Skåne styrs prehospital handläggning av misstänkt stroke av det regionala vårdprogrammet: "Vårdprogram Rädda hjärnan" (9). Vårdprogrammet fokuserar på tiden innan den drabbade blir omhändertagen på sjukhus. Målet är att optimera diagnostik, behandling och transportlogistik genom ett strukturerat samarbete mellan de olika aktörerna i vårdkedjan.

Ambulanspersonal gör vid ankomst till patienten standardmässigt triage enligt RETTS (10) och om misstanke om stroke kvarstår görs en utökad neurologisk bedömning enligt PreHAST (11), som är en för ambulanssjukvården regionalt utvecklad variant av NIHSS (12). Vid fortsatt misstanke om akut stroke kontaktas närmsta akutsjukhus. Där beslutar trombolysjouren om patienten skall transporteras direkt till röntgen, till akutmottagning som så kallat "rädda hjärnan"-larm eller som ordinär transport till akutmottagning. På motsvarande sätt skall en patient med akuta strokesymptom och som med egen transport anländer till akutmottagningen utlösa ett rädda hjärnan larm.

Neurologjour beslutar utifrån det enskilda fallet om behov av akuta terapier och om ambulansen skall stanna kvar i beredskap och vänta på beslut om eventuell sekundärtransport till regionalt strokecentrum för trombektomi eller annan högspecialiserad åtgärd.

Akutsjukhus

På det primära akutsjukhuset görs, utan fördröjning, en värdering av neurologiska funktioner enligt NIHSS och en akut CT. Om akut blödning kan uteslutas som orsak till patientens stroke kompletteras undersökningen med en CTA som ger besked om blodpropp finns i något av de centrala kärlen. Om så är fallet och om tiden som förflutit, sedan patienten var i sitt habitualtillstånd, är mellan 6 och 24 timmar kommer en CTP för bedömning av "räddningsbar vävnad" att göras (se ovan "diagnostik"). Om tiden sedan patienten senast var i sitt habitualtillstånd är kortare än 6 timmar blir CTP inte nödvändig. För alla patienter med AIS görs på akutsjukhuset bedömning om standardbehandling med IVT skall påbörjas.

Med den samlade informationen från akutsjukhuset beslutas i samråd med Regional strokesjour, och neurointerventionist om fortsatt handläggning av patienten. De som bedöms lämpliga för trombektomi transporteras utan fördröjning till SUS Lund med den ambulans som stått i beredskap vid akutsjukhuset.

Regionalt strokecentrum

På SUS Lund finns ett team av samlade kompetenser för den högspecialiserade vården av AIS. För detaljer se Appendix 3.

När sekundärtransport av en AIS-patient aviseras till SUS Lund samlas experterna och efter samråd organiserar neuro-interventionisten sitt behandlingsteam på neuroröntgens angiosal. Förutom interventionisten närvarar vid trombektomi två specialistutbildade assistenter (sjuksköterskor) samt ett neuro-anestesi team.

I EVAS registrerar de regionala center som utför trombektomi sina nyckeldata, bland annat viktiga tidpunkter i vårdkedjan. Tabell 1 visar tider från SUS Lund respektive riket. På SUS Lund var mediantiden för själva trombektomi-ingreppet från kärlpunktion till slutresultat 51 minuter år 2017 (4).

Tabell 1. Mediantider i behandlingskedjan för trombektomi 2017. Endast patienter med känd tidpunkt för insjuknande (4).

Tid från insjuknande till:	Region Skåne minuter (antal)	Riket minuter (antal)
Behandlande sjukhus	172 (142)	159 (365)
Radiologisk undersökning	76 (140)	75 (359)
Kärlpunktion (start trombektomi)	194 (144)	197 (377)
Ankomst beh. sjukhus till trombektomi	20 (188)	37 (516)
Start trombektomi till slutresultat	51 (195)	47 (574)
Insjuknande till utskrivning	1d, 23tim, 39 min (176)	2d, 01tim, 24min (473)

Postoperativ vård

Postoperativ vård för trombektomipatienter sker på NIVA- eller "Stroke obs"-avdelning SUS Lund. Patienter från andra sjukhus får efter i medeltal 2 dygn fortsatt vård på sina respektive hemortssjukhus

Aktuellt projekt

Trombektomi 6 till 24 timmar efter stroke

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Prevention | <input type="checkbox"/> Avveckling |
| <input type="checkbox"/> Screening | <input checked="" type="checkbox"/> Införande |
| <input checked="" type="checkbox"/> Diagnostik | <input checked="" type="checkbox"/> Ny teknologi |
| <input checked="" type="checkbox"/> Behandling | <input checked="" type="checkbox"/> Organisatorisk förändring |
| <input type="checkbox"/> Omvårdnad | <input checked="" type="checkbox"/> Ny eller utvidgad indikation |
| <input type="checkbox"/> Annat | |

Förväntad patientnytta och annat mervärde

Behandling med trombektomi inom 6 timmar har för patienter med AIS inneburit ett paradigmskifte med väsentligt bättre kliniska resultat än tidigare (13). Upp emot 30% av alla patienter med AIS kommer emellertid under vård i intervallet 6 till 24 timmar. De uppfyller därmed inte kriterier för vare sig intravenös trombolys eller endovaskulär trombektomi (5). Inom denna grupp patienter finns potential för stor individuell patientnytta om eventuellt räddningsbar hjärnvävnad snabbt kan identifieras och vårdkedjan organiseras så att trombektomi hinner bli ett alternativ för dem. Mervärdet för samhället förväntas bli stort för varje lyckad behandling.

Fokuserad fråga för HTA

Medför trombektomi vid akut ischemisk stroke i ett tidsfönster mellan 6 och 24 timmar ett fördelaktigare kliniskt utfall än nuvarande standardbehandling?

PICO

P	Vuxna vitala patienter med akut ischemisk stroke orsakat av ocklusion av arteria carotis interna och/eller cerebri medias första och andra segment. Avgränsat till patienter med signifikanta neurologiska bortfall och radiologiskt verifierad räddningsbar hjärnvävnad.
I	Trombektomi, med behandlingsstart mellan 6 och 24 timmar sedan patienten var i sitt habitualtillstånd, i kombination med standardbehandling.
C	Standardbehandling.
O	O1: Funktionsförmåga enligt modified Rankin Scale (mRS) vid 3 månader. O2: Mortalitet inom 3 månader. O3: Symptomgivande intrakraniell blödning. O4: Allvarliga ogynnsamma händelser och komplikationer.

P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome

Begränsningar

Uppföljningstid i studier ≥ 3 månader. Antal patienter i studier: inga begränsningar. Studiedesign: RCT eller kohortstudie med kontrollgrupp. Kontext: inga begränsningar. Publikationsdatum: från 2011-01-01. Språk: engelska och de skandinaviska språken.

Evidensprövning

Litteratursökning

Med breda sökningar i Medline via Ovid, Embase via Ovid, PubMed och Cochrane Library gjordes litteratursökningar i juli och augusti 2018. Nyttillkommen litteratur bevakades genom uppföljande sökningar i PubMed till och med 2019-01-28

Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes 2018-11-07 i ClinicalTrials.gov och i WHO-databasen International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Sökstrategier och urvalsprocess är sammanfattade i Appendix 1.

Litteratursökningarna, ett första urval baserat på PICO:t samt primär gallring av abstracts gjordes av två informatiker oberoende av varandra. Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till projektgruppen. Primärt identifierades 66 artiklar efter borttagning av dubletter. Ett urval av 34 artiklar relevansbedömdes av projektgruppens medlemmar varefter 6 artiklar lästes i fulltext och 2 kom att inkluderas i den slutliga analysen. Varje bedömning gjordes oberoende av minst två ämnesexperter från projektgruppen. De fyra artiklar som exkluderades av projektgruppen återfinns i Appendix 1. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

Kvalitetsgranskning och extraktion av data

Relevans- och kvalitetsgranskning av artiklar gjordes med HTA-metodik så som den beskrivs i SBU:s metodbok (14). Som hjälpmedel användes Excel-formulär som byggts utifrån metodbokens mallar. Läsarna värderade enskilt relevans och kvalitet för varje fulltextartikel och bedömningarna diskuterades vid projektmötena tills konsensus nåddes.

Extraktion av data ur de inkluderade studierna gjordes av sakkunniga i projektgruppen och kontrollästes av respektive läsare oberoende av varandra. Den tabellerade informationen återfinns i Appendix 2, "Summary of included studies".

Evidensvärdering och bearbetning av resultat

För bedömning av styrkan i det samlade vetenskapliga underlaget gjordes en evidensgradering per effektmått enligt GRADE (15). Tillämpning av metoden gjordes med ledning av SBU:s metodbok (14). För detaljer hänvisas till underlaget för "GRADE-ningen" från de två studierna vilket återfinns i Appendix 2

För utvalda effektmått gjordes jämförande metaanalyser och summerade effekttestimat beräknades med hjälp av programvaran RevMan 5.3 (16). Absolut effekt per 1000 patienter (AE) beräknades utifrån riskskillnad (RD) enligt följande: $AE \text{ per } 1000 = RD \times 1000$.

Beskrivning av inkluderade studier

Två RCT, publicerade 2018 och med låg till viss risk för systematisk snedvridning (bias), bedömdes båda ha medelhög kvalitet och inkluderas i den slutliga analysen.

Patienter till studierna rekryterades hösten 2014 till våren 2017 vid 64 nordamerikanska, europeiska och australiensiska centrum. Majoriteten av dessa centrum var belägna i USA. Båda studierna kom att avslutas i förtid av respektive säkerhetskommitté, då interimsanalysen för det primära effektmåttet visade på bättre utfall för de patienter som genomgått trombektomi jämfört med de som fått standardbehandling. Sammanlagt 388 patienter kom att utvärderas i de två studierna.

Inklusionskriterierna för studierna innefattade att 6-16 timmar respektive att 6-24 timmar skulle ha förflutit sedan patienten observerats i sitt habitualtillstånd (2, 1). Båda studierna krävde för inklusion av en patient allvarligt neurologiskt bortfall motsvarande de stora kärlen i främre hjärncirkulationen. Därutöver krävdes bilddiagnostik som visade på en tydlig skillnad mellan infarktstorlek (infarktkärna) och volym räddningsbar hjärnvävnad. Detta säkerställdes

utifrån resultat från CT-angiografi och beräkning av CT-perfusionsdata och volymer med särskild mjukvara.

Övriga inklusions- och exklusionskriterier, uppföljningstid och primära effektmått var jämförbara i de båda studierna. Effektmåtten utvärderades blindat för prövarna, men patienterna var medvetna om vilken behandling de erhölet.

I Appendix 2 "Summary of included studies" återfinns extraherade data från de två studierna tabellerade.

Resultat från inkluderade studier

Nogueira (2018), "DAWN"-studien

Studien inkluderade 206 patienter med allvarliga neurologiska bortfallssymptom och där det gått 6-24 timmar sedan patienten senast observerats i sitt habitualtillstånd. Av patienterna randomiserades 107 till endovaskulär trombektomi som tillägg till fördefinierad medicinsk standardbehandling enligt riktlinjer för ischemisk stroke. Övriga 99 patienter randomiserades till enbart medicinsk standardbehandling enligt riktlinjer för ischemisk stroke.

Graden av funktionellt oberoende vid 90 dagar var 49% i trombektomigruppen jämfört med 13% i kontrollgruppen ($p < 0,001$). Ingen skillnad i överlevnad 82% respektive 81% noterades mellan grupperna. Det var inte heller någon skillnad för den allvarliga komplikationen symptomgivande intrakraniell blödning, 6% respektive 3%.

Albers (2018), "DEFUSE 3"-studien

I studien inkluderades 182 patienter med allvarliga neurologiska bortfallssymptom där det gått 6-16 timmar sedan patienten senast observerats i sitt habitualtillstånd. Patienterna randomiserades till trombektomi ($n = 92$) som tillägg till fördefinierad medicinsk standardbehandling enligt riktlinjer för ischemisk stroke. Övriga patienter ($n = 90$) randomiserades till enbart medicinsk standardbehandling enligt riktlinjer för ischemisk stroke.

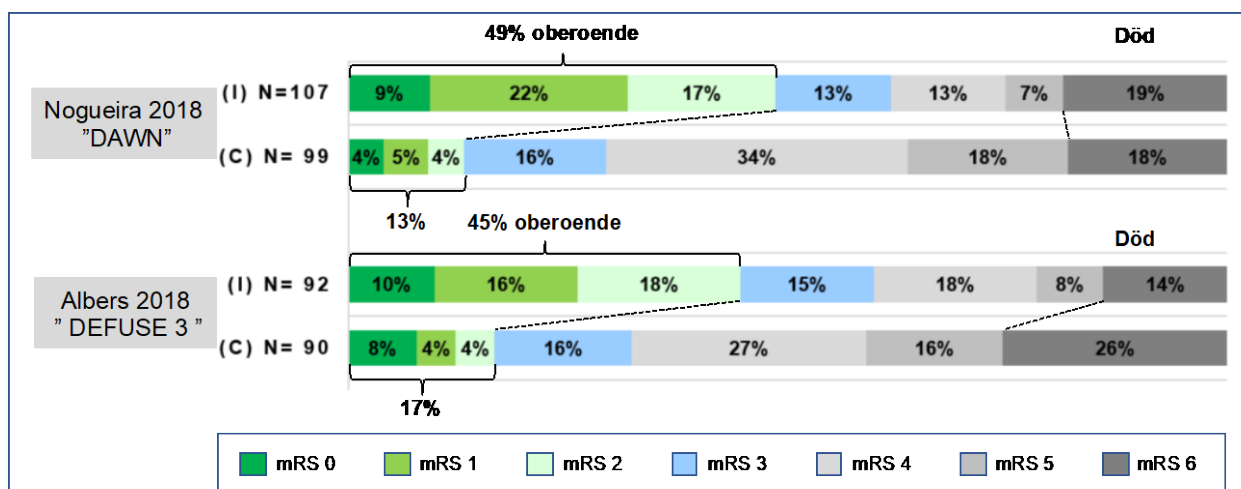
Efter tre månaders uppföljningstid var en högre andel patienter i trombektomigruppen funktionellt oberoende 45% jämfört med 17% i kontrollgruppen (p). Skillnaden är statistiskt signifikant. I trombektomigruppen överlevde 86% medan i gruppen som enbart fick medicinsk behandling överlevde 74%, ($p = 0,05$). Inte heller i denna studie var andelen patienter som fick intrakraniell blödning i samband med behandlingarna skild mellan grupperna, 7% respektive 4%.

Det primära utfallsmåttet mRS (0-2) kan beräknas som "Number needed to treat" vilket för "DAWN"-studien blir $NNT = 3$ och för "DEFUSE 3"-studien blir $NNT = 4$.

Utfallsmått av särskild vikt för beslutsfattande

Funktionsförmåga (mRS)

Utvärdering av patienters funktionsstatus efter 3 månader enligt mRS 0-6 (modified Ranking Scale) är ett vanligt använt mått som beskriver patientens grad av funktionsnedsättning och förmåga att själv klara sitt dagliga liv. Måttet är väl validerat och innefattar även det kritiska utfallsmåttet död (mRS 6). Detaljer om vad mRS-klassificeringen betyder finns sammanfattat i Appendix 7. Figur 2 visar vilken mRS-klassificering patienterna från de två inkluderade studierna nådde efter 90 dagar.



Figur 2. Utfall av mRS (0-6) i inkluderade studier. Jämförelse mellan patienter som behandlats med trombektomi (I) eller standardbehandling (C), inom respektive studie. Siffror anger procentuell andel av patienter inom respektive studies interventions- och kontrollgrupp. Summering med klammer visar andelen patienter som efter 90 dagar är mRS (0-2) och därmed oberoende i sitt dagliga liv. Streckade linjer pekar på skillnaden i utfall mellan trombektomi och standardbehandling inom respektive studie.

Det sammanvägda effekttestimatet för gruppen funktionellt oberoende (mRS 0-2) vid 90 dagar var till klar fördel för trombektomi jämfört med standardbehandling; RR [95% CI]= 3,12 [2,17; 4,53]. Absolut effekt beräknades till 320 fler per 1000 patienter (från 230 till 410 fler).

Evidensstyrka enligt GRADE (⊕⊕⊕⊖) – Måttligt starkt vetenskapligt underlag
(Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet)

Mortalitet

Total mortalitet inom 90 dagar är i Figur 2 liktydigt med gruppen mRS 6 och med etikett död. Det sammanvägda estimatet från metaanalysen visade på fördel för trombektomi jämfört med standardbehandling; RR [95% CI]= 0,76 [0,50; 1,16]. I ingen av studierna var mortaliteten statistiskt signifikant skild mellan behandlings- och kontrollgruppen. Den absoluta effekten beräknades till 50 färre per 1000 patienter (från 130 färre till 30 fler).

Evidensstyrka enligt GRADE (⊕⊕⊖⊖) – Begränsat vetenskapligt underlag
(Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet)

Hjärnblödning

Symptomatisk hjärnblödning associerat till interventionen rapporterades endast vid 19 tillfällen bland de 388 patienter som ingick i studierna. Skillnaden mellan grupperna var: RR [95% CI]= 1,63 [0,65; 4,08]. Den beräknade absoluta effekten var 20 fler per 1000 patienter (från 20 färre till 70 fler).

Ingen evidensvärdering enligt GRADE gjordes p.g.a. få blödningstillfällen och därmed mycket låg tillförlitlighet i estimatet. Blödning som gett klinisk påverkan avspeglas indirekt i det kliniska utfallet genom att bidra till försämrat mRS-utfall vid 90 dagar.

Sammanfattande bedömning av effekt

I Tabell 2 sammanfattas resultaten för de effektmått som bedöms vara av särskild vikt för beslutsfattande.

Tabell 2. Sammanfattande resultattabell

Effekten av trombektomi 6 -24 timmar efter stroke jämfört med standardbehandling vid AIS

Effektmått	Design Patienter (studier)	Tillförlitlighet (GRADE)	Relativ effekt RR [95% CI]	Förväntad absolut effekt	
				Standard- behandling	Trombektomi + standardbehandling [95% CI]
Oberoende vid 90 dagar mRS 0-2	RCT 388 (2)	⊕⊕⊕⊙ Måttligt stark	RR 3,12 [2,15; 4,53]	148 per 1000	320 fler per 1000 [230 till 410 fler]
Mortalitet vid 90 dagar	RCT 388 (2)	⊕⊕⊙⊙ Låg	RR 0,76 [0,5; 1,16]	217 per 1000	50 färre per 1000 [130 färre till 30 fler]

Beskrivning av kunskapsläget

Av PICO:s fyra effektmått kunde estimaten för mRS 0-2 och mortalitet vid 90 dagar beräknas. För mortalitet är tillförlitligheten i estimatet enligt GRADE lågt och för mRS 0-2 måttligt.

Två studier som behandlar trombektomi vid AIS inom tidsintervallet 6-24 timmar identifierades bland pågående studier (se Appendix 1). Resultaten från dessa och kommande kohortstudier från strokecentra runt om i världen förväntas bidra med en utökad kunskapsbas och bidra med information för andra viktiga utfallsmått.

Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer

1. 2019 European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT)

Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke (17).
Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE)

Anterior circulation stroke

Recommendation: In adults with anterior circulation LVO-related acute ischaemic stroke presenting between 6 and 24 hours from time last known well and fulfilling the selection criteria of DEFUSE-3* or DAWN**, we recommend MT plus BMM over BMM alone to improve functional outcome.

Application of an upper age limit for MT is not justified.

Quality of evidence: Moderate ⊕⊕⊕⊙

Strength of recommendation: Strong ↑↑

Expert opinion

- Patients can be treated in the 6-12 hour time window if they fulfill the ESCAPE criteria, notably ASPECTS >6 and moderate-to-good collateral circulation. However, such patients should preferably be treated in the context of clinical studies.
- Concurrent software applications utilizing similar perfusion algorithms and rendering equivalent volumetry results as those used in the DAWN and DEFUSE-3 trials may be options, as well as simple volumetry on a high quality DWI scan for core volume when applying DAWN criteria. Therefore, we advocate further research, inclusion of patients into late window trials, and implementation of institutional imaging standard operating procedures.
- There is currently not enough evidence to use a clinical scale in routine care to help triage potential thrombectomy candidates in the prehospital field. We suggest enrolling patients in a dedicated randomized controlled trial, whenever possible.
- There is lack of strong evidence for superiority of one organizational model. The mothership model might be favoured in metropolitan areas, with transportation time to a comprehensive stroke centre of less than 30-45 minutes. The use of the drip-and-ship model when transportation times are longer. There is limited experience with the other two models (drip-and-drive and mobile stroke unit).

2. **2018 NICE guideline Evidence review: Thrombectomy**

[draft for consultation, expected publication May 2019]

Anterior circulation stroke

Recommendation: Offer thrombectomy to people who were last known to be well between 6 hours and 24 hours previously (including wake up strokes):

- who have acute ischaemic stroke and confirmed occlusion of the proximal anterior circulation demonstrated by CTA or MRA and
- if there is the potential to salvage brain tissue, as shown by CT or MRI scanning techniques.

Proximal posterior circulation

Recommendation: Consider thrombectomy alongside intravenous thrombolysis (where not contraindicated and within the licensed time window) for people last known to be well up to 24 hours previously (including wake up strokes):

- who have acute ischaemic stroke and confirmed occlusion of the proximal anterior circulation demonstrated by CTA or MRA and
- if there is the potential to salvage brain tissue, as shown by CT or MRI scanning techniques.

Take into account the following factors when considering thrombectomy in addition to recommendations:

- pre-stroke functional status
- clinical severity of stroke
- extent of established infarction on initial brain imaging. [2019]

Etiska överväganden

Den sammanvägda svårighetsgraden vid AIS är stor. För patienten kan stroke innebära stort lidande, funktionsnedsättning, nedsatt livskvalitet och för tidig död. Påverkan på närståendes livskvalitet kan också bli stor.

Om beslutsprocesser och transporttider kan optimeras och förkortas kan även det få stor betydelse för utfallet med påföljande ökad patientnytta.

Närstående drabbas ofta av livskvalitetsförluster då de står för en betydande del av omvårdnaden av strokepatienter efter utskrivning från vårdinrättningar (38). Nyttan av trombektomi till förmån för patienternas närstående kan förväntas genom minskat lidande. Förutom att enskilda individer funktionsmässigt kan klara sig själva och leva oberoende blir konsekvensen av interventionen på gruppnivå sannolikt ett minskat vårdbehov och därmed minskade vårdkostnader för samhället.

Tillgången på vård är beroende av geografiska avstånd och skillnader i behandlingspraxis på sjukhusen, såväl i Skåne som i övriga landsting. Dagens behandlingsriktlinjer innebär att trombektomi kan övervägas för personer inom sex timmar. Det innebär att tillgången till trombektomi kan vara mindre för personer som befinner sig långt från ett akutsjukhus och från sjukhus som kan erbjuda trombektomi. Det saknas kunskap om hur stor andel det är som vid insjuknandetillfället befinner sig på ett avstånd som menligt kan förväntas påverka utgången.

Olika tillgång till trombektomi är ur ett rättviseperspektiv ojämnt. Implementering av trombektomi förutsätts därför ske med målet att alla medborgare som insjuknar i AIS skall kunna få tillgång till behandlingen oavsett bostadsort.

Enligt nuvarande riktlinjer skall behandling med trombektomi påbörjas inom 6 timmar från symptomdebut. Riktlinjerna kan som följd av evidensen för ett utökat terapeutiskt fönster komma att utökas till 24 timmar. Det kommer att gynna målet om jämlik vård och tillgängligheten även för patienter som befinner sig geografiskt långt från ett endovaskulärt center.

Patienter med svår stroke kan i akutsituationen vara oförmögna till eget beslutsfattande då de har svårt att ta till sig information om en behandlings förväntade nytta och risk. Som vid många andra akuta tillstånd, som kan påverka medvetandet och kräver en akut åtgärd, är detta ett etiskt dilemma. Speciellt svårt blir det om anhöriga inte finns tillgängliga.

Patienter som genomgår trombektomi utsätts inte för en statistiskt säkerställd högre risk för död eller allvarliga komplikationer än de som får standardvård varför man inte kan argumentera utifrån vitalindikation. Man kan argumentera för att patienter som är akut beslutsinkompetenta inte skall undanhållas en behandling som kan medföra stor nytta utan större risker för komplikationer än vad den alternativa standardbehandlingen förväntas medföra.

Prioritering av patienter lämpliga för trombektomi görs av neurolog i samråd med neurointerventionist utifrån sjukdomens svårighetsgrad, tidsperspektivet, det allmänna hälsotillståndet och förväntade risker vid ingreppet. Detta får ses som en nytta/riskprofil för den enskilda individen. Behandlingen genomförs bara om den förväntade nyttan överstiger den förväntade risken. Det är etiskt försvarbart att prioritera utifrån behovs- och nytta-, riskprincipen.

I startskedet blir trombektomi i ett utvidgat tidsfönster både ekonomiskt och utbildningsmässigt resurskrävande. Uppskattningsvis 500 till 800 ytterligare patienter kommer årligen att behöva snabbspåret "Rädda-hjärnan" för att ett mindre antal (70–95) med räddningsbar hjärnvävnad skall kunna identifieras som lämpliga för trombektomi. Både den pre-hospitala och den tidigt hospitala högre prioriteringen av patienter med stroke (prio 1-ambulans och omedelbar sjukhushandläggning upp till 24 timmar efter insjuknandet) kan medföra undanträngningseffekter för andra patientgrupper.

Organisation

Tidsaspekter

Fungerande organisation, infrastruktur och samarbeten över upptagningsområdena utvecklades i samband med den första implementeringen av trombektomi 2015-16. En anpassning till nya riktlinjer som inkluderar trombektomi 6-24 timmar efter insjuknande i AIS innebär framför allt att nuvarande organisation behöver anpassas till ökade volymer. Därutöver behövs ökad tillgänglighet till BoF-diagnostik dygnet runt vid primära akutsjukhus, transporttiderna bör optimeras och kompetensen hos aktörer i vårdkedjan kompletteras.

Personal

Medarbetare

Inom ambulanssjukvården och på sjukhusen kommer det att behövas utökade personalresurser. Fler medarbetare inom stroteamerna och ett ökat antal medarbetare inom jourlinjerna "regional strokejour" och strokejour i beredskap (SIB). Fler patienter till trombektomi medför också behov av fler specialister inom jourlinjen neurointervention.

Kompetens

Det finns ett utbildningsbehov för de prehospitla teamen i primär bedömning/värdering av patienter med strokesymtom. Standardiserade algoritmer motsvarande PreHAST eller möjligtvis förenklat NIHSS förutsätts bli fullt implementerade. Det finns också behov av att fler primärjourer på respektive akutsjukhus utbildas i handläggning av akut stroke inklusive bedömning och dokumentation enligt NIHSS.

För personalvolymer och övriga resursberäkningar se avsnitten "Ekonomi" och Appendix 3, "Vårdkedja"

Lokaler

På regionsjukhuset förväntas ett ökat inflöde av patienter med stroke som en följd av att fler kan komma ifråga för trombektomi. För att möta behovet behövs en resursförstärkning i form av fler vårdplatser och mer personal på Strokenheten SUS Lund.

Utrustning

För alla akutsjukhus som primärt tar emot och värderar strokepatienter inför eventuell trombektomi finns behov av att kunna bedöma "räddningsbar vävnad". Det görs med särskild mjukvara som kräver licenser.

Exklusivitet

Alla akutsjukhus som primärt tar emot strokepatienter behöver anpassa sina rutiner och kompetenser så att patienter från hela upptagningsområdet kan erbjudas jämlik vård. Inom Södra sjukvårdsregionen utförs trombektomi endast av neuro-interventionister på SUS Lund.

Interaktion med andra verksamheter

Fördjupade samarbeten mellan SOS/ambulans, prehospital vård, primära akutsjukhus och regionsjukhuset förväntas bli nödvändiga. En tidsmässigt optimerad vårdkedja är direkt avgörande för patientnyttan. Inom SUS har involverade kliniker ett sedan tidigare välfungerande samarbete, inklusive regelbundna endovaskulära ronder.

Uppdrag och prioritering

Trombektomi vid ischemisk stroke är sedan 2015 ett högspecialiserat uppdrag för SUS. Utvidgningen av indikationsområdet till att omfatta patienter inom tidsintervallet 6-24 timmar

kräver därför ingen principiellt ny prioritering. En horisontell prioritering av det utökade resursbehovet i förhållande till andra behov inom hälso- och sjukvården är dock att förvänta.

Implementering

Checklista

Kontexten är förberedd?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Stöd finns från ledarskapet?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
"Facilitators" är identifierade?	<input checked="" type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Uppföljningsplan finns?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Metoden är en strategisk satsning?	<input checked="" type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja

Kontext

En strokevård av hög kvalitet, som även innefattar trombektomi inom det förlängda tidsfönstret 6-24 timmar, förutsätter välfungerande samarbeten mellan aktörer inom Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen. Resursförstärkningar inom delar av vårdkedjan kommer att bli nödvändiga om jämlik vård för alla, oberoende av geografi, skall kunna erbjudas.

Föreliggande HTA-rapport kommer att som beslutsunderlag presenteras för uppdragsgivaren Region Skåne. Implementering av förändrade vårdprogram för stroke som kan bli följden av rapporten faller därefter inom linjeorganisationens uppdrag.

Ledarskap

Verksamhetscheferna inom VO Neurologi och VO BoF har gett fullt stöd för föreliggande HTA-arbete och avsiktsförklaring om att stödja implementeringen efter beslut om resursallokering.

Uppföljning

Data för medicinsk uppföljning kommer att levereras till kvalitetsregistren Riksstroke och EVAS. Organisatorisk och ekonomisk uppföljning sker med hjälp av data från RSVD, PASIS och Region Skånes ekonomisystem.

Ekonomi

Aktuell ekonomi

Personer med akut ischemisk stroke och uppskattad tidpunkt för insjuknande mer än 6 timmar före ankomst till sjukhus skall enligt nuvarande riktlinjer behandlas med vanlig strokevård men inte med trombolys eller trombektomi. Hälso- och sjukvårdens kostnad för vanlig strokevård beror på hur länge personen vårdas i intensivvård och på strokeavdelning. Efterföljande rehabiliteringsinsatser varierar också mellan patienter beroende på hur allvarliga konsekvenser det aktuella strokeinsjuknandet fått.

Den hälsoekonomiska analysen (se Hälsoekonomisk analys) har i modellen skattat kostnader för behandling vid strokeavdelning utan tillägg för trombolys eller trombektomi. Den genomsnittliga kostnaden per patient varierar mellan 140 000 kronor och 184 000 kronor beroende på ålder och förväntad vårdtid.¹ Beräkningarna i denna rapport utgår från att vid införande av ett utökat tidsfönster, mellan 70 och 100 av de patienter som idag erhåller vanlig strokevård som komplement skulle erbjudas trombektomi. Den totala kostnaden för enbart vanlig strokevård för dessa patienter är mellan 11 och 14 miljoner kronor.

Förväntad ekonomi

Ett införande av ett förlängt tidsfönster för trombektomi förväntas öka kostnaderna i flera delar av vårdkedjan. Alla beräkningar utgår från två alternativa scenarier för hur många personer som blir aktuella för trombektomi. Detta eftersom det finns osäkerhet kring flera faktorer som påverkar införandet.

För personer med stroke från Region Skåne beräknas merkostnaderna vara:

- Prehospitalt: 1,5 - 2,3 miljoner kronor vid en ambulanskostnad motsvarande 2 500 kronor per timme
- Akutskedet - identifiering av personer aktuella för trombektomi: 5-8 miljoner kronor beroende på antal personer som genomgår den kompletterande diagnostiken med CT angiografi och CT perfusion samt årlig leasingkostnad för automatiserad granskning (nedan benämnt "strukturerad identifiering")
- Trombektomi samt eftervård.

Kostnaden per person som genomgår strukturerad identifiering och behandling förväntas vara den samma i olika delar av landet med undantag för att kostnader för ambulanstransporter från det primära akutsjukhuset till det regionala strokecentret och tillbaka varierar. För Södra sjukvårdsregionen skulle det innebära att Blekinge, södra Halland och Kronoberg förväntas få högre ambulanstransportkostnader för ytterligare sammanlagt 30-40 personer som skulle skickas till Skånes universitetssjukhus i Lund för trombektomi vid samma incidens.

Beräkning av ambulanskostnader redovisas nedan därför separat medan övriga kostnader inte är regionspecifika. I andra delar av Sverige kan det vara aktuellt att överväga möjlighet för transport med helikopter för att nå fullständig täckning. Det ligger utanför denna rapportens uppdrag att belysa en eventuell avvägning mellan ambulanstransport med bil respektive med helikopter. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, har i en tidigare rapport beskrivit beräkningar avseende helikoptertransport med anledning av trombektomi².

¹ Äldre personer har som grupp kortare vårdtider enligt uppgifter i Riksstroke.

Prehospitala kostnader

Region Skåne

För personer från Region Skåne förväntas kostnaderna öka för att larm som tidigare gick som prio 2 och som med nya riktlinjer blir prio 1 samt för att ambulansen kommer att behöva invänta resultat från fler patienters primärdiagnostik på primärsjukhuset. Detta för att personer som bedöms aktuella för trombektomi omedelbart skall kunna transporteras till Skånes universitetssjukhus i Lund. Allt annat lika förutsätter det en större tillgänglig kapacitet i ambulanssjukvården. En bedömning gjord inom projektet beräknar att ett införande av trombektomi vid förlängt tidsfönster skulle innebära att det behövs ytterligare mellan 540 och 765 ambulansstimmar per år. Per genomförd trombektomi förväntas merkostnaden för detta ligga mellan 18 000 kronor och 29 000 kr.

Blekinge, Halland och Kronoberg

Kostnader för trombektomi och efterföljande vård skiljer sig inte om patienten insjuknat i Skåne eller annan del av Södra sjukvårdsregionen. Trombektomi vid förlängt tidsfönster innebär dock att ambulanstransport till Lund kan vara möjligt från alla delar av Södra sjukvårdsregionen.² Kostnaderna för sekundärtransporter kommer att vara högre för patienter från Halland, Kronoberg och Blekinge. Normal beräknad körtid från sjukhus i Södra sjukvårdsregionen är två timmar eller mindre. Tid per enkelresa för sekundärtransport inklusive lastning och avlämning förväntas därför vara 3 timmar i genomsnitt i stället för 1 timme inom Region Skåne. Den genomsnittliga prehospitala merkostnaden per genomförd trombektomi kan därför förväntas ligga mellan 38 000 kronor och 50 000 kronor för personer från Blekinge, Halland och Kronoberg.

Ökningen av antalet strokefall som kan bli aktuella för trombektomi vid förlängt tidsfönster förväntas följa samma mönster i Halland, Kronoberg och Blekinge som i Region Skåne. I Södra Halland, Kronoberg och Blekinge tillsammans är det mindre än hälften så många ischemiska stroke i exempelvis åldersgruppen 40-84 år enligt Socialstyrelsens statistikdatabas (omkring 40 procent men med viss variation mellan åren). Det skulle i så fall motsvara att mellan 28 och 40 personer från dessa landsting skulle genomgå trombektomi i Lund och den totala merkostnaden för det utökade antalet sekundärtransporter med ambulans tillsammans skulle bli mellan 1,2 miljoner kronor och 1,7 miljoner kronor för Halland, Kronoberg och Blekinge.

Diagnostik av patienter 6 till 24 timmar efter stroke

De ekonomiska beräkningarna bygger på att den strukturerade identifieringen innebär att CT angiografi och CT perfusion (8 343 kronor per granskad person) kommer att göras på fler personer än de som idag är aktuella för trombektomi. Den totala kostnaden för alla som granskas samt den årliga leasingkostnaden av mjukvaran för perfusionsdata (CTP) fördelas i den hälsoekonomiska analysen per person som genomgår trombektomi. En mer detaljerad redovisning av överväganden finns i Appendix 4.

Kortfattat utgår beräkningarna från att den årliga leasingkostnaden för automatiserad granskning av CT-perfusion i Region Skåne kommer att ligga i intervallet 500 000 kronor till 1 000 000 kronor om utrustningen finns tillgänglig på alla primära akutsjukhus. Kostnaden per genomförd trombektomi för den automatiserade granskningen blir då mellan 5600 kronor och 14 300 kronor.

² Det ligger utanför denna rapportens uppdrag att belysa en eventuell avvägning mellan ambulanstransport med bil respektive med helikopter. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV har i en tidigare rapport beskrivit beräkningar avseende helikoptertransport med anledning av trombektomi. (<https://tlv.se/medicinteknik/medicinteknikuppdraget/avslutade-utvarderingar/arkiv/2016-06-29-halsoekonomisk-utvardering-av-trombektomi---del-2.html>).

Den totala merkostnaden för strukturerad identifiering av 500 personer beräknas vara mellan 47 000 kronor och 74 000 kronor beroende på kostnaden för den automatiserade granskningen och antalet genomförda trombektomier. Om den strukturerade identifieringen görs på 800 personer beräknas kostnaden bli mellan 72 000 kronor och 110 000 kronor per trombektomi.

I en känslighetsanalys prövades ett scenario som utgick ifrån att CT angiografi regelmässigt redan görs på strokepatienter och därför inte ska ses som en merkostnad för trombektomi i tidsfönstret 6 till 24 timmar. I detta scenario antogs även att CT perfusion görs på 200 personer först efter identifierad ocklusion. Detta sänker kostnaden för den strukturerade identifieringen till 16 000 kronor respektive 26 000 kronor beroende på kostnad för den för automatiserad granskningen av CT perfusion och antal personer som genomgår trombektomi.

Trombektomi och eftervård

För att bedöma hur kostnaderna för trombektomi påverkas vid ett utökat tidsfönster har projektgruppen tagit fram ett underlag med kostnader och vårdtider som registrerats för 165 personer som 2017 behandlades med trombektomi vid SUS Lund. I underlaget finns också uppgifter om utskrivnings sätt. Dessa kostnader har jämförts med de som togs fram inom ramen för den föregående HTA-rapporten och som låg till grund för införandet av trombektomi i Region Skåne 2015-2016.

Totalt 33 personer fick både trombektomi och eftervård vid Skånes universitetssjukhus. Den genomsnittliga kostnaden för dem som skrevs ut till eget hem var 216 000 kronor men runt detta fanns en betydande spridning som till stor del förklaras av skillnader i vårdtid. Medianvårdtiden var 6 dagar (interkvartilt avstånd 3-11). Två personer av 33 (6 procent) var inskrivna på sjukhuset mer än 20 dagar.

Totalt 93 personer skrevs ut från SUS Lund till eftervård vid annat sjukhus i Region Skåne (66 st) eller hos annan huvudman (27 st). Vanligtvis skrevs patienterna ut efter en till två dagar men 26 st (28 %) hade tre eller fler vård dagar på SUS. Totalkostnaden för vårdepisoden på SUS var i genomsnitt 130 000 kronor för personer med upp till 2 vård dagar och 184 000 kronor för de med tre eller fler vård dagar vid SUS.

Underlaget från SUS Lund 2017 pekar på att utgångspunkterna för antaganden om kostnader för trombektomi i den hälsoekonomiska modellanalysen är rimliga i förhållande till observerade kostnader (se nedan och Appendix 4). Föreliggande analys använder samma kostnad för trombektomiingreppet som i HTA Skånes tidigare analys (18).

Nettoförändring och hälsoekonomisk analys

Resultaten från den hälsoekonomiska modellanalysen redovisas i två steg:

- 1) Merkostnad för sjukhusbaserad vård under första året
- 2) Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i ett samhällsperspektiv

Merkostnad för sjukhusbaserad vård under första året

Den totala merkostnaden för hälso- och sjukvården för införande av trombektomi vid förlängt tidsfönster i Region Skåne beräknas bli omkring 17 miljoner kronor per år. Den hälsoekonomiska analysens scenarier varierar beroende av antalet personer som genomgår utökad diagnostik med CTP och automatisk granskning, leasingkostnaden för mjukvaran och hur många trombektomier som i slutändan kommer att genomföras på patienter inom tidsfönstret 6-24 timmar (Tabell 3). I både scenariot med högsta och lägsta merkostnad summerar merkostnaden till knappt 17 miljoner kronor.

De redovisade kostnaderna är beräknade utifrån tillgängliga data och bedömningar som gjorts inom ramen för projektet. Denna rapport använder samma hälsoekonomiska modell

som i den tidigare HTA-analysen av trombektomi inom 6 timmar (se vidare Appendix 4, Hälsoekonomisk analys). Modellanalysen pekar på att merkostnaden genomgående är mindre i yngre åldersgrupper än i äldre åldersgrupper. I Tabell 3 nedan redovisas åldersviktade genomsnittliga merkostnader per genomförd trombektomi för personer upp till 85 år för den initiala vårdepisoden inklusive ingrepp och vårdtid. Merkostnader för trombektomiingrepp balanseras delvis av ett minskat antal vård dagar till följd av ett bättre mRS-utfall jämfört med vanlig strokevård utan trombektomi och trombolys.

Tabell 3. Åldersviktad genomsnittlig merkostnad per genomförd trombektomi för personer upp till 85 år för den initiala vårdepisoden inklusive ingrepp och vårdtid. Resultat enligt två scenarier för prehospitäl vård, strukturerad identifiering och antal genomförda trombektomier samt för förväntat mRS-utfall enligt DEFUSE 3 och DAWN-studierna.

Scenario	Antaganden	Merkostnad per genomförd trombektomi	
		DEFUSE 3 (2)	DAWN (1)
Lägsta merkostnad	<ul style="list-style-type: none"> • Strukturerad identifiering per år: 500 personer • Automatiserad granskning 500 000 kr • Fler ambulans transporter 1,5 miljoner kronor • Antal trombektomier: 100 st 	168 000 kronor	127 000 kronor
Högsta merkostnad	<ul style="list-style-type: none"> • Strukturerad identifiering per år: 800 personer • Automatiserad granskning: 1 000 000 kr • Fler ambulans transporter: 2,3 miljoner kronor • Antal trombektomier: 70 st 	242 000 kronor	200 000 kronor

De beräknade merkostnaderna för trombektomi vid 6-24 h är något högre med utgångspunkt i DEFUSE 3-studiens mRS-utfall än med DAWN studiens.³

Tabell 3 ovan redovisar merkostnaden per patient för att erbjuda trombektomi och inkluderar även kostnader för vanlig vård på strokeavdelning. Strokevård utan trombektomi beräknas i modellanalysen kosta i genomsnitt 161 000 kronor per patient bland de som kommer in 6-24 timmar efter insjuknande och bedöms aktuella för trombektomi. Merkostnaden totalt blir mellan 11 miljoner och 16 miljoner kronor om 70 till 100 personer blir aktuella för trombektomi beräknat på ett åldersviktat genomsnitt av kostnader. Ett införande av trombektomi vid förlängt tidsfönster skulle därmed mer än fördubbla sjukvårdskostnaderna för den aktuella patientgruppen under första året.

³ Skillnaden i beräknad merkostnad mellan DEFUSE 3 och DAWN studierna beror på studiernas respektive fördelning i mRS-utfall. DAWN studien rapporterar större skillnader i andelar med mRS 4 och mRS 5 än DEFUSE 3 studien gör och personer med mRS 4 och mRS 5 förväntas ha fler vård dagar än personer med bättre utfall.

Känslighetsanalysens två scenarier som utgick från att endast 200 personer ingick i strukturerad identifiering för trombektomi och redan införd praxis med CT angiografi ökar hälso- och sjukvårdens kostnader med mellan 10 miljoner kronor och 13 miljoner kronor jämfört med vanlig strokevård.

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår

Med ett snävt sjukhusperspektiv som endast jämför den sjukhusbaserade vårdens kostnader med hälsovinster, beräknas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vara mellan 80 000 kronor och 167 000 kronor för analyserna med ett livslångt tidsperspektiv. För scenarierna som begränsar tidshorisonten till fem år blir trombektomi med utökat tidsfönster mindre kostnadseffektivt och blir 208 000 – 403 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Viktiga kostnadsdrivande faktorer förutom förbrukningsmaterial i samband med trombektomiingreppet är antal vård dagar och de initiala delarna av vårdkedjan med strukturerad identifiering av patienter som kan bli aktuella för stroke. Känslighetsanalysen med 200 personer i strukturerad identifiering och redan införd praxis med CT angiografi hade lägre merkostnader och kostnaden var mellan 92 000 kronor och 101 000 kronor per vunnen QALY. Alla resultat redovisas i Tabell 3.

Inom ramen för den föregående HTA-rapporten (18) gjordes en modellanalys av förväntade kostnader och patientnytta av ett införande av trombektomi upp till 6 timmar som även publicerats (19). Samma modell användes i den aktuella analysen av ett förlängt tidsfönster 6 till 24 timmar för trombektomi. En mer detaljerad beskrivning av underlaget för analysen samt resultat finns i Appendix 4.

Viktiga uppdateringar av modellen omfattar:

- Kliniska utfall enligt två publicerade randomiserade studier (1, 2).
- Genomgång av kostnader för prehospital vårdkedja, strukturerad identifiering av personer aktuella för trombektomi samt analys av kostnader för genomförda trombektomier vid Skånes universitetssjukhus under 2017.

Resultaten pekar på att ett införande av trombektomi vid förlängt tidsfönster är kostnadseffektivt i ett samhällsekonomiskt perspektiv och åtgärden medför hälso- och livskvalitetsvinster.

Trombektomi vid ett utökat tidsfönster är kostnadsbesparande i ett samhällsekonomiskt perspektiv utifrån rapportens 10 analyser av scenarier. Detta eftersom färre personer förväntas få nedsatt funktionsförmåga och bli beroende av andra i daglig livsföring. Kostnaderna för hälso- och sjukvården ökar väsentligt men de förväntade besparingarna inom den kommunala omsorgen beräknas bli större än hälso- och sjukvårdens kostnadsökningar. Detta gäller oavsett ålder vid analys av tre åldersgrupper. Det gäller också vid både lägsta och högsta beräknade kostnadsökning för strukturerade identifieringen, automatiserade granskning och belastning av ambulansorganisationen.

Kunskapsluckor

Identifierade kunskapsluckor

Kliniska bedömningsskalor för prehospital direkttriagering av patienter till trombektomicenter behöver utvärderas

Bästa organisatoriska modell för patienter med olika förutsättningar att snabbt nå till trombektomicenter.

Skattningen av antalet patienter med AIS inom tidsintervallet 6-24 timmar som kommer till SUS för trombektomi är osäker.

FoU projekt

Fortsatt utveckling av PreHAST och jämförelse med andra använda bedömningsskalor.

Appendix 1

Litteraturprocess

Sökstrategier

1. Medline via OVID

Datum: 2018-07-03

Antal träffar: 1710

	Söktermer	Antal träffar
#1	exp brain ischemia/	97696
#2	((isch\$emi* adj3 (stroke* or apoplex* or cerebr* or brain or encephalopath* or neur*)) or AIS).ti,ab.	92572
#3	exp stroke/ or stroke.ti,ab.	238416
#4	stroke* adj3 (acute or cerebr* or attack* or accident* or lacunar or cardioembolic).ti,ab.	37687
#5	exp cerebrovascular accident/	114441
#6	(cerebrovascular accident or large vessel occlusion or large artery occlusion).ti,ab.	4619
#7	exp Carotid Artery Thrombosis/	3042
#8	cerebrovascular adj2 occlusion*.ti,ab.	167
#9	(occlus* or block* or infarct* or clot* or termination) adj3 (carotid or cerebr* or MCA or ACA).ti,ab.	39077
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	313556
#11	exp thrombectomy/ OR thrombectom*.ti,ab.	9694
#12	(mechanical thrombectom* or mechanical neurothrombectomy).ti,ab.	1731
#13	(endovascular adj therapy).ti,ab. or (endovascular adj recanalization).ti,ab.	3425
#14	(revascularisation or mechanical recanalization).ti,ab.	5497
#15	(clot retrieval or intra-arterial).ti,ab.	14528
#16	exp endovascular procedure/ or endovascular procedure.ti,ab.	106897
#17	exp angioplasty/ or angioplasty.ti,ab.	73280
#18	(clot* or thromb* or embol*) adj3 (retrieve* or disruption* or fragmentation).ti,ab.	1223
#19	mechanical adj3 (thromb* or embol* or clot disruption* or clot retrieval*).ti,ab.	3358
#20	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	147104
#21	10 and 20	13912
#22	limit 21 to (humans and yr="2011 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish))	6291
#23	limit 22 to (clinical conference or comment or editorial or letter or meta analysis or "review" or systematic reviews)	1781
#24	22 not 23	4510
#25	limit 24 to (clinical study or clinical trial, all or clinical trial or observational study)	1332
#26	clinical trial/ or randomized controlled trial/ or randomization/ or single blind procedure/ or double blind procedure/ or crossover procedure/	830452
#27	(randomi?ed controlled adj1 trial*) or (RCT or randomly allocated or allocated randomly or random allocation).ti,ab.	168823

#28	(allocated adj2 random) or (single adj2 blind*) or (double adj2 blind*) or (treble or triple) adj2 (blind* or placebo*).ti,ab.	257321
#29	(observational adj (study or studies)).ti,ab. or prospective study/	538030
#30	26 or 27 or 28 or 29	1412123
#31	25 and 30	1361
#32	25 or 31	1740
#33	(systematic adj review*) or (meta adj analys*).ti,ab.	200851
#34	32 not 33	1730
#35	(animal* or rat or rats or rabbit* or sheep* or ram or rams or mouse or mice or dog or dogs or duck or ducks or cow or cows or horse* or cat or cats or chicken* or quail* or frog or frogs).ti,ab	3593559
#36	34 not 35	1710

2. Embase via OVID

Datum: 2018-08-14

Antal träffar: 1270

	Söktermer	Antal träffar
#1	exp brain ischemia/	149090
#2	((isch\$emi* adj3 (stroke* or apoplex* or cerebr* or brain or encephalopath* or neur*)) or AIS).ti,ab.	133972
#3	exp stroke/ or stroke.ti,ab.	353680
#4	(stroke* adj3 (acute or cerebr* or attack* or accident* or lacunar or cardioembolic)).ti,ab.	62455
#5	exp cerebrovascular accident/	157760
#6	exp occlusive cerebrovascular disease/	33578
#7	exp carotid artery obstruction/	30165
#8	brain embolism/	6376
#9	((occlus* or block* or infarct* or clot* or termination) adj6 (carotid or cerebr* or MCA or ACA)).ti,ab.	65002
#10	cerebrovascular accident.ti,ab.	5890
#11	large vessel occlusion.ti,ab.	1424
#12	large artery occlusion.ti,ab.	279
#13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	495883
#14	exp thrombectomy/ or thrombectom*.ti,ab.	19752
#15	mechanical thrombectomy/ or (mechanical thrombectom* or mechanical neurothrombectomy).ti,ab.	4704
#16	endovascular therapy/ or endovascular recanalization/	205
#17	(endovascular and (therapy or recanalization)).ti,ab.	14323
#18	revascularisation.ti,ab.	9498
#19	mechanical recanalization.ti,ab.	282
#20	clot retrieval.ti,ab.	261
#21	intra-arterial.ti,ab.	16572
#22	exp endovascular procedure/ or endovascular procedure.ti,ab.	28414
#23	exp angioplasty/ or angioplasty.ti,ab.	90398
#24	((clot* or thromb* or embol*) adj3 (retrieve* or disruption* or fragmentation)).ti,ab.	1871
#25	(mechanical adj3 (thromb* or embol* or clot disruption* or clot retrieval*).ti,ab.	5593

#26	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	161831
#27	13 and 26	28888
#28	limit 27 to (human and (danish or english or norwegian or swedish) and yr="2011-Current")	16878
#29	limit 28 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note or "review" or short survey)	10512
#30	28 not 29	6366
#31	limit 30 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	666
#32	clinical trial/ or randomized controlled trial/ or randomization/ or single blind procedure/ or double blind procedure/ or crossover procedure/	1237636
#33	((randomi?ed controlled adj1 trial*) or (RCT or randomly allocated or allocated randomly or random allocation)).ti,ab.	208999
#34	((allocated adj2 random) or (single adj2 blind*) or (double adj2 blind*) or ((treble or triple) adj2 blind*) or placebo*).ti,ab.	342822
#35	(observational adj (study or studies)).ti,ab. or prospective study/	520547
#36	32 or 33 or 34 or 35	1859262
#37	30 and 36	1260
#38	31 or 37	1381
#39	((systematic adj review*) or (meta adj analys*)).ti,ab.	232299
#40	38 not 39	1284
#41	(animal* or rat or rats or rabbit* or sheep* or ram or rams or mouse or mice or dog or dogs or duck or ducks or cow or cows or horse* or cat or cats or chicken* or quail* or frog or frogs).ti,ab.	3930760
#42	40 not 41	1270

3. PubMed

Datum: 2018-07-12

Antal träffar: 130

	Söktermer	Antal träffar
#1	(stroke[Title/Abstract] OR brain ischemia[Title/Abstract] OR ischemi*[Title/Abstract] AND stroke*[Title/Abstract] OR apoplex*[Title/Abstract] OR cerebr*[Title/Abstract] OR brain[Title/Abstract] OR encephalopath*[Title/Abstract] OR AIS[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2018/12/31; English; Swedish; Norwegian; Danish	466201
#2	stroke*[Title/Abstract] AND acute[Title/Abstract] OR cerebr*[Title/Abstract] OR attack*[Title/Abstract] OR accident*[Title/Abstract] OR lacunar[Title/Abstract] OR cardioembolic[Title/Abstract] OR cerebrovascular accident[Title/Abstract] OR large vessel occlusion[Title/Abstract] OR large artery occlusion[Title/Abstract] OR cerebrovascular occlusion*[Title/Abstract]) Filters: Publication date from	195041

	2011/01/01 to 2018/12/31; English; Swedish; Norwegian; Danish	
#3	(occlus*[Title/Abstract] OR block*[Title/Abstract] OR infarct*[Title/Abstract] OR clot*[Title/Abstract] OR termination carotid[Title/Abstract] OR cerebr*[Title/Abstract] OR MCA[Title/Abstract] OR ACA[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2018/12/31; English; Swedish; Norwegian; Danish	439625
#4	1 OR 2 OR 3	803505
#5	thrombectom*[Title/Abstract] OR mechanical thrombectom*[Title/Abstract] OR mechanical neurothrombectomy[Title/Abstract] OR endovascular therapy[Title/Abstract] OR endovascular recanalization[Title/Abstract] OR revascularisation[Title/Abstract] OR mechanical recanalization[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2018/12/31; English; Swedish; Norwegian; Danish	7766
#6	(clot retrieval[Title/Abstract] OR intra-arterial[Title/Abstract] OR endovascular procedure[Title/Abstract] OR endovascular procedures[Title/Abstract] OR angioplasty[Title/Abstract] OR clot*[Title/Abstract] OR thrombec*[Title/Abstract] OR embol*[Title/Abstract] AND retrieve*[Title/Abstract] OR disruption*[Title/Abstract] OR fragmentation[Title/Abstract] OR mechanical thrombec*[Title/Abstract] OR embol*[Title/Abstract] OR clot disruption*[Title/Abstract] OR clot retrieval*[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2018/12/31; English; Swedish; Norwegian; Danish	114985
#7	clinical conference OR comment OR editorial OR letter OR meta analysis OR review OR systematic review) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2018/12/31; English; Swedish; Norwegian; Danish	1560975
#8	5 OR 6	120233
#9	4 AND 8	33705
#10	9 NOT 7	25521
#11	rats OR rat OR mouse OR mice OR rabbit OR rabbits OR animals OR animal Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2018/12/31; English; Swedish; Norwegian; Danish	1531544
#12	10 NOT 11	18097
#13	12 AND pubmednotmedline[sb]	2731
#14	13 AND time to treatment	130

4. The Cochrane Library

Datum: 2018-07-11

Antal träffar: 23 varav:

Cochrane reviews: 1

Other reviews: 0

Trials: 22

Method studies: 0

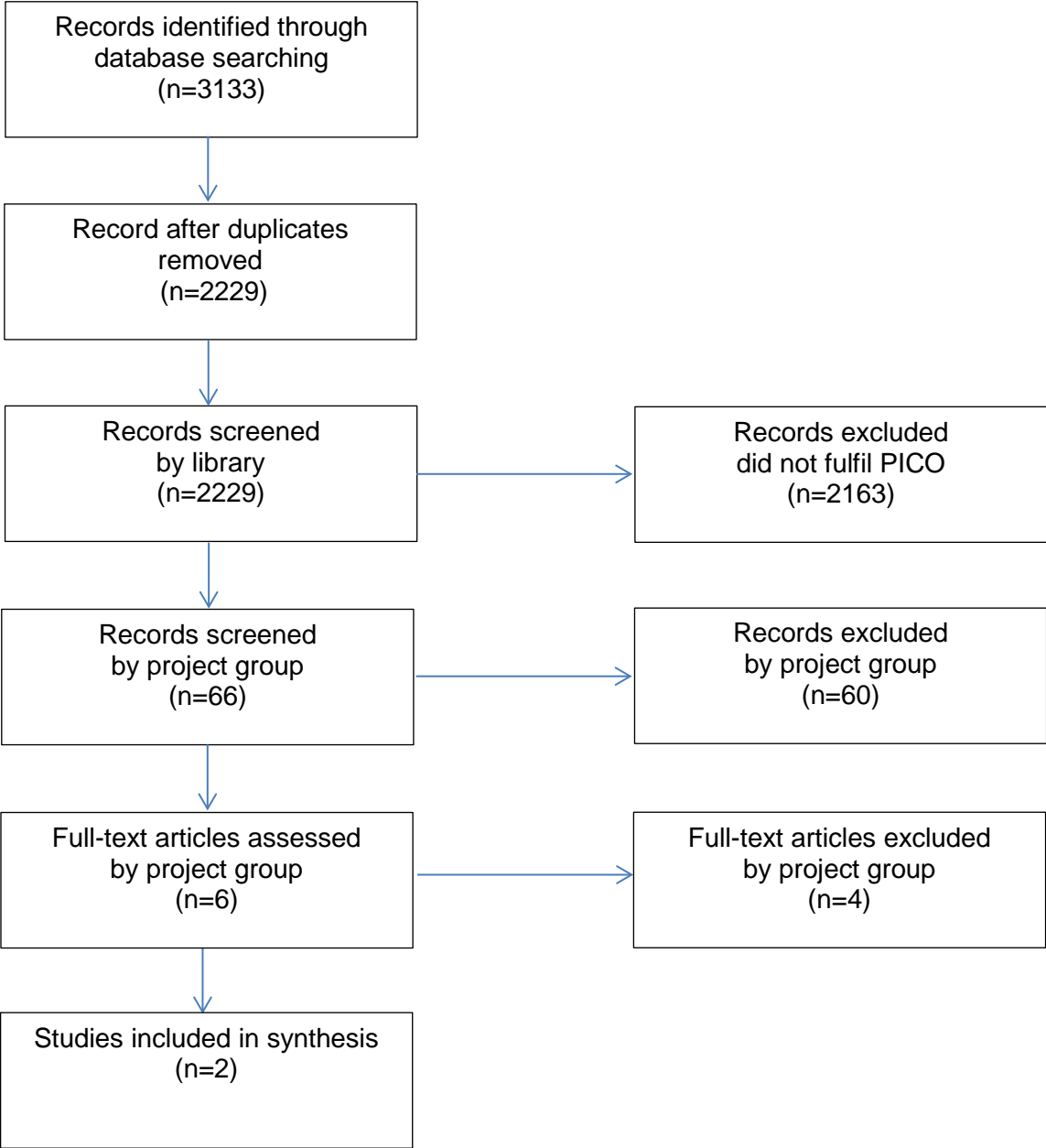
Technology assessments: 0

Economic evaluations: 0

Cochrane groups: 0

	Söktermer	Antal träffar
#1	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	8879
#2	MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all trees	3346
#3	MeSH descriptor: [Carotid Artery Thrombosis] explode all trees	19
#4	stroke* or apoplexy or CVA* or "cerebrovascular accident" or "vascular accident"	58218
#5	((isch\$emi* adj3 (stroke* or apoplex* or cerebr* or brain or encephalopath* or neur*)) or AIS).ti,ab.	63
#6	stroke* adj3 (acute or cerebr* or attack* or accident* or lacunar or cardioembolic).ti,ab.	342
#7	(cerebrovascular accident or large vessel occlusion or large artery occlusion).ti,ab.	307
#8	cerebrovascular occlusion*	881
#9	(occlus* or block* or infarct* or clot* or termination) adj3 (carotid or cerebr* or MCA or ACA).ti,ab.	329
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	59264
#11	MeSH descriptor: [Thrombectomy] explode all trees	271
#12	thrombectom* or (endovascular and (therapy or recanalization)) or (mechanical and (thrombectomy or neurothrombectomy)).ti,ab,kw.	2745
#13	(endovascular adj therapy).ti,ab. or (endovascular adj recanalization).ti,ab.	13
#14	(revascularisation or mechanical recanalization).ti,ab.	118
#15	(clot retrieval or intra-arterial).ti,ab.	72
#16	MeSH descriptor: [Endovascular Procedures] explode all trees	8625
#17	(thrombectom*).ti,ab.	35
#18	(endovascular procedure*).ti,ab.	98
#19	MeSH descriptor: [Angioplasty] explode all trees	4891
#20	angioplasty.ti,ab.	5
#21	(clot* or thromb* or embol*) adj3 (retrieve* or disruption* or fragmentation).ti,ab.	368
#22	mechanical adj3 (thromb* or embol* or clot disruption* or clot retrieval*).ti,ab.	107
#23	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	11207
#24	#10 and #23	2625
#25	MeSH descriptor: [Time-to-Treatment] explode all trees	217
#26	#24 and #25	23

Urvalsprocess



Inkluderade studier

Included studies	Relevance Study quality Comments
<p>Albers 2018 Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez 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. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713973</p>	Relevant Good Q
<p>Nogueira 2018 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, 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. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1706442</p>	Relevant Good Q

Exkluderade studier

Excluded studies	Motif for exclusion
<p>Evans JW, Graham BR, Pordeli P, et al. Time for a time window extension: insights from late presenters in the ESCAPE trial. Am J Neuroradiol 2018;39(1):102-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191873</p>	Not relevant Wrong PICO
<p>Kim BJ, Kim H, Jeong HG, et al. Tenacity of collateral perfusion in proximal cerebral arterial occlusions 6-12 h after onset. Cerebrovasc Dis 2018;45(5-6):263-9. https://www.karger.com/Article/Pdf/489894</p>	Not relevant Wrong PICO
<p>Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, et al. Endovascular therapy in ischemic stroke with acute large-vessel occlusion: recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism Japan registry 2. J Am Heart Assoc 2018;7(9) pii: e008796. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29695384</p>	Not relevant Wrong PICO
<p>Wouters A, Lemmens R, Christensen S, et al. Magnetic resonance imaging-based endovascular versus medical stroke treatment for symptom onset up to 12 h. Int J Stroke 2016;11(1):127-33. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763028</p>	Not relevant Wrong PICO

Pågående studier

2018-11-07

ClinicalTrials.gov

Search strategy:

stroke OR cerebrovascular accident (*in the field 'Condition or disease'*)

AND

time to treatment (*in the field 'Other terms'*)

AND

thrombectomy OR mechanical OR endovascular OR angioplasty OR revascularization OR embolectomy (*in the field 'Intervention/treatment'*)

Recruiting, not yet recruiting, not recruiting, enrolling by invitation studies, completed.

Study start: 01/01/2011

WHO International Clinical Trials Search Portal

Search strategy:

stroke or cerebrovascular accident (*in the field 'Condition'*)

AND

thrombectomy or mechanical or endovascular or angioplasty or revascularization or embolectomy (*in the field 'Intervention'*)

Recruiting. Published from: 01/01/2011

A selection of 2 studies (from 80 hits).

Title	Recruitment	Study Results	Conditions	Interventions	URL
Efficacy and safety of thrombectomy in stroke with extended lesion and extended time window (TENSION)	Not yet recruiting	No results available	Stroke, acute Cerebral stroke Cerebrovascular stroke Apoplexy; brain	Device: Thrombectomy Other: Best medical care	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094715
Perfusion imaging evaluation for ischemic stroke on 6-24 hours undergoing endovascular thrombectomy (PESET)	Recruiting	No results available	Stroke Acute cerebral infarction	Endovascular thrombectomy device: Trevo Endovascular thrombectomy device: Solitaire	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03502408

Appendix 2

Summary of included studies

Author,(year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Follow up,Drop out ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Study quality Relevance Comments
<p>Albers (2018) USA 38 centers</p>	<p><u>PROBE</u> Multicenter: 38 centers in US</p> <p>Web-based randomization with dynamic stratification</p> <p><u>Strata:</u> Age, core infarct volume, time from symptom onset[#] to enrollment, baseline NIHSS score and trial site</p> <p><u>Hold</u> because of DAWN results. Interim analysis prespecified efficacy boundary ($p < 0.0025$) had been exceeded. Study halted</p> <p><u>Blinding:</u> -30 and 90 day mRS -baseline and follow-up MRI and CT images at the core imaging laboratory</p> <p><u>Baseline:</u> Balanced. No statistical diff baseline parameters</p>	<p>May 2016 through May 2017 182 patients randomized (92 endovasc and 90 medical group)</p> <p><u>Inclusion & exclusion</u> Clinical: - Age 18-90 yrs - NIHSS⁵ ≥ 6 -start of endovasc 6-16 h from stroke onset* - Pre stroke: Independent (mRS⁶ 0-2)</p> <p><u>Image:</u> - ICA or MCA-M1 occl by MRA⁷ or CTA⁸ AND - Target mismatch on MRI or CTP (isch core vol <70 ml, mismatch ratio >1.8, and mismatch vol >15 ml as determined by RAPID software))</p>	<p>Thrombectomy + best medical treatment</p> <p><u>Primary endpoint:</u> shift analysis; unadj common OR was 2,77 (95%CI 1.63 to 4.70) and OR adj for strata 3.36 (95%CI 1.96 to 5.77) for more favourable distribution of disability scores on the mRS at 90 d for endovasc.+ stand med therapy as compared to stand med therapy alone</p> <p><u>Baseline:</u> - Iv-tPA 10/92 (11%)</p> <p><u>ET parameters:</u> - ET proced 90/92 (98%) -TBY¹⁰proced 88/90 (98%) - TICl 2b 52/91 (57%) - TICl 3 17/91 (19%)</p>	<p>Best medical treatment</p> <p><u>Primary endpoint:</u> shift analysis; unadj common OR was 2,77 (95%CI 1.63 to 4.70) and OR adj for strata 3.36 (95%CI 1.96 to 5.77) for more favourable distribution of disability scores on the mRS at 90 d for endovasc.+ stand med therapy as compared to stand med therapy alone</p> <p><u>Baseline:</u> Iv-tPA 8/90 (9%)</p>	<p>- Quality: High - Relevant</p> <p>- Potential: Conflicts of interest</p> <p>*More than 60% of patients had unknown time point of stroke onset.</p>

	<p>-Age median 70 (I) and 71 (C))</p> <p>-NIHSS median 16 (I) and 16 (C))</p> <p>-Stroke onset witnessed Yes/No (34%/66% (I) and 39%/61% (C))</p> <p>-Isch core¹ median (ml) 9.4 (I) and 10.1 (C)</p> <p>-Perf lesion² median (ml) 114.7 (I) and 116.1 (C)</p> <p>-Vessel (ICA³/MCA⁴) 35%/65% (I) and 40%/60% (C))</p>	<p><u>Allocation & follow-up</u></p> <p>(I) <u>Total allocated</u> 92</p> <ul style="list-style-type: none"> - No ET⁹ procedure 2(2%) - Protocol violation 5(5%) - Died prior 90 d 13(14%) - <u>Lost to 90 d follow-up</u> 1(1%) <p>(I) <u>Analyzed</u> 92(100%)</p> <p>(C) <u>Total allocated</u> 90</p> <ul style="list-style-type: none"> -Standard treatment alone 90(100%) -Died prior 90 d follow-up 23(26%) -<u>Lost to 90 d follow-up</u> 2(2%) <p>(C) <u>Analyzed</u> 90(100%)</p> <p><u>For drop out patient</u> (N=3) their 30 day score was imputed in accordance with the last- observation-carried-forward method</p> <p>SICH¹¹ definition- Any intracranial haemorrhage < 36 h + ≥ 4 p higher NIHSS vs NIHSS at baseline</p>	<p><u>O1: mRS 90 d (N=92):</u> mRS 0 = 9 pat (10%) mRS 1 = 15 pat (16%) mRS 2 = 17 pat (18%) mRS 3 = 14 pat (15%) mRS 4 = 17 pat (18%) mRS 5 = 7 pat (8%) mRS 6 = 13 pat (14%)</p> <p><u>O2 Mortality 90 d</u> mRS 6 = 13 pat (14%)</p> <p><u>O3 SICH¹¹</u> 6 pat (7%)</p> <p><u>O4 Adverse Events</u> SAE¹² 43%</p> <p><u>ET complications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -vessel perf -> SAH 1 -device-related vasosp. 1 	<p><u>O1 mRS 90 d (n=90):</u> mRS 0 = 7 pat (8%) mRS 1 = 4 pat (4%) mRS 2 = 4 pat (4%) mRS 3 = 14 pat (16%) mRS 4 = 24 pat (27%) mRS 5 = 14 pat (16%) mRS 6 = 23 pat (26%)</p> <p><u>O2 Mortality 90 d</u> mRS 6 = 23 pat (26%)</p> <p><u>O3 SICH¹¹</u> 4 pat (4%)</p> <p><u>O4 Adverse Events</u> SAE¹² 53%</p>	
--	--	---	---	--	--

Author,(year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Follow up,Drop out ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Study quality Relevance Comments
Nogueira (2018) USA, Canada, Australia and Europe	<u>Design</u> PROBE <u>Multicenter</u> Enrolling centers 26 USA 19 Spain 3 France 2 Canada 1 Australia 1 Centers had to perform a minimum of 40 thrombectomies per year. 14 centers included 5 patients or less, 12 centers included >5 patients during the 31 months <u>Blinding</u> Blinded endpoint evaluator. <u>Randomization</u> 1:1 through website with block minimization for balance.	<u>Inclusion criteria (summary)</u> Age≥18 y Pre-stroke mRS 0 or 1 NIHSS ≥10 Occlusion of intracranial ICA, M1 or both on CTA or MRA Randomization 6–24 h after last seen well (6–12, >12–24) Mismatch between severity of clinical deficit and infarct volume, according to CIM groups A, B and C, assessed with DWI or CTP, measured with the use of RAPID (automated software) A. 0-<21 cc core infarct, NIHSS ≥10 and ≥80 years old B. 0-<31 cc core infarct, NIHSS ≥10 and <80 years old C. 31-<51 cc core infarct, NIHSS ≥20 and <80 years old. <1/3 of MCA territory involved on CT/MR <u>Exclusion criteria (summary)</u> Intracranial hemorrhage on CT/MRI Evidence of flow limiting vessel dissection, high grade stenosis or complete cervical occlusion of ICA requiring stenting. Excessive vessel tortuosity. Occlusions in multiple vascular territories.	<u>Method</u> Thrombectomy with Trevo device + best medical treatment. <u>Results (N=107):</u> <u>Baseline data:</u> Age (SD): 69.4 (14.1) Male sex: 42 (39%) Stroke onset: On awakening: 67 (63%) Unwitnessed: 29 (27%) Witnessed: 11 (10%) IV TPA: 5 (5%) <u>The first primary endpoint (UW-mRS at 90d) was 5.5 (I) vs 3.4 (C)</u> <u>Second primary endpoint (mRS at 90d) was 49% (I) and 13 %(C) respectively.</u> <u>Functional outcome 90 d:</u> mRS 0 10 pat (9%) mRS 1 24 pat (22%) mRS 2 18 pat (17%) mRS 3 14 pat (13%) mRS 4 14 pat (13%) mRS 5 or 6 27 pat (25%)	<u>Method</u> Best medical treatment. <u>Results (n=99):</u> <u>Baseline data:</u> Age (SD): 70.7 (13.2) Male sex: 51 (52%) Stroke onset: On awakening: 47 (47%) Unwitnessed: 38 (38%) Witnessed: 14 (14%) I-v TPA: 13 (13%) <u>The primary endpoints: same as (I)</u> <u>Functional outcome 90 days:</u> mRS 0 4 pat (4%) mRS 1 5 pat (5%) mRS 2 4 pat (4%) mRS 3 16 pat (16%) mRS 4 34 pat (34%) mRS 5 or 6 36 pat (36%)	- Quality: High - Relevant - Potential Conflicts of interest Rescue reperfusion therapy with other devices or pharmacological agents was not permitted, nor concomitant stenting of cervical ICA. Angioplasty was permitted if necessary for intracranial access.

<p><u>Strata</u> according to Clinical Infarct Mismatch (CIM) criteria (age, NIHSS, infarct volume):</p> <p>Group A: ≥80 y, ≥10 NIHSS, <21 ml</p> <p>Group B: <80 y, ≥10 NIHSS, <31 ml</p> <p>Group C: <80 y, ≥20 NIHSS, 31- <51 ml</p> <p><u>Trial stop</u> Intended study inclusion number: n=150–500 Enrollment stopped for interim efficacy analysis at 31 months. Interim result at 31 months n=206</p> <p><u>Baseline</u> Randomized 206 Withdrawn consent 0 Total baseline 206 (I) TBY + standard care 107 (C) Standard care 99</p> <p><u>Conflict of interest</u> Funded by Stryker Neurovascular.</p>	<p><u>Allocation</u></p> <p>(I) Total allocated 107</p> <p>No TBY procedure 2</p> <p>Angioplasty (not permitted in protocol) 3/107</p> <p>Trevo device used 102/105</p> <p>mTICI 2b/3 on angio 90</p> <p>Dead within 90 days 20</p> <p>Lost to 90d follow-up (attended 30d follow-up only) 1</p> <p>Evaluated at 90 days 86</p> <p><u>ITT</u> Analysis population:</p> <p>Primary Efficacy 107</p> <p>Primary Safety 107</p> <p>(C) Total allocated 99</p> <p>Dead within 90 days 18</p> <p>Lost to 90d follow-up (attended 30d follow-up only) 3</p> <p>Evaluated at 90 days 78</p> <p><u>ITT</u> Analysis population:</p> <p>Primary Efficacy 99</p> <p>Primary Safety 99</p>	<p><u>Death</u></p> <p>All-cause 90d 20/107</p> <p>Stroke-related death 17/107</p> <p><u>Hemorrhage</u></p> <p>SICH (ECASS III def) 6/107</p> <p>HI-1 46/107</p> <p>HI-2 10/107</p> <p>PH-1 0/107</p> <p>PH-2 2/107</p> <p>RIH 0/107</p> <p>IVH/SDH/EDH 0/107</p> <p>SAH 1/107</p> <p><u>Adverse events</u></p> <p>Any SAE 5/107</p> <p>Distal embolization in different territory 4/107</p> <p>Intramural art. Diss. 2/107</p> <p>Arterial perforation 0/107</p> <p>Access-site complications leading to intervention 1/107</p> <p><u>Neurol deterio 24h</u> 15/107</p> <p><u>Neurol deterio def</u>: Increase in NIHSS score ≥4 points or death within 5 d after stroke not attributed to ICH or edema</p> <p><u>ECASS III def</u>: Any ICH associated with increase in NIHSS score ≥4 points or death within 24h compared to baseline.)</p>	<p><u>Death</u></p> <p>Mortality 90d 18/99</p> <p>Stroke-related death 18/99</p> <p><u>Hemorrhage</u></p> <p>SICH (ECASS III def) 3/99</p> <p>HI-1 24/99</p> <p>HI-2 8/99</p> <p>PH-1 0/99</p> <p>PH-2 1/99</p> <p>RIH 0/99</p> <p>IVH/SDH/EDH 0/99</p> <p>SAH 0/99</p> <p><u>Adverse events</u> NA</p> <p><u>Neurologic deterio. 24h</u> 26/99</p>	
---	---	--	---	--

	<u>Primary outcome</u> First primary endpoint: Utility-weighted mRS (UW- mRS) at 90 days. Second primary endpoint: mRS at 90 days.				
--	---	--	--	--	--

symptom onset = the last time point when the patient was seen well

¹ Ischemic core (Isch core) = region where cerebral blood flow estimated with RAPID software was less than 30% of that in normal tissue on a CT perfusion scan

² Perfusion lesion (Perf Lesion) = region of perfusion delay estimated with RAPID software of more than 6 seconds on a CT-perfusion scan

³ ICA = Internal Carotid Artery (a carotis interna)

⁴ MCA = Middle Cerebral Artery (a cerebri media)

⁵ NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

⁶ mRS = modified Rankin Scale

⁷ MRA = magnetic resonance angiography

⁸ CTA = computerized tomography angiography

⁹ ET=endovascular therapy

¹⁰ TBY=Thrombectomy

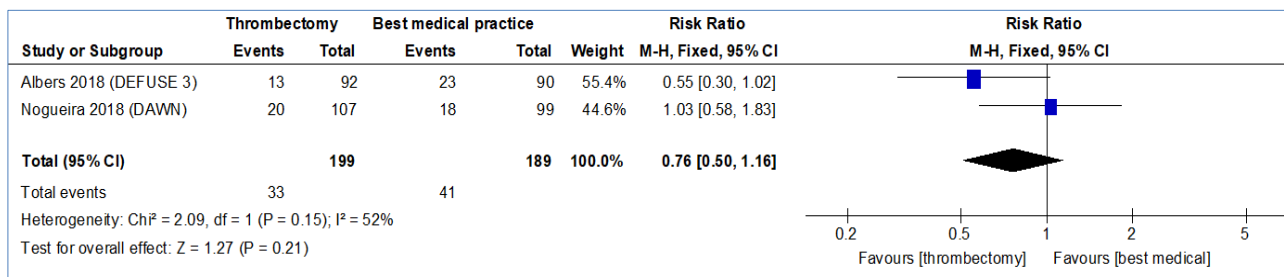
¹¹ SICH = symptomatic intracranial hemorrhage (increase of 4 p or more on NIHSS score that was assoc with brain hemorrhage on imaging <36h from stroke onset)

¹² SAE = serious adverse event

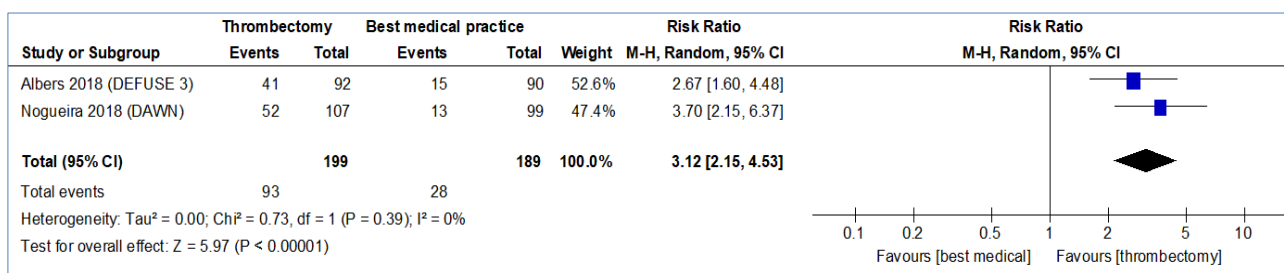
Metaanalys av effektmått

Samtliga metaanalyser har beräknats med utgångspunkt "intention to treat" (ITT)

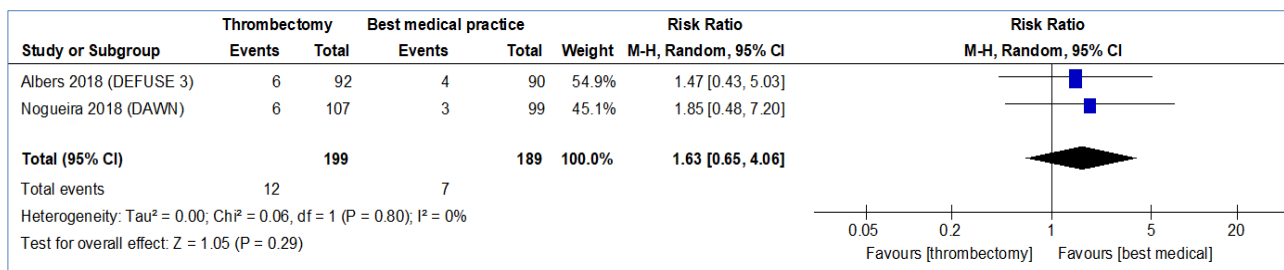
Mortalitet inom 90 dagar (ITT)



Funktionsstatus "oberoende" (mRS 0-2) vid 90 dagar (ITT)



Symptomatisk intrakraniell blödning (ITT)



Bedömningsunderlag GRADE

Siffror i blåmarkerat fält utgör konsensus av enskilda sakkunnigas bedömning i raderna ovanför.

Utfallsmått: funktion; mRS 0-2 (oberoende)		Totalt antal studier: 2 st			Totalt antal pat: 388 st		⊕⊕⊕⊕ Studiedesign: RCT		
Sänkande omständigheter					Höjande omständigheter				
Kvalité	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarheten och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons sambandet	Effektunderskattning	Total evidensstyrka	
-1	0	0	-1	0	1	0	0	måttlig	
0	0	0	0	0	0	0	0	stark	
-1	0	0	0	0	0		0	måttlig	
-1	0	0	0	0	0		0	måttlig	
-1	0	0	0	0	1	0	0	stark	
-1	0	0	0	0	0	0	0	måttlig	
-1	0	0	-1	0	1	0	0	måttlig	
Utfallsmått: död		Totalt antal studier: 2 st			Totalt antal pat: 388 st		⊕⊕⊕⊕ Studiedesign: RCT		
Sänkande omständigheter					Höjande omständigheter				
Kvalité	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarheten och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons sambandet	Effektunderskattning	Total evidensstyrka	
0	0	0	-2	0	0	0	0	begränsad	
0	-1	0	-1	0	0	0	0	begränsad	
0	-1	0	0	0	0		0	måttlig	
0	-1	0	-1	0	0		0	begränsad	
-1	0	0	-1	0	0	0	0	begränsad	
-1	0	0	-1	0	0	0	0	begränsad	
-1	0	0	-1	0	0	0	0	begränsad	

Appendix 3

Räddningsbar vävnad

Patofysiologi

Hjärnan perfunderas kontinuerligt med blod, både i systole och diastole, med 15-20% av cardiac output. Det cerebrala blodflödet uppgår till ca 800 ml/min, vilket är nödvändigt för upptaget av glukos som enda energikälla för metabolismen, då energin inte kan lagras i hjärnan. Det cerebrala blodflödet är utrustat med en autoregulatorisk mekanism, som skyddar gentemot hypoxi och låg perfusion. Mekanismen är multifaktoriell, involverande såväl neurogena som myogena och metabola kontroller. Autoregulationen försöker i alla lägen upprätthålla ett medelartärtryck på 60-100 mm Hg och ett cerebralt blodflöde på 50-60 ml/100 g vävnad/min. När blodflödet reduceras försöker autoregulationen kompensera genom höjning av blodtrycket och inducering av kärlvidgning (vasodilatation). En flödesreduktion under en bestämd kritisk nivå resulterar i vävnadsdöd (7).

Cerebral perfusion	Cerebralt blodflöde
Normal	>50–60 ml/100 g/min
Oligemi	30–60 ml/100 g/min
Ischemi	20–30 ml/100 g/min
Infarkt	< 10 ml/100 g/min

Det är viktigt att förstå innebörden av "potentiellt räddningsbar vävnad". När blodflödet av någon anledning reduceras till en specifik del av hjärnan kommer leptomeningeala kollateralkärl (kärl i hjärnhinnorna) och normalt omgivande kärl att i bästa möjliga mån kompensera för reduktionen. Detta kommer att resultera i ett mindre, centralt område, core, som erhåller för lite eller ingen blodförsörjning, och ett större, perifert område, där autoregulationen försöker upprätthålla ett adekvat blodflöde. Sistnämnda område är potentiellt räddningsbart genom trombolys/trombektomi, och benämns penumbra, medan själva kärnan representerar infarcerad (död) vävnad som inte kan räddas. Beroende på varierande faktorer (tid, anatomiska förutsättningar, blodtryck etc.) kommer core-delen successivt att öka i volym, samtidigt som penumbra-delen blir allt mindre. Hastigheten i denna process är individuell, och kan inte bedömas utan radiologisk utredning.

Potentiellt räddningsbar vävnad är funktionellt påverkad men strukturellt intakt, och kommer i avsaknad av reperfusion infarcera. Hypoperfunderad vävnad, som är både funktionellt och strukturellt intakt, kommer däremot inte att gå under ens vid utebliven reperfusion (benign oligemi).

CT perfusion (CTP)

Perfusionsundersökning (CTP) som tillägg till konventionell CT och CT angiografi (CTA) i diagnostiken av akut stroke tillför mycket viktig information som möjliggör differentiering mellan räddningsbar vävnad (penumbra) och irreversibelt infarcerat parenkym (core). Perfusionsdata har viktig betydelse inför ställningstagande till behandling med trombektomi i ett förlängt tidsfönster 6 - 24 timmar.

Grundläggande vid bedömning av CTP hos patienter med akut ischemisk stroke är att kunna identifiera potentiellt räddningsbar vävnad i förhållande till irreversibelt skadat parenkym, då kombinationen av en liten infarktkärna i ett större hotat område starkt talar för positiv effekt av behandling med trombektomi.

Parametrar av intresse vid bedömning av CTP

1. CBF (Cerebral Blood Flow) – den volym blod som passerar en given vävnad per tidsenhet, mäts i enheten ml/100g vävnad/min. Flödet är svårt att mäta i absoluta värden, varför man istället brukar kalkylera ett relativt värde (rCBF), som relateras till normal vit substans.
2. CBV (Cerebral Blood Volume) – den volym blod som finns i en given vävnad, mäts i enheten ml/100 g vävnad.
3. MTT (Mean Transit Time) – den tid som röda blodkroppar stannar kvar i en given volym vävnad. Beräknas genom kvoten CBV/CBF, och enheten är sekunder.
4. TTP (Time To Peak) eller Tmax – tid från start av injektion/scan till maximal kontrastkoncentration, mäts i sekunder.

Vid irreversibel ischemi (core) ses typiskt låga värden för CBF och CBV samt höga värden för MTT och TTP/Tmax. Vid penumbra är CBV oförändrat eller t o m något ökat, medan CBF är sänkt och MTT + TTP/Tmax är höga.

	<u>Core</u>	<u>Penumbra</u>
CBF	↓↓	↓
CBV	↓	↔ eller ↑
MTT	↑↑	↑
TP/Tmax	↑↑	↑

Mjukvara för bedömning av CTP

Det finns på marknaden flera leverantörer av mjukvarusystem, som automatiskt kan detektera perfusionsstörning hos patienter med akut ischemisk stroke. Systemen fungerar både för CT och MR, och informationen blir tillgänglig inom några minuter efter undersökningstillfället. Ett av systemen är RAPID (RAPid processing of Perfuslon and Diffusion, iSchemaView Inc, Menlo Park, CA), som helautomatiskt levererar bilder med kvantitativa perfusionsdata inkluderande CBF, CBV, MTT och Tmax. Systemet definierar core som rCBF <30% jämfört med normal vävnad, och hypoperfusion om Tmax >6s. RAPID är godkänt av FDA, och har använts i de RCT studier som analyserats i denna HTA rapport. För detaljer kring kostnader för RAPID eller alternativ mjukvara hänvisas till ekonomidelen i HTA rapporten. Det finns också ett flertal konkurrerande leverantörer på marknaden med likvärdiga produkter.

Införandet av ett sådant automatiserat mjukvarusystem i Södra sjukvårdsregionen är en förutsättning för korrekt och tidsparande identifiering av strokepatienter med räddningsbar vävnad för behandling med trombektomi i det förlängda tidsfönstret.

Organisation och flöde

Idag genomgår patienter med klinisk misstanke om akut ischemisk stroke skyndsamt utredning med CT och CT angiografi under förutsättning att behandling med trombektomi kan påbörjas inom 6 timmar från insjuknandet. Nya rön talar emellertid för att även patienter med insjuknande i intervallet 6 till 24 timmar kan främjas av interventionellt ingrepp, under förutsättning att man radiologiskt kan verifiera förekomst av räddningsbar vävnad.

CT och CTA skall i varje enskilt fall bedömas av lokal röntgenjour, som direkt eller indirekt rapporterar till ansvarig SIB/RSJ. CTP behöver inte granskas lokalt, utan arkiveras omedelbart efter utförandet, och bearbetas automatiskt via tidigare presenterat mjukvarusystem med hjälp utav igenkänning av en specifik undersökningskod. Denna process tar runt fem minuter i anspråk, varefter det färdigrekonstruerade materialet finns tillgängligt i arkivet. I detta läge kan tjänstgörande neurointerventionist tillkallas och snabbt göra en bedömning av underlaget inför

ställningstagande till vidare handläggning. Om patienten i fråga bedöms vara kandidat för trombektomi skall man så fort som möjligt organisera för vidare transport till Lund (regionalt strokecentrum).

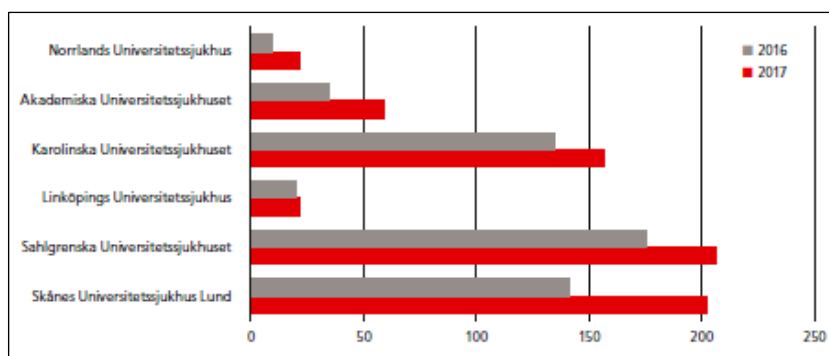
Tidstillägget för CTP i den akuta utredningen uppskattas till maximalt fem minuter. Däremot resulterar tillägget i en ökad kostnad, som presenteras i den ekonomiska analysen. Hela undersökningsblocket (CT, CTA, CTP) bör inte ta mer än 10-15 minuter att utföra. Ett förlängt tidsfönster till 24 timmar för trombektomi kommer att medföra en ökning av antalet "rädda hjärnan larm". En förutsättning för att verksamheten skall fungera är att regionens röntgenavdelningar kan erbjuda sina tjänster dygnet runt.

Vårdkedjor i Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen

Bakgrund

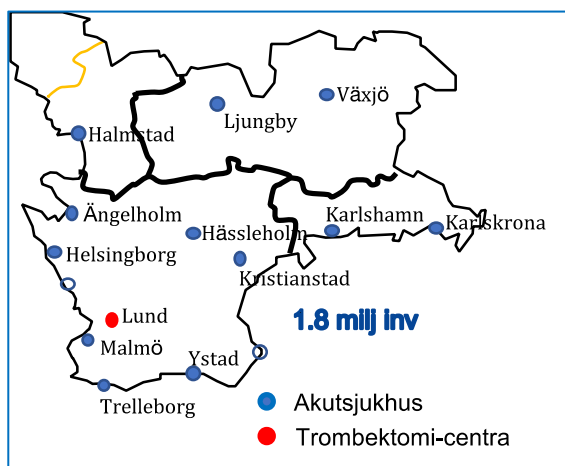
Sedan 2015 finns solida vetenskapliga bevis för att trombektomi behandling som påbörjas inom 6 timmar från insjuknandet är höggradigt effektiv (13). Behandlingen innebär för flertalet patienter en förbättrad funktionsnivå och för samhället stora ekonomiska besparingar. När insjuknandetiden är oklar, anges i stället tidpunkten för när patienten senast var i sitt habitualtillstånd. Patienter vars symptom upptäcks när de vaknar efter en natts sömn kommer därför oftast att hamna i ett tidsfönster efter 6 timmar och uppfyller inte nuvarande kriterier för varken intravenös trombolys eller trombektomi. Handläggningen av dessa patienter kan dock skilja sig åt mellan sjukhusen och sannolikt får redan idag även en del patienter inom det sena tidsfönstret trombektomi behandling.

Behandling med trombektomi i Södra sjukvårdsregionen utförs enbart vid Skånes universitetssjukhus i Lund (SUS Lund). Under 2017 utfördes 202 sådana endovaskulära behandlingar, vilket motsvarar knappt 6% av alla insjuknade i propporsakad (ischemisk) stroke (203/3519 patienter). Tillsammans med Sahlgrenska och Karolinska universitetssjukhusen tillhör SUS Lund de ledande sjukhusen i Sverige för denna högspecialiserade endovaskulära strokebehandling (Figur 3).



Figur 3. Trombektomibehandlingar i Sverige under 2016 och 2017. Hämtad från EVAS Årsrapport 2017

I Södra sjukvårdsregionen är strokevården organiserad så att primär utredning och behandling utförs på regionens 13 akutsjukhus och högspecialiserad utredning och behandling på Skånes universitetssjukhus i Lund. För att vinna tid till behandling har Södra sjukvårdsregionen sedan 2016 infört rutinen att ambulans stannar kvar på primärsjukhuset tills beslut om eventuell trombektomi har fattats. Ungefär hälften av behandlingarna med trombektomi på SUS Lund, sker under jourtid (16:30-07:30 eller under helgen).



Figur 4. Södra sjukvårdsregionen

Under 2017 insjuknade 3 519 patienter i propporsakad (ischemisk) stroke i Södra sjukvårdsregionen. Av dessa vårdades 2 507 på skånska sjukhus. Reperfusionsterapi med trombolys och/eller trombektomi gavs till 18.3% av patienterna i Södra sjukvårdsregionen (645/3519) och 20.3% av patienterna i Region Skåne (508/2507), (3). Av dessa patienter i Södra sjukvårdsregionen behandlades ca 70% enbart med trombolys, 20% med trombolys följt av trombektomi och 10% enbart med trombektomi (3,4).

Prehospital vårdkedja

Patienter med kärlockklusioner som kräver trombektomi har som regel uttalade neurologiska besvär och kommer därför med få undantag till sjukhusen i ambulans efter SOS-alarm (112).

SOS-alarm (112)

På SOS Alarm (112) bedömer larmoperatör och/eller sjuksköterska vårdbehovet med hjälp av beslutsstödsystemet Medicinskt index och dirigerar ambulans. Under 2018 skedde cirka 8 000 uttryckningar på grund av misstänkt stroke, varav fler än 80% gavs högsta prioritet. Samtal inkom under hela dygnet med en övervikt dagtid.

Ambulanssjukvårdens indelning

Ambulanssjukvården i Region Skåne är indelad i fyra distrikt med tre leverantörer. Samtliga arbetar under gemensamma vårdriktlinjer och regionala vårdprogram. Ambulanssjukvården är en gemensam resurs för hela regionen, vilket innebär att lämpligaste ambulans skall larmas oavsett stationstillhörighet.

Prehospitalt triage

Gemensamt för svenska center som utför trombektomi är att de tar emot patienter från alla regionens sjukhus. En organisatorisk modell som involverar både ambulanssjukvården, primärsjukhusen och trombektomicentren är central för att patienterna snabbt skall få vård. Beroende på lokala och geografiska förutsättningar ser dessa organisationsmodeller olika ut. I till exempel Stockholm och Västra Götaland triageras patienter, med misstänkt stroke inom 6 timmar och betydande neurologiska bortfall, direkt till det endovaskulära centret. I andra regioner, som Södra sjukvårdsregionen, triageras alla patienter med misstänkt stroke till närmaste lokala akutsjukhus. Endast fall som accepterats för trombektomi transporteras till det endovaskulära centret. Idag finns inget vetenskapligt belägg för att en organisationsmodell är överlägsen en annan (20). Vid stora geografiska avstånd används i delar av landet helikoptertransport.

De organisatoriska modellerna har det gemensamt att de kräver prehospital identifiering av misstänkt stroke, samt bedömning av tid för insjuknande och svårighetsgrad. Det senare görs med hjälp av en strokeskala. I Region Skåne används en modifierad NIHSS skala som kallas PreHospital Ambulans Stroke Test (PreHAST) för att bedöma svårighetsgrad (11). I andra delar av landet används andra skalor, till exempel mNIHSS och A2B2 (21, 23). Dessa skalor har stora likheter.

Prehospitalt vårdprogram för stroke

I Region Skåne bedöms alla patienter först enligt ambulanssjukvårdens triagerings- och prioriteringsinstrument Rapid Emergency Triage and Treatment System (RETTTS), (10). Prioriteringssystemet kompletteras med ett regionalt prehospitalt vårdprogram för stroke (9). Bland annat genomför ambulanssköterskan en standardiserad neurologisk undersökning med PreHAST. Efter bedömningen kontaktas vid behov strokejour på närmaste akutsjukhus. Vid fortsatt misstanke om stroke triageras patienten enligt RETTTS algoritmen för stroke (sk Emergency Symptoms and Signs (ESS) samt prioriteras (10). För patienter där man överväger akut strokebehandling sker transporten med högsta prioritet (så kallat "Rädda hjärnan-larm"). Eftersom centrala cerebrala kärlockklusioner oftast ger mer uttalade neurologiska bortfall kommer dessa patienter att ha högre poäng vid PreHAST-bedömningen. Enligt riktlinje i det prehospitala vårdprogrammet bör ambulans vänta kvar vid akutsjukhuset om patienten uppvisar minst 6 poäng vid PreHAST-bedömningen. Beslutet fattas av strokejouren. Den skånska modellen innebär att intravenös trombolys kan påbörjas på akutsjukhuset, att patienter som uppfyller kriterierna för trombektomi identifieras och att tiden till sekundär transport minimeras.

Stroketriagering ambulans

Under 2018 transporterades 5 258 patienter under misstanke om stroke (RETTSS ESS12) till Region Skånes akutsjukhus. Knappt hälften (47%) transporterades som Prio 1, en nästan lika stor andel (46%) som Prio 2 och resterande som Prio 3. Rådande behandlingsfönster för IVT och trombektomi i vårdprogram under 2018 (upp till 4.5 respektive 6 timmar från symptomstart) gör det troligt att majoriteten av de patienter som transporterats med högsta prioritet uppfyllt dessa tidskriterier. Bland övriga patienter (2 786) har det funnits andra skäl till att transport skett med lägre prioriteringsnivå, bland annat att patienterna tidsmässigt befunnit sig i ett senare tidsfönster eller exempelvis svårt multisjuka patienter, diskreta symptom och låg misstanke om stroke, misstanke om TIA.

Under 2018 har mediantiden för hur länge ambulans stannat kvar på akutsjukhuset under utredning av misstänkt stroke varit 45 minuter. Detta är 25 minuter längre än de 20 minuter som rekommenderats i det regionala prehospitla vårdprogrammet. Under året har 253 patienter tagits till Angiolab på Neuroröntgen, SUS, Lund för behandling med trombektomi och 80% av fallen har gällt patienter från andra sjukhus. Således har cirka 200 patienter sekundärtransporterats med ambulans till SUS Lund för trombektomi. I genomsnitt i Skåne tar en sådan transport en timme i anspråk. Efter 24-48 timmar återtransporteras patienterna från SUS Lund till sitt hemortslasarett (HOL). För varje patient som behöver sekundärtransport till, och återtransport från, det endovaskulära centret tas cirka fyra timmars ambulanstid i anspråk. Det stora flertalet av dessa transporter till och från SUS Lund sker i normalt utrustad ambulans. En liten andel av patienterna (ca 5%) behöver på grund av medvetandesänkning intuberas inför transporten vilken då måste ske i en intensivvårdsutrustad ambulans.

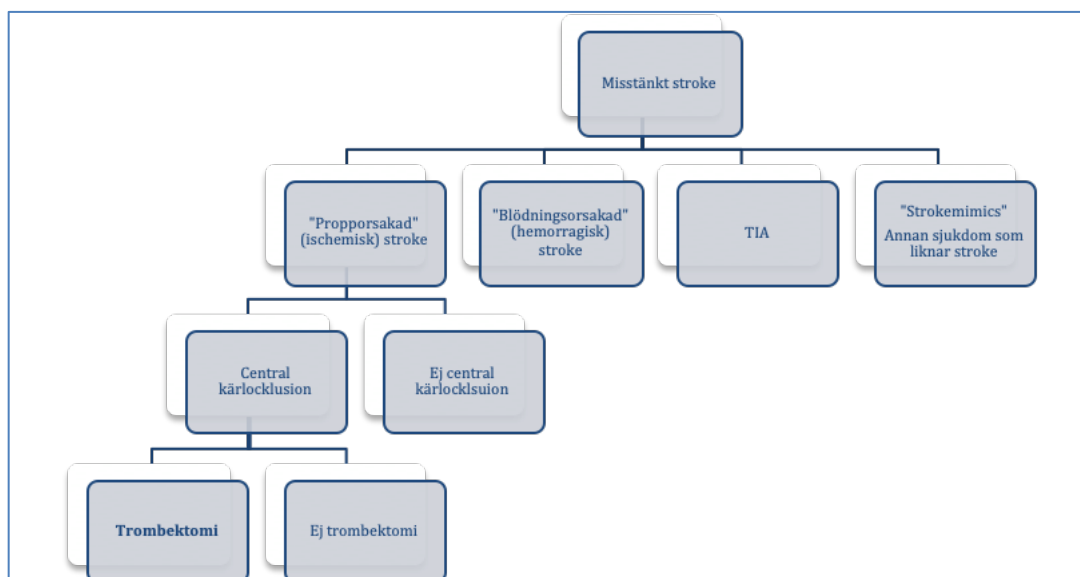
Hospital vårdkedja

Bakgrund

Symptom som inger misstanke om stroke kan även ha andra orsaker. Den vanligaste kliniska bilden vid stroke är att patienten insjuknar i akut påkomna fokala neurologiska symptom, såsom halvsidig förlamning eller känselnedsättning, ansiktsförlamning, synfältstörning, blickdeviation, tal- eller språkpåverkan eller neglekt. En mindre andel har globala, mer ospecifika symptom, såsom akut påkommen medvetandesänkning eller huvudvärk. I fasen fram till utredning, där radiologiska undersökningar har en nyckelroll, triageras patienter ofta under misstanke om stroke. Efter utredning kommer patienter med misstänkt stroke att fördelas i fyra grupper: propporsakad (ischemisk) stroke, intrakraniella blödningar (hemorragisk stroke), TIA samt andra sjukdomar som liknar stroke (så kallade "stroke mimics") (se Figur. 5). Hur dessa grupper fördelar sig beror delvis på vilka urvalsmetoder som används vid misstänkt stroke.

Vårdflöden 2018

Vårdflödena i Skåne under 2018 illustrerar vilken betydelse urvalsmetoden har för hur stort antal patienter som triageras under misstanke om stroke. SOS-alarm (112), som använder Medicinskt Index för urval, larmade vid cirka 8 000 tillfällen ut ambulans under misstanke om stroke. Efter bedömning av ambulanspersonal, med beslutstöd av strokejour på närmaste akutsjukhus, transporterades sedan 5 250 patienter under samma misstanke. Även om alla patienter som registreras som ischemisk stroke i Riksstroke inte har transporterats av ambulans är det värt att notera att Skåne handlägger cirka 2 500 patienter med ischemisk stroke årligen. Vi uppskattar att i det prehospitla flödet av patienter med misstänkt stroke som ambulans transporterar till våra akutsjukhus i Skåne kommer cirka 50% att ha ischemisk stroke, 5% hemorragisk stroke, 5% TIA och 40% andra sjukdomar som liknar stroke. Andelen av patienter som slutligen genomgår trombektomi kommer således i det totala vårdflödet av misstänkt stroke utgöra en liten andel (Figur 5).



Figur 5. Vårdflöde för patienter med misstänkt stroke

På primärt akutsjukhus

Under ambulanstransport av patient med misstänkt stroke förbereder sjukhusets larmteam sig enligt lokala vårdprogram. Mottagandet kan ske på akutmottagnings larmrum alternativt röntgenavdelning där datortomograf frigörs. När patienten anländer sker primär värdering av anamnes, vitala parametrar och neurologiska bortfall enligt National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Uppvisar patienten en neurologisk bild med svårare bortfall stannar ambulans kvar under den radiologiska utredningen. Om misstanke om ischemisk stroke kvarstår efter CT-hjärna görs en kompletterande CT-angiografi för att identifiera patienter som kan bli aktuella för trombektomi. Uppfyller patienten kriterier för intravenös trombolys påbörjas denna behandling snarast. Vid relevanta kärlocklusioner tas kontakt med Regional strokejour (se nästa stycke) för beslut om snar sekundärtransport till universitetssjukhuset för endovaskulär behandling.

Regional Strokejour

Sedan föregående HTA-analys 2015 har Skåne organiserat ett regionalt beslutstöd för akuta strokebehandlingar, sk Regional Stroke Jour (RSJ). Akutsjukhusen i Södra sjukvårdsregionen når detta beslutstöd via ett telefonnummer (046-17 10 50) dygnet runt. Bemanningen utgörs av strokeexperter från Skånes akutsjukhus. RSJ anlitas för beslutstöd om akut strokebehandling med trombolys och trombektomi, kraniektomi vid expansiv infarkt samt vid komplexa strokefall.

Regionalt strokecenter, SUS Lund

Högspecialiserat team för strokebehandling

SUS Lunds team för högspecialiserad strokebehandling vid ischemisk stroke består av en strokeexpert och en interventionell neuroradiolog. Dessutom behövs neuroanestesiologisk expertis då behandlingarna fordrar anestesiologisk övervakning och behandling speciellt anpassad för strokesjukdomen. När Regional strokejour kontaktas av akutsjukhus angående en patient som uppfyller kriterier för trombektomi vidtalas strokeexperten i behandlingsteamet, så kallad Stroke Intervention Beredskapsläkare (SIB). Sekundärtransport till SUS Lund med ambulans enligt Prio 1 påbörjas. SIB tar kontakt med Interventionell NeuroRadiolog (INR) i beredskap, som granskar radiologisk utredning. Definitivt beslut om trombektomi fattas i samråd mellan SIB och INR och efter detta organiserar INR sitt team för behandling. Angiobord på neuroröntgen i Lund frigörs, två specialutbildade röntgensjuksköterskor inkallas och SIB kontaktar neuroanestesi. Postoperativ behandling och övervakning organiseras. Cirka tio minuter före planerad ankomst kontaktar ambulans SIB, som i sin tur meddelar INR och anestesi. När patient anländer på neuroröntgen lämnar ambulansrapport till SIB, INR samt neuroanestesi, varpå beslut om anestesiform tas och riktlinjer kring ingreppet överenskommes.

Perioperativ vård

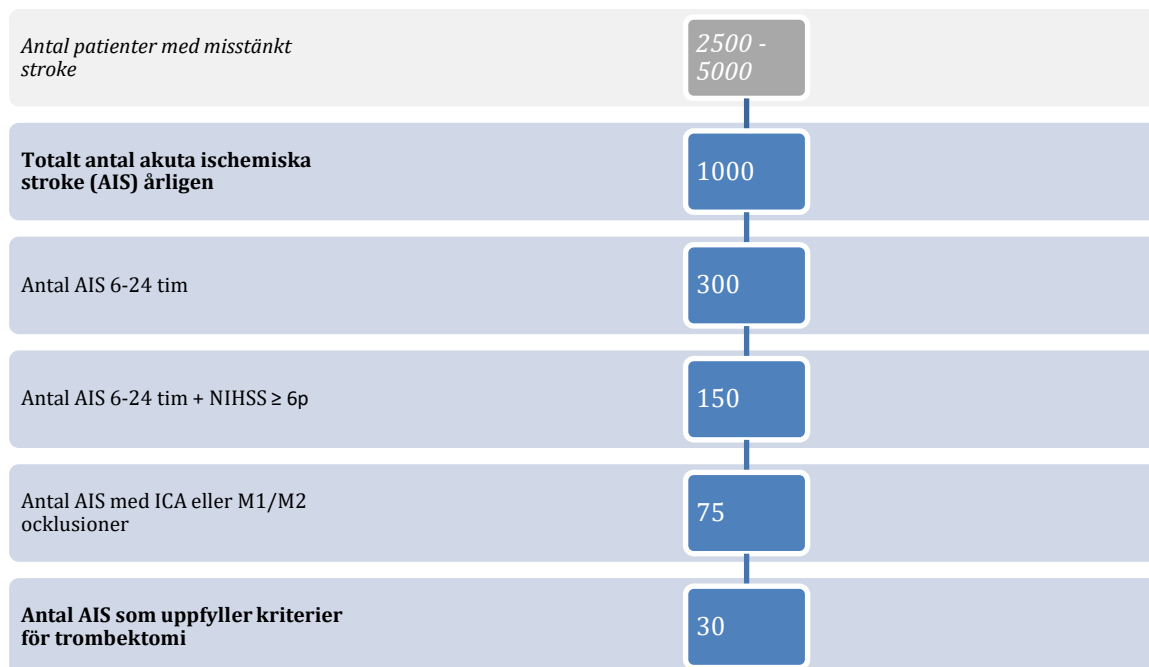
Majoriteten av trombektomier utförs på vakna patienter under kontrollerad sedering (85% 2017) varav en liten del konverteras till generell anestesi (3% 2017). Patienter med sänkt medvetandegrad, motorisk oro eller komplex intervention genomgår ingreppet under generell anestesi (12% 2017). För detaljer gällande trombektomi hänvisas till registret för Endovaskulär behandling av Stroke (EVAS). Under 2017 tog ingreppet, från ljumskpunktion till slutresultat, i genomsnitt 50 minuter.

Postoperativ vård

SIB ansvarar för den postoperativa vården som antingen sker på Neurointensivvårdsavdelning (NIVA) eller intermediärvårdsavdelning (Stroke OBS). Under 2018 vårdades 79 av 248 trombektomerade patienter på NIVA, cirka 10 patienter på IVA:s postoperativa enhet och resterande på Stroke OBS. För patienter som kom från andra sjukhus återvände dessa till HOL för fortsatt strokevård efter i genomsnitt två dygn på SUS Lund.

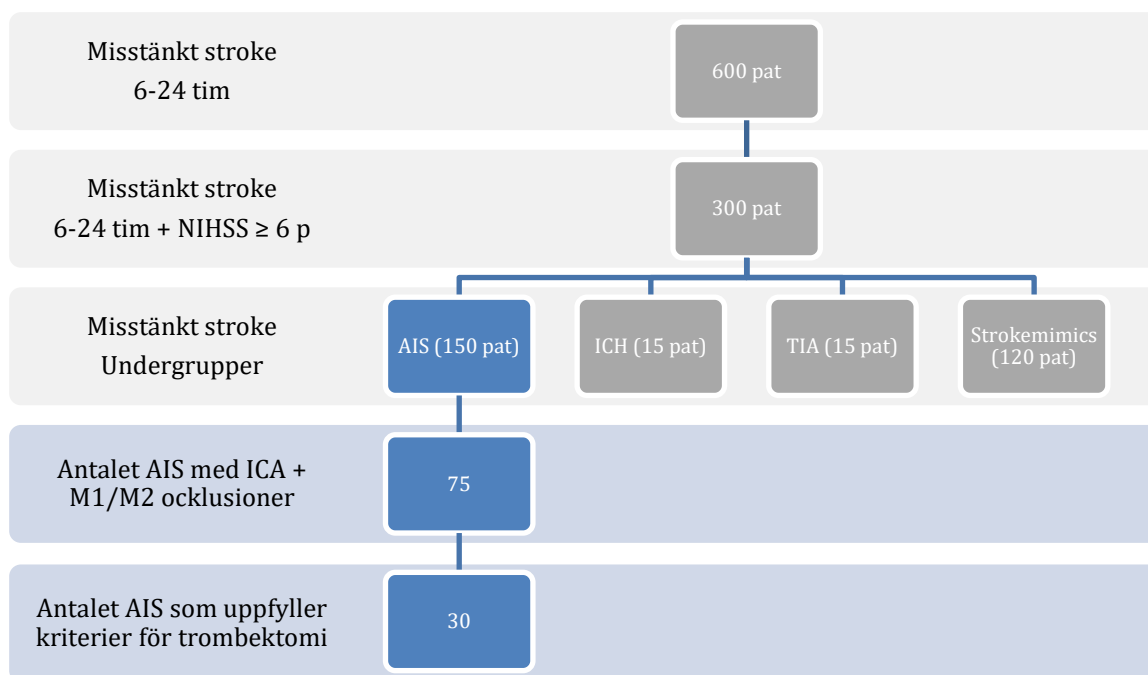
Förväntade volymseffekter

I tabell 12 och 13 anges flödesalgoritmer för att estimerade effekter som den nya indikationen för trombektomi i tidsfönstret mellan 6 och 24 timmar får. För att olika regioner och sjukhus skall kunna använda algoritmerna har vi angett siffrorna per 1 000 patienter med akuta ischemiska stroke per år.



Tabell 12. Flödesschema för estimering av antal patienter som uppfyller kriterier för trombektomi i tidsfönstret 6-24 timmar, angivet per 1 000 patienter med akut ischemisk stroke per år.

Utifrån Riksstroke register kan det förväntade antalet patienter med akut ischemisk stroke (AIS) per år estimeras för ett center eller en region. Flödesschemat ovan bygger på siffror från center som deltog i DAWN-studien (5, 24). Av 1 000 patienter med AIS estimeras 30% vara i tidsfönstret 6 till 24 timmar, 15% ha NIHSS 6 poäng eller mer, 7,5% ha relevanta kärlockklusioner och 3% uppfylla kriterier för trombektomi efter CT-perfusion. I flödestabellens översta kolumn har antalet patienter med misstänkt stroke angivits för att ge ett mått på hur många patienter som sannolikt kommer att belasta vårdkedjor för triagering och utredning av symptom som kan tala för stroke. Beroende på vilken strokealgoritm som används i de prehospitalla vårdkedjorna kan andelen patienter med sjukdomar som liknar stroke (stroke mimics) variera mellan 40 och 70% (25, 26). För en oselektad grupp av patienter med AIS kommer cirka 80% (Riksstroke) med ambulans till våra sjukhus. Övriga patienter tar sig till sjukhuset själva eller insjuknar på sjukhuset. För patienter med central kärlockklusion är andelen som kommer med ambulans högre.



Tabell 13. Flödestabell för antalet patienter på olika nivåer i vårdkedjan för strokescreening i tidsfönstret 6-24 timmar i Skåne angivet per 1 000 patienter med akut ischemisk stroke per år.

De patienter som kommer behöver screenas för att finna de som uppfyller kriterier för trombektomi i tidsfönstret mellan 6 och 24 timmar skall åtminstone ha måttligt svåra bortfallssymptom (NIHSS ≥ 6 poäng). Det innebär så pass uttalade neurologiska besvär att majoriteten sannolikt behöver transporteras till sjukhusen med ambulans. I Skåne har uppskattats att av de patienter som insjuknar i strolkeliknande symptom (misstänkt stroke) kommer 50% att ha akut ischemisk stroke (AIS), 5% hemorragisk stroke (ICH), 5% TIA och 40% andra sjukdomar som liknar stroke (stroke mimics). Estimeringar har gjorts utifrån antalet patienter som 2018 triagerats under misstanke om stroke i Skåne. Beroende på vilken strokealgoritm som andra regioner använder för triage kan antalet patienter på nivåerna innan ocklusion verifierats av CT-angiografi variera. NIHSS-liknande prehospitla strotetest för värdering av de neurologiska symptomens svårighetsgrad kan eventuellt tillåta en selektion av patienter redan prehospitalt.

I Skåne diagnostiseras cirka 2 500 patienter med akut ischemisk stroke årligen. I det nya tidsfönstret 6-24 timmar beräknas att cirka 1 500 patienter (2,5 x 600 patienter; se Tabell 13) behöver bedömas av ambulans med högsta prioritet. Efter värdering av bland annat de neurologiska bortfallssymptomens svårighetsgrad och med beslutstöd av strokejour beräknas cirka 750 patienter (2,5 x 300 pat.) selekteras för fortsatt strotetriagering med högsta prioritet. För huvuddelen av dessa patienter behöver ambulans stanna under fortsatt radiologisk utredning. Utredningen kommer sannolikt att rekommenderas ske i en följd, således CT-hjärna, CT-angiografi följt av CT-perfusion. För patienter som uppvisar begränsad skada på CT-hjärna och relevant kärlocklusion ICA eller M1/M2 ocklusion kommer undersökning med CT-perfusion genomföras och analyseras med automatiserad mjukvara (RAPID). Detta förväntas bli aktuellt för cirka 200 patienter (2,5x75 pat.), varav cirka 75-100 patienter i Skåne beräknas uppfylla kriterierna för trombektomi. Eftersom SUS Lund tar emot patienter för trombektomi från hela Södra sjukvårdsregionen tillkommer mellan 30 och 50 extra behandlingar från Blekinge, Kronoberg och Halland.

Konsekvenser för resursallokering

Prehospital vårdkedja

SOS-alarm (112)

Sannolikt inga stora kostnadsdrivande effekter. Fler Prio 1-larm kan innebära undanträngning av patientgrupper med andra tillstånd och ökad trafiksäkerhetsrisk.

Ambulans

Utifrån Tabell 2 har beräkning av effekterna för ambulans som summeras till:

- 750 patienter fler transporteras som Prio 1
- För övriga sjukhus än SUS Lund behöver ambulans stanna under utredning, 80% av 750 patienter, således mellan 500 och 600 patienter (45 minuter per patient)
- 60-80 fler sekundärtransporter (2 timmar per transport)
- 60-80 fler återtransporter (2 timmar per transport)

Hospital vårdkedja

Akutsjukhus i Skåne

- 1 500 fler samtal från ambulans
- 750 fler misstänkta strolkelarm, Prio 1
- 750 fler Prio 1 strokeutredningar
- 500-600 fler CT- perfusioner

Regional Strokejour

- 400 fler kontakter från Södra sjukvårdsregionen, varav 300 från skånska sjukhus

SUS Lund

INR

- 250 kontakter från Södra sjukvårdsregionen, varav 200 från Region Skåne för radiologisk granskning
- 250 automatiserade CT-perfusionsgranskningar, varav 200 från Region Skåne
- 100-150 fler trombektomier från Södra sjukvårdsregionen, varav 75-100 från Region Skåne

SIB

- 250 kontakter från Södra sjukvårdsregionen, varav 200 från Region Skåne för klinisk värdering
- 100-150 fler trombektomier från Södra sjukvårdsregionen, varav 75-100 från Region Skåne

Neuroanestesi

- 100-150 fler trombektomier från Södra sjukvårdsregionen, varav 75-100 från Region Skåne

NIVA

- 25 fler trombektomerade patienter för postoperativ vård

Stroke-OBS

- 100 fler trombektomerade patienter för postoperativ vård

Tabell 4. Algorithm to Identify DAWN- and DEFUSE-3–Eligible Trial Patients (Jadhav 2018)

Total AIS=2667		DAWN Trial		DEFUSE-3 Trial	
LSW to arrival time (percentage of total=2667)	6–24 h	792 (30%)		6–16 h	451 (17%)
NIHSS score (percentage of total=2667)	≥10	890 (33%)		≥6	1242 (47%)
Patients meeting LSW to arrival time and NIHSS criteria (percentage of total=2667)		298 (11.2%)		285 (10.7%)	
Presence of proximal anterior large vessel occlusion (MCA-M1/ICAT/intracranial IC occlusion with or without extracranial IC occlusion)		155		133	
Mismatch criteria and baseline mRS score		mRS score, 0–1	Core ≤50 cc and presence of clinical-core mismatch*	mRS score, 0–2	Target mismatch profile on perfusion imaging†
		45		47–58	
Percentage of patients eligible for trial enrollment (percentage of total=2667), %		1.7		1.8–2.2	
Patients meeting DAWN and DEFUSE-3 criteria (percentage of total=2667)		30 (1.1%)			
Patients meeting DAWN or DEFUSE-3 criteria (percentage of total=2667)		73 (2.7%)			

AIS indicates acute ischemic stroke; DAWN, Diffusion-Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo; DEFUSE, Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke-3; IC, internal carotid; ICAT, internal carotid artery terminus; LSW, last seen well; MCA-M1, middle cerebral artery segment 1; mRS, modified Rankin Scale; and NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale. *Age ≥80 y, NIHSS score ≥10, and infarct volume <21 mL; age <80 y, NIHSS score ≥10, and infarct volume <31 mL; or NIHSS score ≥20 and infarct volume <51 mL. †Ischemic core volume is <70 mL, mismatch ratio is ≥1.8, and mismatch volume is ≥15 mL.

Appendix 4

Hälsoekonomisk analys

Syfte

Att analysera kostnadseffektiviteten för standardbehandling i kombination med trombektomi med behandlingsstart mellan 6 och 24 timmar sedan patienten var i sitt habitualtillstånd jämfört med enbart standardbehandling vid stroke. Analysen avser vuxna vitala personer som fått signifikanta neurologiska bortfall till följd av akut ischemisk stroke orsakat av ocklusion av arteria carotis interna och/eller cerebri medias första segment och kan påbörja behandlingen inom tidsfönstret 6-24 timmar. Personerna ska ha radiologiskt verifierade räddningsbara områden i hjärnan.

Modelldesign

Analysen använde en publicerad deterministisk kohortmodell av Markovtyp konstruerad i Microsoft Excel för att beräkna kostnadseffektivitet för behandlingsalternativ för personer med svår stroke (19). Modellen jämförde förväntad resursanvändning, kostnader och hälsovinster på lång sikt för personer med akut ischemisk stroke orsakat av ocklusion i arteria carotis interna eller arteria cerebri media som får

- Standardbehandling för stroke på strokeenhet och strokeavdelning i kombination med trombektomi med behandlingsstart mellan 6 och 24 timmar sedan patienten var i sitt habitualtillstånd
- Standardbehandling för stroke på strokeenhet och strokeavdelning

Modellen använder det primära utfallsmåttet modified Rankin Scale, mRS, vid 3 månaders uppföljning från kliniska studier som utgångspunkt för förväntad resursanvändning, kostnader och hälsovinster i ett 25-års perspektiv. Modellens konstruktion är anpassad till data som är tillgängliga från kvalitetsregistret Riksstroke, från nationella svenska registerdata över förväntad livslängd samt vetenskapliga publicerade studier inom strokeforskningen. Modellen har ett år långa modellcykler.

Kohorterna i modellen definieras av ålder och mRS vid 3 månader. Till mRS-nivå kopplas förväntad överlevnad, livskvalitetsvikt och kostnader för sjukvård och kommunal omsorg samt produktionsbortfall för personer i arbetsför ålder. En kohort antas förbli i samma mRS under resten av livet. Varje år finns emellertid en risk att återinsjukna i stroke. De som återinsjuknar i stroke förflyttas i modellen ett eller flera mRS-steg mot ökat beroende. Förflyttningen leder då till lägre förväntad livskvalitet, kortare förväntad överlevnad och ökat förväntat behov av omsorg. Både risk att återinsjukna och konsekvenser av återinsjuknande i stroke kan varieras i modellen. Kohorterna finns kvar i modellen tills alla avlidit där dödfall kan vara relaterat till stroke eller inte. Modellens valbara variabler är:

- Analyskohort (en av fyra åldersgrupper eller samtliga åldrar)
- Källa för primärt utfall
- Diskonteringsränta
- Risk för återinsjuknande i stroke
- Omfattningen av produktionsbortfall
- Antal timmar hemtjänst per år för personer i eget hem för varje mRS-nivå

Enhetskostnader för prehospital hantering, diagnostik, behandling och rehabilitering inom hälso- och sjukvården är ändringsbara.

Analysscenarier

Rapporten redovisar resultat från scenarier som prövar att anta

- Höga respektive låga merkostnader för sjukvården att införa ett utökat tidsfönster 6-24 h för trombektomi
- Livstid respektive femårs tidshorisont
- mRS-utfall enligt DEFUSE 3 respektive DAWN (2, 1)

Tillsammans ger dessa antaganden åtta möjliga scenarier som illustrerar tänkbara konsekvenser för kostnader och patientnytta av ett införande av trombektomi vid förlängt tidsfönster enligt Tabell 5.

Tabell 5. Åtta scenarier för analys av kostnadseffektivitet för trombektomi vid förlängt tidsfönster

Scenario	Merkostnad för sjukvården	Tidshorisont	mRS-utfall
1	Högst	Livstid	DEFUSE 3
2	Lägst	Livstid	DEFUSE 3
3	Högst	Livstid	DAWN
4	Lägst	Livstid	DAWN
5	Högst	5 år	DEFUSE 3
6	Lägst	5 år	DEFUSE 3
7	Högst	5 år	DAWN
8	Lägst	5 år	DAWN

I en känslighetsanalys prövades ytterligare två scenarier som utgick ifrån en situation där CT angiografi redan används i bred utsträckning och därför inte ska betraktas som en merkostnad jämfört med dagens standardbehandling. Scenarierna räknar också på en mer avgränsad ökning i gruppen som genomgår en strukturerad identifiering. Uppgifter från Riksstroke pekar på att det är en betydande variation mellan sjukhus i hur stor andel av personer med stroke som genomgår CT angiografi i akutskedet (riket 37% med variation mellan 10% och 70%). Flera sjukhus i Region Skåne gör CT angiografi på över hälften av strokefallen. Känslighetsanalysen utgår från extremfallet att ett införande av trombektomi i tidsfönstret 6-24 timmar därför inte skulle medföra ytterligare ökning av antalet CT angiografier. Samma känslighetsanalys utgår också från att den strukturerade identifieringen begränsar antalet CT perfusioner till att endast genomförs på personer med påvisad ocklusion i inledande undersökningar. Detta skulle motsvara om 75 per 1000 strokefall. För Region Skåne skulle det innebära cirka 200 fler CT perfusioner. I övrigt användes samma antaganden som för scenario 1 och 2. Sammantaget innebär känslighetsanalysernas scenarier en mer begränsad ökning av antalet undersökningar i den strukturerade identifieringen och förutsätter att andra sorteringsmetoder har god precision för att identifiera vilka personer som har ocklusion och är kandidater för trombektomi.

Datamaterial

Den aktuella analysen använder samma underlag från Riksstroke för att beskriva förväntat vårdutnyttjande i förhållande till behandlingsutfall mätt med mRS som tidigare HTA-analys (18)

Population från Riksstroke

Följande urvalskriterier för data från Riksstroke 2014 användes

- Personer med hjärninfarkt och som erhållit behandling med trombolys, men som ej behandlades med trombektomi samtidigt, och hade NIHSS 8 poäng eller mer innan trombolys påbörjades.

I den föreliggande analysen användes nationell statistik för tre åldersgrupper⁴

- <65 år,
- 65-74 år,
- 75-84 år

Uppdelningen i åldersgrupper möjliggör för analysen att redovisa mer detaljerad information om förväntade konsekvenser på resursförbrukning i på kort och lång sikt. En övre åldersgräns i analyserna baserad på data från Riksstroke kan innebära att kostnadseffektanalyserna gör en alltför konservativ skattning av konsekvensen av att införa trombektomi som tilläggsbehandling till trombolys. Genom att tillämpa en övre åldersgräns blir andelen personer som blir beroende enligt mRS kriterierna samt avlider lägre. Därmed kan utfallet med standardbehandling med enbart trombolys skilja sig från studiernas utfall i kontrollgruppen.

Variabler från Riksstroke

Data om patientutfall i Riksstroke kan via en algoritm översättas till följande mRS-kategorier

- mRS 0-2 (vanligen definierat som oberoende)
- mRS 3
- mRS 4
- mRS 5

Riksstroke kompletterar också med information från dödsorsaksregistret från Socialstyrelsen. Därför kan mRS 6 fastställas med bäst möjliga säkerhet. För varje åldersgrupp inhämtades följande uppgifter per mRS-kategori för att skatta förväntad påverkan på konsumtion av vård och omsorg:

1. Medelvårdtid i akutvård och eftervård
2. Uppgifter om planerad rehabilitering (andelar)
 - a. hemrehabilitering,
 - b. dagrehabilitering
 - c. poliklinisk rehabilitering
 - d. bedömning att inget rehabiliteringsbehov föreligger
 - e. uppgift saknas
3. Utskrivningssätt
 - a. eget hem
 - b. särskilt boende
 - c. avliden

⁴ En inledande analys av data från Riksstroke visade att det fanns vissa skillnader i fördelning av mRS-utfall vid 3 månader jämfört med kontrollgruppen i fem av de kliniska prövningar som utgjorde underlag för modellanalysen i den tidigare HTA-rapporten om trombektomi upp till 6 timmar. Om ingen övre åldersgräns tillämpades uppvisade data från Riksstroke procentuell fördelning mellan "oberoende mRS" (mRS 0- mRS 2 som liknade kontrollgruppen i studierna). Däremot var det en betydligt högre andel som avlidit vid 3 månader. I studierna beräknas omkring 15 procent av patienterna vara över 80 år medan omkring hälften av patienterna i Riksstroke var över 75 år, och 20 procent var över 85 år i Riksstroke. Den högre dödligheten i Riksstroke jämfört med studiernas kontrollgrupp förklaras i alla fall delvis av olika åldersfördelning. Huvudanalysen genomfördes därför med data från Riksstroke där den övre åldersgränsen 84 år tillämpades.

Överlevnad

Förväntad överlevnad i modellen påverkas av fyra faktorer.

- Underliggande mortalitet i befolkningen som beror av ålder. Dessa bygger på Statistiska centralbyråns prognoser för förväntad överlevnad för personer i åldrarna 60 år, 70 år och 80 år och 25 år framåt i tiden (27).
- Skillnader i överlevnad beroende av mRS-nivå. Uppgifter hämtas från en brittisk studie av registerdata (Lothian cohort) som rapporterat långtidsöverlevnad upp till 7 år per mRS-nivå (28).
- Skillnad i överlevnad beroende på ålder vid insjuknande enligt Riksstroke. Analys för denna studie för åldersgrupperna 55-64 år, 65-74 år samt 75-84 år (Tabell 6)(29).
- Mortalitet upp till 3 månader per mRS-nivå enligt kliniska prövningar (1, 2). Se även Tabell 8 under rubriken Behandlingsutfall).

I huvudanalysen antogs personer som drabbats av stroke ha en fortsatt överdödlighet också senare än 7 år efter en initial stroke. Överdödligheten antogs vara relativt sett lika stor år 8 och senare jämfört med befolkningsgenomsnittet som år 7 baserat på relationen i Lothian cohort och svenska befolkningen. Fram till år 7 fanns uppgifter om mortalitet per mRS-nivå från en publicerad studie (28). Denna justerades så att yngre kohorter hade längre överlevnad i linje med observerade data i Riksstroke enligt Tabell 6

Tabell 6. Överlevnad i procent efter initial stroke åren 2005-2012. Uppgifter från Riksstroke matchade med Dödsorsaksregistret.

År efter initial stroke	Ålder vid insjuknande i första stroke		
	55-64 år (%)	65-74 år (%)	75-84 år (%)
1	93	87	76
2	90	83	67
3	88	79	59
4	86	74	52
5	84	70	45

Återinsjuknande i stroke

Tidigare modellstudier av risken för återinsjuknande i stroke har utgått från antaganden om 4 till 5% årlig risk för återinsjuknande i stroke (30, 31, 32). I huvudanalysen användes samma antagande för årlig risk som i en brittisk HTA-analys, 5 procent per år under resten av livet (33).

Modellen tillåter att ett återinsjuknande i stroke kan innebära att personens oberoende minskar. Användaren definierar i hur hög grad mRS försämras genom att välja fördelning över nya mRS-grader för dem som återinsjuknar. Fördelningen gäller för dem som överlever återinsjuknandet i stroke. Exempelvis om 5 procent av dem som befinner sig i mRS 3 återinsjuknar i stroke kan en viss andel av dessa antas övergå till mRS 4 och en annan andel till mRS 5. I Tabell 7 redovisas de antaganden om fördelning som använts i föreliggande beräkningar. Det saknas publicerade uppgifter för att göra mer precisa antaganden och därför fördelades den andel av varje mRS-grupp som återinsjuknade i stroke och överlevde jämt mellan grader av högre beroende. Ett återinsjuknande i stroke kan också medföra att personen avlider. Detta fångas av modellens dödlighetsrisker (se Överlevnad, ovan).⁵

⁵ Det saknas underlag för att göra antaganden som delar upp dödlighet per år efter en förstagångsstroke i dödlighet som orsakats av återinsjuknande i stroke och andra dödsorsaker. Modellen separerar därför inte mortalitet på grund av återinsjuknande i stroke från övrig mortalitet. Konsekvenser av återinsjuknande i stroke fångas därför som kostnader för vårddagar samt att patienter som återinsjuknar förflyttas till mRS med högre grad av beroende.

Tabell 7. Modellantagande om fördelning av utfall efter återinsjuknande i stroke under året. Fördelningen avser den andel av personer som överlever ett återinsjuknande. Procent.

Ursprunglig mRS	Ny mRS efter återinsjuknande				
	1	2	3	4	5
0	20%	20%	20%	20%	20%
1		25%	25%	25%	25%
2			34%	33%	33%
3				50%	50%
4					100%

Behandlingsutfall

Den hälsoekonomiska modellen använde fördelning av mRS-status vid 3 månader som effektmått. Två studier har redovisat mRS-utfall vid trombektomi vid förlängt tidsfönster (Tabell 8). Studierna har vissa skillnader i studieupplägg och uppvisar något olika utfallsfördelning för mRS vid 3 månader. Analysen omfattar beräknad kostnadseffektivitet utifrån de kliniska studiernas resultat var för sig med syfte att visa möjlig spännvidd i resultat. Kopplat till varje mRS-nivå finns i Riksstroke uppgifter om behov av sjukvård och rehabilitering samt övergång till särskilt boende. Ytterligare överväganden om denna population finns i den tidigare HTA-analysen från 2015.

Tabell 8. Behandlingsutfall mätt som mRS vid 3 månader. Resultat från två kliniska studier Procent.

mRS	DEFUSE 3 (2)		DAWN (1)	
	Intervention (%)	Kontroll (%)	Intervention (%)	Kontroll (%)
0 ^{b)}	9,8	7,8	9,3	4,0
1 ^{b)}	16,3	4,4	22,4	5,1
2 ^{b)}	18,5	4,4	16,8	4,0
3	15,2	15,6	13,1	16,2
4	18,5	26,7	13,1	34,3
5	7,6	15,6	6,5	18,2
6 (död)	14,1	25,6	18,7	18,2

De kliniska prövningarna redovisade inte resultat per åldersgrupp. Modellanalysen bygger därför på antaganden baserade på skillnader i mRS-utfall per åldersgrupp i studiens urval från Riksstroke (Tabell 9) och visar fördelningen per åldersgrupp. I analyser baserade på faktiska utfall för både interventions- och kontrollgruppen antogs att åldersfördelning kunde representeras av den för riket i Riksstroke.

Tabell 9. Utfall av mRS vid 3 månader i tre ålderskategorier enligt Riksstroke i urvalet riket. Procent.

mRS	Riket	mRS vid 3 månader		
	Ålder <85 år n=710 (%)	Ålder <65 år n=153 (22%) (%)	Ålder 65-74 år n=221 (31%) (%)	Ålder 75-84 år n=336 (47 %) (%)
0 ^{a)}	7	9	8	5
1 ^{a)}	10	14	13	7
2 ^{a)}	18	24	21	12
3	17	18	16	18
4	18	19	17	20
5	17	13	14	21
6 (död)	12	3	11	18

Not: ^{a)} Riksstroke rapporterar data aggregerat för mRS 0-2. För studien antogs att den inbördes fördelningen mRS 0, mRS 1 och mRS 2 i Riksstroke speglade den i kontrollgruppen i fem kliniska prövningar som utgjorde underlag i den hälsoekonomiska analysen i den tidigare HTA-rapporten (5,0%; 7,9% samt 13,5%).

Resultaten från Riksstroke visar att standardbehandling med trombolys vid stroke medför att fler yngre personer uppnår oberoende vid 3 månader Tabell 9. Exempelvis var det 47 procent i åldersgruppen <65 år som uppnådde mRS 0-2, medan 24 procent uppnådde samma oberoende i åldersgruppen 75-84 år. På samma sätt var andelen som avled högre bland de äldsta (18 procent jämfört med 3 procent bland personer <65 år). Den relativa skillnaden i mRS-fördelning mellan åldersgrupperna utgjorde grunden för att skapa en antagen fördelning över mRS-grupper per åldersgrupp också vid behandling med trombektomi. Omvandlingsfaktorn styrdes alltså av observerade skillnader mellan åldersgrupper i Sverige vilket är det bästa möjliga underlaget givet tillgängliga data.

Enhetskostnader

Enhetskostnader och källa beskrivs i Tabell 10. Överväganden för kostnadsberäkningarna presenteras efter tabellen.

Tabell 10 Resursförbrukning och enhetspris. Enhetspriser kommenteras vidare i texten nedan.

Resurs	Enhetspris Kronor	Källa
Merkostnad trombektomi i akutskedet		
Strukturerad identifiering med datortomografi (CT perfusion hjärna 4223 kr + CT angiografi av halsens och huvudets kärl 4120 kr: Totalt 8343 kr Automatiserad perfusionsgranskning (årlig kostnad 500 000 kr – 1 000 000 kr)	47 000 kr – 110 000 kr per trombektomi (70-100 ytterligare trombektomier per år för RS patienter; 500-800 personer screenas)	Södra sjukvårdsregionens prislista 2018 (Bild och funktionsprislista Us-koder: 81975 CT angiografi av halsens och huvudets kärl, 81078 CT perfusion hjärna)
Ambulanstransport inklusive väntetider	Beräknad merkostnad per genomförd trombektomi ⁶ Ambulanspris 2500 kr/timme 18 000 kr – 29 000 kr Ambulanspris 3000 kr/timme 23 000 kr – 35 000 kr	Beräkningar och antaganden inom projektet. Se redogörelse i text.
Merkostnader vid ingreppet trombektomi (anestesistart, anesthesi opmin, neurologläkare, NIVA, stent-retriever, slangar)	120 600 kr ⁷	Skånes universitetssjukhus 2015, 2017
Sjukhusbaserad vård och rehabilitering		
Vård dygn på neurologisk avdelning (omvårdnadsdag, läkarinsats per vård dag)	5948 kr	Södra sjukvårdsregionens prislista 2018
Dagrehabilitering team med läkare, stroke rehab	5 643 kr	
Besök annan HS-personal, stroke rehab	996 kr	
Rehabilitering i hemmet, antagande	430 kr per timme	Södra sjukvårdsregionens prislista 2018 (Antagande baserat på Sveriges kommuner och landsting, Kostnad per brukare 2014 i fem skånska kommuner)
Kommunal omsorg ⁸		
Korttidsboende vid eftervård	2 400 kr/dygn	Antagande baserat på Sveriges kommuner och landsting, Kostnad per brukare 2014 i fem skånska kommuner
Särskilt boende	638 750 kr per år	
Hemtjänst	430 kr per timme	
Produktionsbortfall		
Värdet av produktionsbortfall vid full frånvaro för personer 55-64 år	394 200 kr/år	Statistiska centralbyrån

⁶. Utifrån 500-800 identifierade med CTP, mertid väntetid undersökning 45 min.

⁷. Jämförd med faktiska kostnader 2017.

⁸. Ingen uppdatering har identifierats.

Diagnostik av patienter aktuella för trombektomi vid förlängt tidsfönster.

Detta förutsätter undersökning med CT, och angiografi av halsens och huvudets kärl samt med perfusion hjärna tillsammans med automatiserade perfusionsgranskningar i samarbete mellan primärsjukhus och universitetssjukhus för 500-800 personer per år från Region Skåne för att avgöra om trombektomi vid förlängt tidsfönster är aktuellt⁹. Ytterligare cirka 70-100 personer förväntas bli aktuella för trombektomi. Kostnaden för strukturerad identifiering med datortomografi inkluderas som merkostnad efter att en första datortomografi pekat på att det är en ischemisk stroke. Priset för CT-angiografi av halsens och huvudets kärl är 4 120 kr och för CT-perfusion hjärna 4 223 kr. Per undersökt person blir det totalt 8 343 kr. Den totala årliga leasingkostnaden för automatiserad granskning av CT perfusion har i beräkningarna antagits ligga i intervallet 500 000 kr till 1 000 000 kr. Kostnaden per genomförd trombektomi för den automatiserade granskningen blir då mellan 5 600 kr och 14 300 kr.

Merkostnaden för strukturerad identifiering av 500 personer beräknas vara mellan 52 000 kr och 74 000 kr beroende på kostnaden för den automatiserade granskningen och antalet genomförda trombektomier. Om den strukturerade identifieringen görs på 800 personer beräknas kostnaden bli mellan 80 000 kr och 110 000 kr per trombektomi.

I känslighetsanalysen med DT perfusion på 200 personer beräknas den strukturerade identifieringen kosta mellan 16 000 kronor och 26 000 kronor beroende på kostnad för automatiserad granskning av CT perfusion och antal personer som genomgår trombektomi.

Ambulanstransport inklusive väntetider.

Beräkningarna gjorda enligt antagande att ambulanskostnaden är 2500 kronor per timme.¹⁰ I känslighetsanalysen prövades resultatet för ambulanskostnad 3000 kronor per timme. Merkostnaden för ambulanstransporter omfattar tidsåtgång för ambulanspersonal på grund av väntan för att avgöra om trombektomi är aktuellt som behandling och därmed behov av akut sekundärtransport. Det omfattar väntetider vid primärsjukhus (antagande 45 minuter) och sekundärtransporter mellan primärsjukhus och Skånes universitetssjukhus i Lund, SUS Lund. Sekundärtransporter inom Region Skåne beräknas motsvara i genomsnitt 1+1 timme inkluderande lastning, transport och avlastning. Samma antagande tillämpades för återtransport till primärsjukhus. För transporter inom Södra sjukvårdsregionen upptagningsområde exklusive Region Skåne beräknas 3+3 timmar för sekundärtransporter. Primärtransporten omfattas ej eftersom den är samma för båda behandlingsalternativen. Detsamma gäller kostnader för att Region Skåne år 2015 inrättade en resurs med regional strokejour och telemedicinskt stöd som förväntas innebära en förbättrad vårdkedja för både trombolys och trombektomi. Kostnaden beräknades enligt antagandet att 80% av 500 till 800 potentiellt aktuella personer har annat primärsjukhus än SUS Lund. Beräkningarna baserades vidare på att 55-90 personer från Region Skåne skulle bli aktuella för sekundärtransport till SUS Lund för trombektomi samt återtransport för eftervård vid primärsjukhuset för merparten av dessa.¹¹ Den sammanlagda merkostnaden för ambulansorganisationen vid ett utökat tidsfönster fördelas på antalet genomförda trombektomier. Eftersom beräkningarna utgår från antaganden inom ramen för projektet använder scenarierna en lägsta merkostnad och en högsta merkostnad per trombektomi

⁹ Beräkningen bygger på att alla personer som drabbas av stroke kan erhålla datortomografi vid primärsjukhuset. Om sjukhus inte kan tillhandahålla datortomografi exempelvis utanför under jourtid förutsätter beräkningarna att ambulanstransport i första ledet sker till sjukhus som har bemanning för datortomografi i det akuta skedet. Modellanalysen utgår från att datortomografi är en förutsättning för att avgöra om trombektomi skall genomföras.

¹⁰ Utöver tidsåtgång till följd av sekundärtransporter tillkommer vissa krav på utrustning i ambulanserna som är under införande. Detta inkluderar fastsättningskrav av sprutpumpar och ventilator i alla akutambulanser. Denna kvalitetshöjning kommer att möta behov för flera patientgrupper och inkluderas därför inte som en extrakostnad för trombektomi.

¹¹ Data från SUS Lund för 2017 för 165 personer som genomgått trombektomi visade att 147 (89 procent) av dessa skrevs ut till hemmet, annat sjukhus, korttidsboende eller annan vårdenhets och 18 personer avled under vårdtillfället. Beräkningarna bygger på att 89 procent av dem som har sekundärtransport till SUS Lund också har sekundärtransport åter till primärsjukhus.

Merkostnader vid ingreppet trombektomi.

Modellen delar upp vårdepisodskostnad på merkostnader för ingrepp och kostnader för vårddagar och eftervård. Kostnaden för ingreppet vid trombektomi beräknades till 120 600 kronor i den föregående HTA-rapporten från 2015. Denna var en beräknad medelkostnad från faktureringsunderlag för 10 genomförda trombektomier vid SUS i Lund under 2015. Följande kostnadsposter inkluderades: anestesistart, anesthesi operationsminuter, neurologläkare, NIVA samt material inklusive stent-retriever och slangar.¹² Den totala ingreppskostnaden för fallen varierade mellan 83 500 kronor och 176 500 kronor (median 105 500 kronor, första kvartilen 94 500 kronor och tredje kvartilen 149 000 kronor). Vid genomgången noterades att inte alla fallen behandlades på neurokirurgiska intensivvårdsavdelningen, NIVA. Faktureringsunderlagen bedömdes i viss utsträckning vara ofullständiga avseende registrering av anestesiminuter och tid för neurologläkare. Bedömningen inom projektgruppen var att det är rimligt utgå från en schablonkostnad på 10 000 kronor för anesthesi (den registrerade kostnaden varierade mellan 6000 kronor och 14 000 kronor) och 3500 kronor för neurologläkare (3 timmar viktad kostnad 70% jourtid, 30% normalt).

Inom ramen för den aktuella analysen jämfördes dessa ingreppskostnader med vårdepisodskostnader för personer som genomgått trombektomi vid Skånes universitetssjukhus i Lund under 2017. Underlaget redovisade vårdepisodskostnader, vårdtider och utskrivningssätt som registrerats för 165 personer som behandlats med trombektomi under 2017. Totalt 33 personer fick både trombektomi och eftervård vid Skånes universitetssjukhus. Den genomsnittliga kostnaden för dem som skrivits ut till eget hem var 216 000 kronor men runt detta fanns en betydande spridning som till stor del förklaras av vårdtidslängd. Medianvårdtiden var 6 dagar (interkvartil avstånd 3-11). Två personer var inskrivna på sjukhuset mer än 20 dagar (av 33 personer; 6 procent). Totalt 93 personer skrevs ut från Lund till eftervård vid annat sjukhus i Region Skåne (66) eller hos annan huvudman (27). Vanligtvis skrevs dessa ut efter en till två dagar men 26 personer (28 procent) hade tre eller fler vårddagar vid SUS. Totalkostnaden för vårdepisoden vid SUS var i genomsnitt 130 000 kronor för personer med upp till 2 vårddagar och 184 000 kronor för dem med tre eller fler vårddagar vid SUS.

Underlaget från Skånes universitetssjukhus i Lund 2017 pekar på att det är rimligt att använda de observerade ingreppskostnaderna från 2015 som utgångspunkt för föreliggande analys (18).

Vårddygnskostnad

Antalet vårddygn varierar efter mRS och ålder. Priset per vårddygn inkluderade omsorgskostnad och läkarkostnad enligt rehabiliteringsmedicins slutenvårdspriser. Priset används för att beräkna kostnader för medelvårdtid i akutvården enligt registrering i Riksstroke.

Dagrehabilitering

Denna kostnad speglar aktiv rehabilitering i landstingets regi. I modellen antas de som erhåller dagrehabilitering enligt Riksstroke erhålla detta under 10 arbetsdagar under en tvåveckorsperiod i samband med eftervården. Den totala dagrehabiliteringskostnaden per person blir därför 56 430 kronor. Andelen som erhåller dagrehabilitering beror på åldersgrupp och mRS-nivå i Riksstroke.

¹² Vanliga vårdavdelningskostnader och kostnader för datortomografi ingår inte eftersom dessa åtgärder görs oavsett om trombektomi ges eller om patienten endast erhåller standardbehandling med trombolyt.

Besök annan HS-personal, strokerehabilitering

Riksstroke redovisar hur stor andel av varje åldersgrupp och mRS-grupp som rapporterar utnyttjande av polikliniska rehabiliteringsinsatser. I likhet med tidigare publikationer utifrån svenska förhållanden har volymen sjukgymnastik, arbetsterapi och talträning baserats på en publicerad studie (22). Priset per session antogs vara 996 kronor vilket motsvarar ett besök hos annan hälso- och sjukvårdspersonal inom ramen för strokerehabilitering.

Samma pris per session användes för att beräkna kostnader för hemrehabilitering i eget hem eller på omvårdnadsboende. Sådan hembaserad rehabilitering antogs omfatta 3 sessioner i veckan under 8 veckor.

Korttidsboende vid eftervård

Vård dygn som registreras som eftervård i Riksstroke antas förläggas till kommunala korttidsboenden. Vård dygnskostnaden i korttidsboende, 2400 kronor per dygn, är en schablon utifrån rapporterade kostnader från fem kommuner i Skåne i Sveriges kommuner och landsting, SKL:s, databas Kostnad per brukare, för år 2014.

Särskilt boende

Riksstroke registrerar andelen personer som skrivs ut till särskilt boende respektive eget hem. Personer som skrivs ut till särskilt boende antas förbli på särskilt boende under återstoden av livet. Årskostnaden för helårsboende är en schablon, 638 750 kronor, baserad på rapporterade kostnader från fem kommuner i Skåne i Sveriges kommuner och landsting, SKL:s, databas Kostnad per brukare, för år 2014.

Hemtjänst

Priset per hemtjänststimme är en schablon, 430 kronor, baserad på rapporterade kostnader från fem kommuner i Skåne i Sveriges kommuner och landsting, SKL:s, databas Kostnad per brukare, för år 2014. Personer som skrivs ut till eget hem kan i modellen ges hemtjänst i olika omfattning. Omfattningen är valbar i modellen för varje mRS-nivå med syfte att kunna pröva hur känsliga resultaten är för förändringar i framtida behov av hemtjänst. Viss vägledning för val av dessa nivåer kan hämtas från en nyligen publicerad rapport från Sveus¹³ avseende personer som drabbats av stroke. Där rapporterades att bland personer som inte tidigare haft hemtjänst, var det 38 % som erhöll hemtjänst efter sin stroke. I genomsnitt ökade antalet beviljade hemtjänststimmar efter stroke med 120 timmar per år (10 timmar per månad). Urvalet som ligger till grund för statistiken i Sveus rapport är mer oberoende än de urval som kan vara aktuella för trombektomi. Enligt rapporten hade 58 % mRS 0-2 vid tre månader vilket kan jämföras med 26 % i studiernas kontrollgrupper. Statistik från Socialstyrelsen år 2012 visar att omfattningen beviljad hemtjänst varierar mellan brukare. Vanligast är att brukaren är beviljad 1-9 timmar per månad (31 % av brukarna) medan 20 % hade 10-25 timmar per månad. Nästan 10 % var beviljade mer än 80 timmar per månad. Socialstyrelsens statistik redovisar endast fördelning av beviljade timmar men saknar uppgifter om sjuklighet från underlag vid biståndsbedömning. Det mest konservativa antagandet är att hemtjänsten inte ökar alls efter stroke och därför finns alternativet 0 timmar med som en valmöjlighet för mRS 0 – mRS 3. För mRS 4 och mRS 5 antogs 50 procent respektive 100 procent av det genomsnitt som rapporterats från Sveus analyser. Tabell 11 listar fyra nivåer som modellen tillåter användaren att anta för analysen.

¹³ Sveus 2015. Värdebaserad uppföljning av strokevård – analys från framtagande av nya uppföljningssystem. Presentation av historiska resultat för att tydliggöra möjligheter och utmaningar i framtida uppföljning. Rapport nr 2015:5. Nedladdad från www.sveus.se september 2015.

Tabell 11. Möjliga antaganden om ökat antal timmar hemtjänst per år som följd av stroke. Analyser som har använt antaganden markeras med kursivering. Timmar per år.

mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	mRS 6 (död)
0	0	0	0	60	120	120
30	30	30	183	365	730	365
60	60	60	365	730	1460	730
90	90	90	730	1460	2400	1200

Kostnader för återinsjuknande i stroke

I likhet med tidigare hälsoekonomiska analyser (35, 36) antogs att ett återinsjuknande i stroke skulle medföra en ny sjukhusinläggning men inte behandling med trombektomi eller trombolys. Det saknas underlag för att med säkerhet avgöra utfall av ett återinsjuknande. Tabell 12 visar kostnader som använts i föreliggande analys. Se även avsnittet ovan för antaganden om utfall till följd av återinsjuknande i stroke.

Tabell 12. Kostnader för återinsjuknande i stroke antas bero på antal vård dagar akut och i eftervård per mRS vid 3 månader enligt uppgifter i Riksstroke baserat på ett genomsnitt i riket för alla åldrar upp till och med 84 år. Dagar, kronor.

mRS vid 3 månader	Akut- och eftervård Vård dagar	Kostnad per episod Kronor
0	14	59 451
1	14	59 451
2	14	59 451
3	27	102 821
4	37	148 727
5	40	158 361

Produktionsbortfall

Modellen tillåter användaren att ange förväntat produktionsbortfall per mRS-grupp. Produktionsbortfallet anges som procent av heltid (0 %, 25% 50 %, 75 % och 100 %) för år 1 och år 2 och framgent.

Livskvalitet

Modellen kopplar livskvalitetsvikter till varje mRS-nivå. Livskvalitetsvikterna hämtades från en brittisk prospektiv studie (34). Livskvalitetsvikt 1 motsvarar full hälsa och 0 död. Negativa livskvalitetsvikter speglar att det kan finnas hälsotillstånd som uppfattas som värre än död.

Tabell 13.
Livskvalitetsvikter
från ().

mRS	Livskvalitet
0	0,936
1	0,817
2	0,681
3	0,558
4	0,265
5	-0,054

Resultat

Den hälsoekonomiska modellanalysen pekar på att det är kostnadseffektivt att erbjuda Trombektomi till vuxna vitala patienter med uttalade neurologiska bortfall till följd av akut ischemisk stroke orsakat av oklusion av arteria carotis interna och/eller cerebri medias första och andra segment om dessa har radiologiskt verifierade räddningsbara områden i hjärnan jämfört med att enbart erbjuda vanlig strokevård. Detta gäller för alla 10 scenarier som prövas i analysen.

I ett samhällsperspektiv förväntas ett utökat tidsfönster för trombektomi vara kostnadsbesparande samtidigt som patientnytta och livskvalitet ökar. Detta eftersom färre personer förväntas få nedsatt funktionsförmåga och bli beroende av andra i daglig livsföring då trombektomi genomförs jämfört om nuvarande behandlingsalternativet som är vanlig strokevård.

Analyserna visar också att kostnaderna för sjukvården ökar och sett till hela vårdkedjan mer än fördubblas om alla personer som kommer in 6-24 timmar efter insjuknande i stroke och som idag får vanlig vård, efter ett införande av utökat tidsfönster för trombektomi uppfyller de nya kriterierna för trombektomi. Viktiga kostnadsdrivande faktorer, förutom förbrukningsmaterial i samband med trombektomiingreppet, är den strukturerade identifieringen av patienter som kan bli aktuella för trombektomi. Störst merkostnader förväntas för diagnostik med datortomografi och automatiserad granskning. Kostnader tillkommer också för ambulansorganisationen. Det förväntade bättre utfallet enligt mRS-skalan efter trombektomi förväntas leda till något kortare vårdtider i genomsnitt men denna kostnadsbesparing är begränsad i förhållande till kostnadsdrivande faktorer.

Det övergripande resultatet att trombektomi är kostnadseffektivt påverkas inte av vilken av de kliniska studierna som ligger till grund för analysen men som Tabell 14 visar innebär DAWN studiens resultat betydligt större besparingar i den kommunala omsorgen än DEFUSE 3-studien. Detta är ett resultat av att DEFUSE 3 och DAWN-studierna skiljer sig avseende andel personer som har mRS 4 och mRS 5 vid tremånadersuppföljningen och att DAWN-studien har betydligt större skillnad mellan sin interventionsgrupp och sin kontrollgrupp.

Modellanalysens resultat pekar på en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i ett snävt hälso- och sjukvårdsperspektiv där inte minskade kostnader för kommunal omsorg beaktas. Tabell 14 visar en sammanställning av resultaten för de 10 scenarierna.

Tabell 14. Tio scenarier för analys av kostnadseffektivitet för trombektomi vid förlängt tidsfönster

Modellresultat	Trombektomi	Vanlig strokevård	Skillnad
1. Högst merkostnad, livstid, DEFUSE 3			
Kostnader i kronor, varav	2 704 539	2 904 068	-199 529
Sjukvården	442 638	200 795	241 843
Kommunal omsorg	2 113 777	2 492 794	-379 016
Produktionsbortfall	148 124	210 479	-62 355
QALY	3,58	2,13	1,45
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 167 115 kronor per vunnen QALY		
2. Lägst merkostnad, livstid, DEFUSE 3			
Kostnader i kronor, varav	2 630 539	2 904 068	-273 529
Sjukvården	368 638	200 795	167 843
Kommunal omsorg	2 113 777	2 492 794	-379 016
Produktionsbortfall	148 124	210 479	-62 355
QALY	3,58	2,13	1,45
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 115 980 kronor per vunnen QALY		
3. Högst merkostnad, livstid, DAWN			
Kostnader i kronor, varav	2 365 715	3 393 383	-1 027 669
Sjukvården	429 542	220 164	209 378
Kommunal omsorg	1 814 314	2 919 128	-1 104 814
Produktionsbortfall	121 859	254 091	-132 233
QALY	3,68	2,00	1,68
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 124 446 kronor per vunnen QALY		
4. Lägst merkostnad, livstid, DAWN			
Kostnader i kronor, varav	2 291 715	3 393 383	-1 101 669
Sjukvården	355 542	220 164	135 378
Kommunal omsorg	1 814 314	2 919 128	-1 104 814
Produktionsbortfall	121 859	254 091	-132 233
QALY	3,68	2,00	1,68
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 80 463 kronor per vunnen QALY		

Tabell 14 fortsätter på nästa sida

Fortsättning Tabell 14

Modellresultat	Trombektomi	Vanlig strokevård	Skillnad
5. Högst merkostnad, 5 år, DEFUSE 3			
Kostnader i kronor, varav	2 704 539	2 904 068	-199 529
Sjukvården	417 169	176 429	240 739
Kommunal omsorg	747 834	996 146	-248 312
Produktionsbortfall	123 296	176 777	-53 481
QALY	1,51	0,91	0,60
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 403 228 kronor per vunnen QALY		
6. Lägst merkostnad, 5 år, DEFUSE 3			
Kostnader i kronor, varav	1 214 299	1 349 352	-135 053
Sjukvården	343 169	176 429	166 739
Kommunal omsorg	747 834	996 146	-248 312
Produktionsbortfall	123 296	176 777	-53 481
QALY	1,51	0,91	0,60
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 279 281 kronor per vunnen QALY		
7. Högst merkostnad, 5 år, DAWN			
Kostnader i kronor, varav	1 121 149	1 592 448	-471 299
Sjukvården	406 122	192 774	213 348
Kommunal omsorg	613 847	1 185 979	-572 132
Produktionsbortfall	101 181	213 696	-112 515
QALY	1,54	0,87	0,67
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 318 267 kronor per vunnen QALY		
8. Lägst merkostnad, 5 år, DAWN			
Kostnader i kronor, varav	1 047 149	1 592 448	-545 299
Sjukvården	332 122	192 774	139 348
Kommunal omsorg	613 847	1 185 979	-572 132
Produktionsbortfall	101 181	213 696	-112 515
QALY	1,54	0,87	0,67
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 207 876 kronor per vunnen QALY		

Tabell 14 fortsätter på nästa sida

Fortsättning Tabell 14

Modellresultat – känslighetsanalys	Trombektomi	Vanlig strokevård	Skillnad
9. Som scenario 1, men 200 personer i strukturerad identifiering			
Kostnader i kronor, varav	2 609 539	2 904 068	-294 529
Sjukvården	347 638	200 795	146 843
Kommunal omsorg	2 113 777	2 492 794	-379 016
Produktionsbortfall	148 124	210 479	-62 355
QALY	3,58	2,13	1,45
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 101 469 kronor per vunnen QALY		
10. Som scenario 2, men 200 personer i strukturerad identifiering			
Kostnader i kronor, varav	2 596 539	2 904 068	-307 529
Sjukvården	334 638	200 795	133 843
Kommunal omsorg	2 113 777	2 492 794	-379 016
Produktionsbortfall	148 124	210 479	-62 355
QALY	3,58	2,13	1,45
Kostnad per vunnen QALY	Samhällsperspektiv: Trombektomi kostnadsbesparande Sjukvårdsperspektiv: 92 486 kronor per vunnen QALY		

Appendix 5

Bedömningsskalor

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

NIHSS är en sammanställning av resultat från en standardiserad neurologisk undersökning som värderar 11 funktionsområden och poängsätter eventuella bortfallssymptom. Funktionsområdena är medvetande, horisontella ögonrörelser, synfält, ansiktsmimik, kraft i armar och ben, koordination, känsel, språk, tal och perception. Poängen från de olika funktionsområdena summeras till mellan 0 och 42 poäng där 0 indikerar att patienten inte uppvisat något bortfallssymptom i någon av testerna. Maximala 42 poäng innebär bortfallssymptom i samtliga deltest.

- NIHSS 0-5 poäng få bortfallssymptom
- NIHSS 6-12 poäng moderat grad av bortfall
- NIHSS 13-19 poäng svår grad av bortfall
- NIHSS >20 poäng mycket svår grad av bortfall

Modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) scale

- | | |
|----------|--|
| Grade 0 | No perfusion. No antegrade flow beyond the point of occlusion. |
| Grade 1 | Perfusion past the initial obstruction but limited distal branch filling with little or slow distal perfusion. |
| Grade 2A | Perfusion of less than half of the vascular distribution of the occluded artery. |
| Grade 2B | Perfusion of half or greater of the vascular distribution of the occluded artery. |
| Grade 3 | Full perfusion with filling of all distal branches. |

Vid endovaskulär behandling vid stroke används graderingsskalor av hur väl behandlingen lyckats öppna den avstängda artären och i vilken grad detta lett till återställt blodflöde. Fyra av studierna (MR CLEAN, EXTEND IA, SWIFT PRIME och REVASCAT) har använt mTICI (35). Denna skala har visat hög grad av samstämmighet mellan bedömare och kan prediktera kliniskt utfall. Grad 2b/3 enligt mTICI är de grader av rekanalisering som predicerar kliniskt oberoende hos behandlade patienter vid utvärdering 90 dagar efter insjuknandet (36). Denna grad av rekanalisering rekommenderas som mått på en tekniskt lyckad endovaskulär behandling vid stroke. ESCAPE har använt den ursprungliga skalan, TICI (37), som ställer högre krav på rekanalisering för att uppnå grad 2B (two thirds vs half).

Modified Rankin Scale (mRS)

0. No symptoms at all
1. No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2. Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3. Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4. Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5. Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6. Dead

Appendix 6

Referenser

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21. doi: full/10.1056/NEJMoa1706442
2. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez 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
3. Riksstroke årsrapport 2017. Riksstroke, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.
4. Endovaskulär behandling av stroke, EVAS. Årsrapport 2017. <https://www.evas-registret.org/>
5. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, et al. Eligibility for endovascular trial enrollment in the 6- to 24-hour time window: analysis of a single comprehensive stroke center. *Stroke* 2018;49(4):1015-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020273
6. Robertson S. Anaerobic metabolism within the brain: its relationship to brain failure in head-injured patients. In: Bihari D, Holaday JW, editors. *Brain failure*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989;9:85-102. doi: 10.1007/978-3-642-83929-0_7
7. Khandelwal N. CT perfusion in acute stroke. *Indian J Radiol Imaging* 2008;18(4):281–6. doi: 10.4103/0971-3026.43837
8. Ambulanssjukvård: statistik 2018. Verksamhetsrapport Region Skåne för 2018-01 till 2018-12. <https://vardgivare.skane.se/uppdrag-avtal/uppfoljning/omraden-verksamheter/ambulansstatistik/#100518>
9. Kongstad P, Olofsson A. Vårdprogram rätta hjärnan. Prehospital akut strokevård i Skåne. Region Skåne prehospitala enhet, RSPE, version 2,14. Region Skåne; 2016. <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/regionala-varldprogram---fillistning/radda-hjarnan-2017-02-24-ny-version-2.14.pdf?highlight=r%c3%a4dda+hj%c3%a4rnan>
10. Widgren BR. RETTS (Rapid Emergency Triage and Treatment System). Ett sammanhållet medicinskt beslutsstöd för akutvård, version 1.0; 2013. <https://vardgivarwebb.regionostergotland.se/pages/206450/RETTS.%20Handledning.pdf>
11. Andsberg G. PreHAST version 1.6 (PreHospitalt Ambulans Stroke Test): vid misstanke om stroke. <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/ambulanssjukvard/blanketter/PREHASTversion-1-6.pdf>
12. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864–70. doi: 10.1161/01.STR.20.7.864
13. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-31. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X

14. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. 3 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2017. <https://www.sbu.se/sv/var-metod/>
15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
16. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
17. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. ESMINT Guideline. *Eur Stroke J* 2019, 26 February:1-47. https://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/2396987319832140/suppl_file/ESO_ESMINT_Guideline.pdf
18. Steen Carlsson K. Kostnadseffektivitet för trombektomi med stent retriever som tillägg till standardbehandling: en analys baserad på populationsdata från Riksstroke. Supplement till Trombektomi med stent retriever vid akut ischemisk stroke. HTA Skåne 2015. <https://vardgivare.skane.se/siteassets/3.-kompetens-och-utveckling/sakkunniggrupper/hta/rapporter/2015/supplement-kostnadseffektivitet-trombektomi-tillagg-till-standardbehandling.pdf>
19. Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, Norrving B. Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: an analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Int J Stroke* 2017;12(8):802-14. doi: 10.1177/1747493017701154
20. Ciccone A, Berge E, Fischer U. Systematic review of organizational models for intra-arterial treatment of acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2019;14(1):12-22. doi: 10.1177/1747493018806157
21. Behandlingsriktlinjer centrala nervsystemet, kapitel D. Kvalitetssäkring inom ambulanssjukvården. Sahlgrenska universitetssjukhuset; 2010.
22. Christensen MC, Morris S. Association between disability measures and short-term health care costs following intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;9(3):313-8. doi: 10.1007/s12028-008-9124-5
23. Prehospital triagering av patienter med stroke. Komplettering till det regionala vårdprogrammet om stroke i SLL. Stockholms läns landsting; 2017.
24. Desai SM, Rocha M, Molyneaux BJ, Starr M, Kenmuir CL, Gross BA, et al. Thrombectomy 6-24 hours after stroke in trial ineligible patients. *J Neurointerv Surg* 2018;10(11):1033-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-013915
25. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The recognition of stroke in the emergency room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4(11):727-34. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70201-5
26. Dozois A, Hampton L, Kingston CW, Lambert G, Porcelli TJ, Sorenson D, et al. PLUMBER Study (Prevalence of Large Vessel Occlusion Strokes in Mecklenburg

- County Emergency Response). *Stroke* 2017;48(12):3397–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018925
27. Statistiska centralbyrån. Statistikdatabasen. [Statistikdatabasen, Befolkning, Befolkningsframskrivningar, Aktuella framskrivningar, Återstående medellivslängd efter kön och ålder]. http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START__BE__BE0401__BE0401A/BefProgLivslangdN/?rxid=9c3d446b-88f9-4213-8f48-39eb1b9dbb82
 28. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P, et al. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ* 2008;336(7640):376-9. doi: 10.1136/bmj.39456.688333.BE
 29. Riksstroke. Femårsuppföljning av överlevnad efter initial stroke för personer registrerade i Riksstroke 2005-2012. Registerutdrag 2015 för HTA-rapport.
 30. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy using stent retrievers in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015;46(9):2591-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009396
 31. Leppert MH, Campbell JD, Simpson JR, Burke JF. Cost-effectiveness of intra-arterial treatment as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 2015;46(7):1870–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009779
 32. Svensson J, Ghatnekar O, Lindgren A, Lindvall O, Norrving B, Persson U, et al. Societal value of stem cell therapy in stroke: a modeling study. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(6):532–9. doi: 10.1159/000337765
 33. National institute for health and care excellence N. Alteplase for treating acute ischaemic stroke (review of technology appraisal guidance 122). Contract No.: 264. August 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta264/chapter/1-Guidance>
 34. Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, Wolstenholme J, Rothwell PM, Luengo-Fernandez R. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. *Med Decis Making* 2010;30(3):341–54. doi: 10.1177/0272989X09349961
 35. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 2013;44(9):2650–63. doi: 10.1161/STROKEAHA
 36. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa M, Jennifer E Fugate JE, et al. Refining angiographic biomarkers of reperfusion: modified TIC1 is superior to TIMI for predicting clinical outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013;44(Suppl 1):A62. [Conference abstract]. https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.44.suppl_1.a62
 37. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(8):e109-37. doi: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09
 38. Persson J. Spouses long-term support to midlife stroke survivors: consequences in a health economic perspective [Internet]. [Gothenburg]: University of Gothenburg. Sahlgrenska Academy; 2017. Available from: <http://hdl.handle.net/2077/51745>