

Health Technology Assessment (HTA)

TROMBEKTOMI MED STENT RETRIEVERS VID AKUT ISCHEMISK STROKE

Arbetsgrupp

Gunnar Andsberg, projektledare
Bo Norrving
Teresa Ullberg
Per Undrén

Publikationsdatum: 2015-09-24

Innehållsförteckning

Förkortningar	5
Sammanfattning	6
Frågeställare och projektdeltagare	7
Frågeställare.....	7
Projektgrupp	7
Resurspersoner HTA.....	7
Metodstöd och granskning.....	7
Erkännande.....	7
Intressekonflikter och jäv	7
Projekttid.....	7
Hälsoproblem	8
Aktuell sjukdom	8
Tillståndets svårighetsgrad.....	8
Prevalens och incidens.....	8
Vårdkedja och väntetider.....	10
Aktuellt projekt	11
Trombektomi med stent retrievers vid akut ischemisk stroke.....	11
Förväntad patientnytta och annat mervärde.....	11
Fokuserad fråga för HTA-analys	11
PICO.....	11
Statistiska metoder.....	14
Evidensprövning	15
Litteratursökning	15
Beskrivning av inkluderade studier	15
Resultat från inkluderade studier	16
Utfallsmått av särskild vikt för beslutsfattande.....	18
Oberoende (mRS 0-2) vid 3 månader	18
Mortalitet vid 3 månader	19
Sammanfattande bedömning	20
Övriga utfallsmått.....	20
Symptomgivande intrakraniella blödningar.....	20
Övriga hjärnblödningar	21
Allvarliga ogynnsamma händelser och komplikationer	22
Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer	23
Etik	26
Etiska risker.....	26
Etiska överväganden.....	26
Organisation	28
Tidsaspekter.....	28
Personal.....	28
Lokaler	28
Utrustning.....	29
Exklusivitet	29
Interaktion med andra verksamheter	29
Uppdrag och prioritering.....	30
Ekonomi	31
Aktuell ekonomi.....	31
Förväntad ekonomi	31
Ekonomiskt utrymme.....	31
Hälsöekonomi	32

Kunskapsluckor	33
Identifierade kunskapsluckor	33
FoU projekt	33
Appendix 1	34
Litteraturprocess	34
Sökstrategier	34
Urvalsprocess.....	36
Inkluderade studier	37
Exkluderade studier.....	38
Pågående studier	39
Appendix 2	41
Summary of included studies	41
Tabeller	50
Metaanalys mRS (0-2) ,”risk difference” (RD).....	50
Evidenstabell per utfallsmått	50
Appendix 3	51
Bedömningsskalor	51
National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	51
Modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) scale	51
Modified Rankin Scale (mRS).....	51
Appendix 4	52
Verksamhetsekonomi SUS	52
Hälsoekonomisk analys	57
Referenser	59

Förkortningar

ACA	Anterior Cerebral Artery (lat. arteria cerebri anterior)
AE	Absolut effect
AIS	Akut ischemisk stroke
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment. (Utvärdering av medicinska metoder)
ICA	Internal carotid artery (lat. arteria carotis interna)
IMS III Trial	Interventional Management of Stroke III Trial
INR	Interventionell neuroradiologi
IVT	Intravenös trombolysbehandling
M1	Första segmentet av arteria cerebri media
M2	Andra segmentet av arteria cerebri media
MCA	Middle cerebral artery (lat. arteria cerebri media)
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
mRS	modified Rankin Scale (se appendix 3)
mTICI	Modified Thrombolysis In Cerebral Infarction Scale (se appendix 3)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale scores (US) (se appendix 3)
NNT	Numbers-needed-to-treat
NOAC	Novel oral anticoagulants
OR	Odds ratio
PH	Parenchymal hemorrhages (intracerebrala hematom)
PICO	Patients, Intervention, Comparison, Outcome. (Metod för strukturerad litteratursökning)
r-tPA	Recombinant tissue plasminogen activator (Actilyse®)
RCT	Randomized control trials
RD	Risk difference
SAE	Serious Adverse Events (allvarliga ogynnsamma händelser)
SAH	Subarachnoid hemorrhage (subaraknoidalblödning)
SICH	Symptomatic intracranial hemorrhage (symptomgivande intrakraniell blödning)
SITS-MOST	Safe Implementation of Treatments in Stroke.-Monitoring Study
TREVO 2 trial	Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke

Namn på studier

ESCAPE	Endovascular treatment for S mall C ore and A nterior circulation P roximal occlusion with E mphasis on minimizing CT to recanalization times
EXTEND IA	E xtending the T ime for thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial
MR CLEAN	M ulticenter R andomized C linical Trial of E ndovascular treatment for A cute ischemic stroke in the N etherlands
SWIFT PRIME	S OLITAIRE FR W ith the I ntention F or T hrombectomy as P RIMary Endovascular treatment for acute ischemic stroke
REVASCAT	Randomized Trial of R evascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset

Sammanfattning

Hos patienter med akut ischemisk stroke (AIS) har behandling med intravenös trombolys (IVT) < 4.5 timmar efter insjuknandet stark vetenskaplig evidens, och behandlingen är etablerad i klinisk rutin. Hos patienter med AIS orsakat av stor kärlocklusion centralt i hjärnan kan emellertid avstängningen sällan hävas enbart med IVT. Dessa patienter utgör en liten del av alla AIS, men har i regel mycket svåra stroke med hög risk för kvarstående uttalade funktionshinder och död. Trombektomi hos sådana patienter har hittills utförts i utvalda fall på få högspecialiserade centra, i Sverige främst Stockholm, Lund och Göteborg, men har på grund av bristande evidens inte införts rutinmässigt i sjukvården. Antalet patienter som kan vara lämpliga för trombektomi uppskattas till 90 per år i Region Skåne (av cirka 2650 fall av AIS) och 125 för hela Södra Sjukvårdsregionen. Det är 40 respektive 75 fler lämpliga patienter än de ca 50 som 2014 behandlades med trombektomi i Region Skåne.

Denna HTA rapport har tagits fram då kunskap tillkommit kring rekanaliserande behandling med ny teknik (trombektomi med stent retrievers) hos patienter med AIS och central kärlocklusion. HTA-rapportens systematiska litteratursökning identifierade fem prospektiva randomiserade kontrollerade öppna studier med blindad utvärdering publicerade 2014 - 2015. Alla studierna bedömdes ha hög kvalitet. I studierna ingick totalt 1287 patienter med AIS och ocklusion i arteria carotis interna eller arteria cerebri media, randomiserade till intervention (endovaskulär behandling som tillägg till standardbehandling) eller kontroll (enbart standardbehandling). Interventionen genomfördes i nästan alla fall inom 6 timmar efter insjuknandet.

Vi fann ett starkt vetenskapligt stöd (GRADE ⊕⊕⊕⊕) för att interventionen medför att 190 fler patienter per 1000 behandlade kan leva självständigt och oberoende i sina vardagsaktiviteter 3 månader efter behandlingen. Det vetenskapliga underlaget var begränsat (GRADE ⊕⊕) för att interventionen minskar mortalitet, 40 per 1000 behandlade. Risken för symptomgivande intrakraniell blödning, liksom antalet allvarliga ogynnsamma händelser, var inte statistiskt signifikant skild mellan interventions- och kontrollgrupp.

Vi bedömer att resultaten från studierna med behandling vid 1 centrum per 1-1.5 miljon invånare är väl överförbara till Region Skåne och Södra Sjukvårdsregionen. Det förutsätter dock en utbyggd av kapacitet främst i form av fler interventionister, förstärkning av vårdkedjans infrastruktur och nivåstrukturering av strokevården.

Preliminära resultat från en hälsoekonomisk analys visar att behandling med trombektomi med stent retrievers i den aktuella patientgruppen innebär ökade kostnader för sjukvården, men att de hälsoekonomiska vinsterna av metoden är betydande.

Sammanfattningsvis ger föreliggande HTA rapport starkt vetenskapligt stöd för att patienter med AIS orsakad av central kärlocklusion och som uppfyller andra kriterier motsvarande de i de aktuella studierna skall erbjudas trombektomi med företrädesvis stent retrievers som tillägg till standardbehandling.

Rekommendationen är att metoden införs inom ramen för klinisk rutinsjukvård.

Frågeställare och projektdeltagare

Frågeställare

Jesper Petersson, verksamhetschef, VO neurologi och rehabiliteringsmedicin, Skånes Universitetssjukvård, 221 85 Lund

Projektgrupp

Projektledare: Gunnar Andsberg, med dr, överläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Neurologi, Skånes Universitetssjukvård, 221 85 Lund

Bo Norrving, professor, överläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Neurologi, Skånes Universitetssjukvård, 221 85 Lund

Teresa Ullberg, ST läkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Neurologi, Skånes Universitetssjukvård, 205 02 Malmö

Per Undrén, överläkare, ansvarig för interventionell neuroradiologi (INR), VO Bild- och Funktion, Neuroradiologi, Skånes universitetssjukvård, 221 85 Lund

Resurspersoner HTA

Göran Hollenby, Enheten för HTA

Kjell Larsson, Enheten för HTA

Martin Laurell, Enheten för HTA

Eva-Karin Karlsson, Sjukhusbiblioteket SUS

Malin Prymne Sjukhusbiblioteket SUS

Metodstöd och granskning

Monica Hultcrantz, SBU

Sally Saad, SBU

Pernilla Östlund, SBU

Erkännande

Ett särskilt tack till SBU för återkommande metodstöd under HTA-processen samt till Professor Katarina Steen Carlsson för den hälsoekonomiska utvärderingen.

Intressekonflikter och jäv

Ingen av deltagarna i projektet har anmält jäv

Projektid

Projektet påbörjades 2015-02-18 och avslutades 2015-09-22.

Sista uppdatering av litteratursökningen 2015-06-02

Hälsoproblem

Aktuell sjukdom

Stroke är ett samlingsnamn för ischemisk stroke (hjärninfarkt) som utgör ca 85% och hjärnblödning som utgör ca 15%. Årligen insjuknar ungefär 30 000 personer i stroke i Sverige och sjukdomen utgör den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsnedsättning hos vuxna och den tredje vanligaste dödsorsaken.

Behandling i akutskedet kan lindra skadeeffekterna av stroke och förbättrar prognosen på kort och lång sikt. Intravenös trombolysbehandling (IVT) med alteplase (rtPA) administrerad inom 4,5 timmar efter symptomdebut har högt vetenskapligt stöd och är effektivt hos selekterade patienter med akut ischemisk stroke. Hos patienter med ischemisk stroke orsakat av ocklusion av hjärnans större artärer, kan avstängningen sällan hävas enbart med trombolysbehandling. Dessa patienter utgör majoriteten av allvarlig stroke, med överhängande risk att drabbas av omfattande hjärnskador och en ökad dödlighet jämfört med lindrig stroke. Moderna studier har visat ett omvänt förhållande mellan trombens längd och IVT's förmåga att återställa blodflödet (1). Utgår man i stället från kärlets storlek ser man samma förhållande med allt färre patienter med återställt blodflöde ju större kärl som är avstängt. IVT lyckas enbart häva avstängningen hos 6% av patienter med en ocklusion av distala delen av arteria carotis interna (ICA-distal) och hos 30% om tromben är lokaliserad i första delen av arteria cerebri media (M1)(2). Hos gruppen av patienter med allvarlig stroke, orsakade av en arteriell ocklusion av hjärnans stora kärl finns ett behov för en mer effektiv behandling.

Redan 1999 publicerade Furlan och medarbetare (3) en randomiserad kontrollerad studie av intraarteriell trombolys hos patienter med ocklusion av första delen av arteria cerebri media, som visade signifikant klinisk effekt jämfört med dåtidens standardbehandling med heparin. Publikationen av denna studie kom strax efter det att intravenös trombolys började etableras som första linjens behandling och fick därför en undanskymd roll, då fördelarna jämfört med IVT inte hade studerats. Broderick och medarbetare (4) startade Interventionell Management of Stroke III (IMS III) med intentionen att studera tillägg av intraarteriell trombolys och dess fördel jämfört med enbart IVT. Samtidigt pågick en intensiv utveckling av olika mekaniska metoder för rekanalisering av centrala kärlocklusioner och olika tillägg gjordes för att kunna rekrytera patienter till IMS III- studien. Studien fick till slut avbrytas då den inte ansågs kunna bevisa klinisk effekt jämfört med IVT. Den avgörande kritiken vid publikationen 2013, då även två andra randomiserade studier med samma tekniker publicerades, var att studierna använt ålderstigna ineffektiva metoder för rekanalisering. Året innan hade randomiserade kontrollerade jämförelser publicerats där rekanaliserande teknik med så kallade stent retrievers (Solitaire resp TREVO) jämfördes med MERCI retriever, en av den tidens dominerande metoder för trombektomi (5)(6). Dessa studier visade att stent retrievers hade en överlägsen rekanaliserande effekt med signifikant fler patienter med gott kliniskt utfall jämfört med MERCI. Däremot var det fortfarande inte vetenskapligt bevisat att trombektomi med stent retrievers hade bättre klinisk effekt som tillägg till patienter som inte svarat på IVT med rekanalisering eller inte kunde erbjudas propplösande behandling med IVT på grund av på kontraindikationer.

Tillståndets svårighetsgrad

Aktuellt hälsotillstånd

- lidande
- funktionsnedsättning
- nedsatt livskvalitet

Risk för

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

Tillståndets varaktighet

Manifest hjärnskada orsakad av stroke leder till död eller livslångt funktionshinder.

Sammanvägd svårighetsgrad

- mycket stor
- stor

- måttlig
- liten

Prevalens och incidens

År 2014 registrerades i Region Skåne 3052 fall av stroke i Riksstroke (7), varav 2653 fall (86%) utgjordes av hjärninfarkt [cerebral infarkt (CI)]. Av patienterna kom 1092 (36%) in till sjukhus som "trombolyslarm" och i 367 fall (14%) gavs behandling med IVT. Intravenös trombolys ges till

patienter med CI som uppfyller behandlingskriterierna, alla åldrar och oberoende av ADL-status före insjuknandet.

Av tabell 1 framgår att andelen patienter med CI som 2014 fick behandling med IVT varierar mellan de olika sjukhusen i Region Skåne och mellan de remitterande sjukhusen i S. sjukvårdsregionen.

Tabell 1. Andelen patienter med CI som 2014 behandlades med IVT

Landsting	Sjukhus	Patienter med cerebral infarkt	Behandlade med IVT	Andel IVT (%)
Skåne	Hässleholm	183	42	23
Skåne	Trelleborg	211	38	18
Skåne	SUS Lund	520	78	15
Skåne	Kristianstad	318	54	17
Skåne	Helsingborg	353	53	15
Skåne	Ystad	246	32	13
Skåne	SUS Malmö	450	45	10
Skåne	Landskrona	89	8	9
Skåne	Ängelholm	283	17	6
Kronoberg	Växjö	290	29	10
Kronoberg	Ljungby	109	12	11
Halland	Halmstad	331	53	16
Blekinge	Karlskrona	238	19	8
Bekinge	Karlshamn	144	13	9

	Summa	Summa	Medelvärde (%)
Region Skåne	2653	367	14
Övriga	1112	126	11
S. Sjukvårdsregionen	3765	493	12

På högspecialiserade strokecentra med etablerade remissflöden från primärsjukhus behandlas 20-25% av CI-patienterna med IVT (8). Erfarenheter från större strokecentra, samt data från Riksstroke, talar för att andelen patienter som kan vara lämpliga för trombektomi kan uppskattas till ca 6% av alla med CI eller ca 25% av de som behandlas med IVT. Applicerat på Region Skånes siffror för 2014 motsvarar det att ca 90 patienter skulle lämpa sig för trombektomi. Om patienter från övriga södra sjukvårdsregionen inkluderas stiger antalet till ca 125 patienter lämpliga för trombektomi. Det är 40 respektive 75 fall fler än de ca 50 som *de facto* behandlades med trombektomi i Region Skåne 2014.

Ambitionen är att öka andelen patienter i hela S. sjukvårdsregionen som får IVT från nuvarande 12% till 20% (9, 10). Om målet nås innebär det att totalt 185 patienter kan bli aktuella för trombektomi. Planering pågår i Region Skåne för att införa ett regionalt beslutsstöd för stroke som understöd för att nå IVT-målet.

Aktuella prevalensdata för stroke i Region Skåne föreligger ej, men kan uppskattas till 5-6 gånger antalet incidensfall.

Vårdkedja och väntetider

Idag är vårdkedjor för akut behandling vid ischemisk stroke inriktade mot intravenös trombolys då denna behandling fram till idag har haft högst vetenskapligt stöd. Beredskap för IVT finns på alla akutsjukhus. Endovaskulär behandling har funnits tillgänglig sedan 2007, men inte varit obligatorisk (optional). Det finns stora nationella olikheter i tillgången till behandlingen. I Sverige utförs den idag främst på Karolinska Sjukhuset, SUS Lund, och Sahlgrenska, medan den utförs i mindre omfattning i Linköping, Uppsala, och Umeå. En stor del av befolkningen har inte tillgång till behandlingen på grund av stora geografiska avstånd och tidsbegränsningen (6 timmar från symtomdebut). Även i Södra sjukvårdsregionen kan transporttiden till behandlingsenheten på SUS Lund begränsa tillgången till behandlingen om transporter enbart sker med ambulans.

Trombektomi utförs idag som en förlängning av den befintliga vårdkedjan vid trombolys.

Vårdkedjan är beroende av en koordinator med endovaskulär expertis på det mottagande centret som kan selektera och ta emot patienter som är aktuella för behandlingen, och att centret är dimensionerat för att ta emot patienter från regionens sjukhus.

Själva behandlingen utförs av ett interventionellt behandlingsteam på SUS Lund. Avtal finns med Rigshospitalet i Köpenhamn att föra patienter dit när kapacitet på SUS Lund saknas.

Patienterna identifieras genom klinisk bedömning och radiologisk utredning på de sjukhus som idag erbjuder IVT. Selektion av patienter sker efter kontakt med specialiserad stROKEneurolog vid SUS Lund, kallad SIB (StrokeInterventionsBeredskap). SIB bedömer tillsammans med neuroradiologisk bakjour i Lund DT skalle och DT angiografi av pre- och intracerebrala artärer om relevant ocklusion finns, gynnsam kollateral försörjning och ev infarktutbredning. Om patienten uppfyller kriterier för behandling tas kontakt med interventionell neuroradiolog för beslut om trombektomi. Sekundärtransport med ambulans till neuroröntgen vid SUS Lund måste ske i en minoritet av fallen med narkospersonal om intubation har krävts. Den endovaskulära behandlingen sker på angiolab på neuroröntgen vid SUS Lund.

Behandlingen fordrar anestesilogisk hjälp av narkosköterska och i vissa fall anestesilog.

Behandlingarna sker i 80-90% av fallen i lätt sederat tillstånd medan 10- 20% utförs i generell anestesi. Eftervården sker under ca 1 dygn på NIVA, där ett fåtal vårdas i respirator och majoriteten av patienter i sk intermediär vård med bl.a intraarteriell blodtrycksregistrering. SIB ansvarar för eftervården med stöd av neuroanestesilog. Sedan vårdas patienten i något/några dygn på stroke-OBS, avd 25, Neurologi Lund. Därefter sker överföring till hemortssjukhuset för fortsatt strokevård.

Aktuellt projekt

Trombektomi med stent retrievers vid akut ischemisk stroke

Trombektomi med stent retrievers innebär att man, hos patienter med akut ischemisk stroke, drar ut blodproppar, med ett stentliknande instrument, som genom en kateter via ljumsken förts upp till en av hjärnans större artärer.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Prevention | <input type="checkbox"/> Avveckling |
| <input type="checkbox"/> Screening | <input checked="" type="checkbox"/> Införande |
| <input 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 type="checkbox"/> Ny eller utvidgad indikation |
| <input type="checkbox"/> Annat | |

Förväntad patientnytta och annat mervärde

Patientnyttan består i att en signifikant ökad andel patienter kommer att kunna leva ett självständigt liv efter stroke. Detta mäts med mRS (modified Rankin Scale) som är en inom strokeforskningen ofta använd och väl validerad skala för funktionsförmåga.

Intravenös trombolysbehandling med proplösande läkemedel givet inom 4,5 timmar har i sig en kraftig effekt med en 10 procentig ökning av andelen patienter som blir antingen helt återställda eller får så pass lindriga kvarvarande symtom att de kan föra ett oberoende liv. Högst risk för neurologisk funktionsnedsättning och död har de patienter som har en proximal arteriell ocklusion. För denna patientgrupp är effekten av IVT begränsad då blodproppen i endast en liten andel av fallen upplöses. Behandling med trombektomi som tillägg till IVT kan för dessa patienter i högre grad än IVT ensamt återställa blodflödet och därmed medföra dramatisk patientnytta.

Flera vetenskapliga tidskrifter beskriver trombektomi som ett paradigmskifte lika stort som när IVT infördes på 90-talet. Eftersom samhällskostnaden efter stroke är mycket stor medför införande av en effektiv behandling sannolikt ett gynnsamt kostnad-nytta-förhållande. Från patientsynpunkt är det god livskvalitet att kunna leva ett självständigt liv vilket är positivt även för närstående till strokepatienter. Även om behandlingen bara kommer att vara aktuell för cirka vart tjugonde fall av stroke förväntas den sammantagna patientnyttan bli betydande.

Fokuserad fråga för HTA-analys.

Ger trombektomi med stent retrievers som tillägg till standardbehandling fler patienter som kan leva oberoende och färre patienter som avlider, jämfört med enbart standardbehandling, hos patienter med akut ischemisk stroke orsakat av central kärlocklusion.

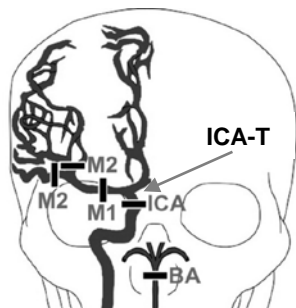
PICO

P	Patienter med akut ischemisk stroke orsakat av ocklusion i arteria carotis interna eller arteria cerebri media
I	Akut endovaskulär trombektomi med stent retriever som tillägg till standardbehandling
C	Standardbehandling vid akut ischemisk stroke, inkluderande intravenös trombolys
O	O1: Funktionsförmåga enligt modified Rankin Scale (mRS) vid 3 månader O2: Mortalitet vid 3 månader O3: Hjärnblödning O4: Allvarliga ogynnsamma händelser och komplikationer

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

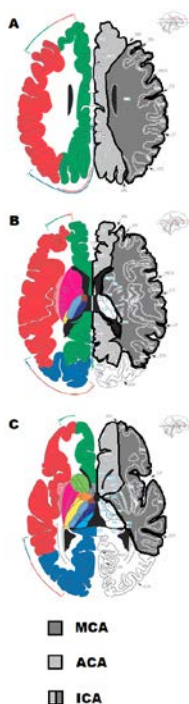
Patienter eller population (P)

Vi har valt att fokusera litteratursökningen på patienter med akut ischemisk stroke orsakad av ocklusion av arteria carotis interna eller arteria cerebri media (se figur 1). Vid ocklusion av sista delen av arteria carotis interna och arteria cerebri medias första segment på ena sidan utsätts stora delar av denna sidas hemisfär för ischemi (se figur 2) (11). Hävs inte denna avstängning tidigt drabbas patienten av omfattande hjärnsador och kommer att tillhöra en grupp av strokepatienter med stor risk för uttalad neurologisk funktionsnedsättning och förtida död.



Figur 1. Intrakraniellt förlopp av arteria carotis interna och arteria cerebri media.

Arteria carotis interna (ICA) avgår från arteria carotis communis (halspulsådern). Från ICA avgår arteria cerebri media och arteria cerebri anterior. Vid en ocklusion av den distala delen av ICA (ICA-distal) kommer hjärnan drabbas av ischemi inom båda dessa artärers försörjningsområden (vg se figur 2). Första delen av arteria cerebri media betecknas M1 medan de kärl som utgår från detta segment benämns M2. De delar av hjärnan som utsätts för ischemi vid en M1 ocklusion illustreras i figur 2.



Figur 2. Områden av hjärnan som försörjs av arteria carotis interna (ICA) och arteria cerebri media (MCA).

De områden som är mörkgrå visar de delar av hjärnan som drabbas av ischemi vid en ocklusion av arteria cerebri medias första segment (M1) på vänster sida. De ljusgrå områdena illustrerar att även de delar av hjärnan som försörjs av arteria cerebri anterior (ACA) kan omfattas av ischemi vid en ocklusion av arteria carotis interna.

Bild A, B och C illustrerar tre nivåer genom hjärnans hemisfärer. Bild A representerar en högre (rostral) och bild C en lägre (caudal) nivå. I varje bild befinner sig pannloberna längst upp och nackloberna längst ner. Den vänstra hälften i varje bild visar en mer detaljerad färgkarta över försörjningsområdena från mindre kärl som avgår från hjärnans huvudartärer.

Bilderna, för modifiering, är hämtade från Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular disease. Redaktör Bo Norrving (9)

Intervention (I)

Litteratursökningen begränsades till akut endovaskulär trombektomi med stent retriever som tillägg till standardbehandling. Det vetenskapliga underlaget för utvärdering av denna behandling har tidigare varit begränsad. Tidigare studier av endovaskulär behandling vid akut ischemisk stroke med intraarteriell fibrinolys ensamt eller som tillägg till intravenös trombolys har dess effekt inte bevisats vid jämförelse med enbart intravenös trombolys. Vidare har ett mer modernt endovaskulärt behandlingskoncept med stent retrievers visat bättre tekniskt och kliniskt behandlingsresultat än tidigare teknik för trombektomi med MERCI retrievers. Hur väl akut endovaskulära trombektomi med stent retrievers som tillägg till standardbehandling står sig i jämförelse med enbart standardbehandling har däremot varit vetenskapligt oklart.

Jämförelse (Comparison (C))

Standardbehandling vid akut ischemisk stroke, med högsta vetenskapligt bevisläge, är intravenös trombolys med rtPA, om behandlingen kan startas inom 4,5 timmar från insjuknandet och om kontraindikationer saknas. För övriga patienter saknas stark vetenskaplig vägledning för annan akut proppeliminerande behandling. Dessa patienter kan i huvudsak delas in i två grupper; dels de med allt för stor blödningsrisk vid intravenös behandling med rtPA, dels de som når sjukhuset efter det tidsmässiga behandlingsfönstret passerats för intravenös trombolys. Den största gruppen med allt för hög blödningsrisk vid rtPA-behandling är patienter med antikoagulantia, exempelvis warfarin eller NOAC (nya orala antikoagulantia), och patienter som nyligen genomgått operativa ingrepp.

Standardvård för alla patienter med ischemisk stroke (oavsett trombolysbehandling) omfattar direktinläggning och vård vid strokeenhet enligt strokeenhetskoncept, utredning, och sekundärpreventiv behandling, följt av individualiserad rehabilitering utifrån behov.

Utfall (Outcome (O))

Betydelsen av de utfallsmått (O1 - O4) som valdes för PICO:t finns närmare beskrivet nedan. De utfall som bedömdes vara avgörande för beslut om införande av trombektomi var effektmåtten för funktionsförmåga och överlevnad. Konsekvenserna av hjärnblödningar och allvarliga ogynnsamma händelser bidrar till och speglas i dessa effektmått. Vi har därför valt att enbart göra en evidensvärdering enligt GRADE för funktionsförmåga enligt mRS och mortalitet och ej för övriga utfall.

O1. Funktionsförmåga enligt modified Rankin Scale (mRS) vid 3 månader

Modified Rankin Scale (mRS) är den mest använda funktionsutfallsskalan i samtida strokeforskning. Utvärdering brukar i studier av akut strokebehandling göras 3 månader efter behandlingen. Utvärdering med mRS kvantifierar funktionsnedsättning genom en ordinal hierarkisk gradering från 0 (inga symptom) till 5 (svår funktionsnedsättning) med tillägg av mRS 6 för död. Patienter som uppnått funktionsnivå 0 eller 1 enligt mRS brukar hänföras till en patientgrupp med "excellent utfall" och de som uppnått mRS 0, 1 eller 2 till en grupp med "bra utfall" eller "oberoende". Patienter med mRS 0, 1 eller 2 klarar sig utan hjälp och kan leva ett oberoende liv. Detta till skillnad från patienter med mRS 3, 4 och 5 som behöver olika grad av hjälp, från viss hjälp med inhandling och hantering av räkningar (mRS 3), till hjälp med hygien och förflyttning (mRS 4). Vid den mest uttalade graden av funktionsnedsättning (mRS 5) har patienten behov av tillsyn såväl dag som natt.

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

Vi har valt att analysera andelen patienter som vid 3 månader uppnått mRS funktionsnivå 0,1 eller 2 (mRS 0-2) och definierar i enhetlighet med praxis detta utfall som "oberoende". Detta mått ingår i bedömningen av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE.

O2. Mortalitet vid 3 månader

Mortalitet är ett viktigt mått för att värdera en behandlings säkerhet. Traditionellt värderas utfallsmått 3 månader (90 dagar) efter insjuknandet vid akuta behandlingar vid stroke. Analys av mortalitet ingår också i värderingen av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE.

O3. Hjärnblödning

Akut ischemisk stroke kan kompliceras av hjärnblödning. Denna risk ökar vid intravenös trombolysbehandling och innebär vid vissa typer av blödningar en ökad risk för försämrad

funktionsnivå och förtida död. Spontana blödningar efter ischemisk stroke och efter intravenös trombolys drabbar oftast hjärnans vävnad (parenkym), ibland med genombrott till ventrikelsystemet. Det är däremot sällsynt att blödningar sker mellan hjärnans hinnor, exempelvis subaraknoidalt. Vid ingrepp i hjärnans kärl, exempelvis med endovaskulär teknik, finns en risk för skador på de kärl som behandlas. Dessa iatrogena kärlskador kan orsaka blödningar subaraknoidalt. Dessa blödningar är oftast små och orsakar ingen klinisk försämring, men kan ibland innebära en allvarlig risk för patienten. Intracerebrala hematomen (engelskans *parenchymal hemorrhages* förkortade PH) är viktiga för utfallet och kan medföra klinisk försämring. Man skiljer mellan PH1-blödning och PH2-blödning. PH1-blödning definieras som intracerebrala hematomen som inte överstiger 30% av infarktvolymen och med ringa expansiv effekt, medan PH2-blödning definieras som intracerebrala hematomen som överstiger 30% av infarktvolymen och har betydande expansiv effekt. De blödningar som har starkast association med försämrat utfall och död är symptomgivande intrakraniella blödningar (på engelska; symptomatic intracranial hemorrhage (SICH)) samt expansiva intracerebrala hematomen som omfattar mer än tredjedel av det infarcerade området (på engelska; parenchymal hemorrhage typ 2 (PH2)) (12).

Vi har valt att analysera förekomst av samtliga intracerebrala hematomen (PH) och den undergrupp av intracerebrala hematomen som klassas som typ 2 (PH2). Dessutom ingår även subaraknoidalblödningar (på engelska; subarachnoid hemorrhage (SAH)) i vår analys, då denna blödningstyp är associerad med operativa och endovaskulära ingrepp på hjärnans kärl. Förekomst av blödningar ingår inte i vår värdering av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE då effekten av hjärnblödningar inkluderas i utfallsmåtten funktionsnivå enligt mRS och mortalitet.

04. Allvarliga ogynnsamma händelser och komplikationer

Akut endovaskulär trombektomi utförs via kateter som dirigeras till platsen för kärlocklusionen i hjärnan. Behandlingen medför därigenom en risk för komplikationer; blödning eller annan kärlskada vid införandet av katetern i ljumskartären, kärlskada i blodkärlet i hjärnan (perforation, kärlväggsblödning (dissektion), läckage av blod eller kontrast genom blodkärlsväggen), och kärllspasm. Under interventionen kan också delar av blodproppen i kärlet lossna, vilket kan leda till nya kliniska symptom (stroke) eller inträffa utan symptom och bara upptäckas på kärllröntgen under ingreppet.

Vi har i rapporten analyserat totala antalet allvarliga ogynnsamma händelser (som inkluderar död oavsett orsak, SICH, och andra allvarliga ogynnsamma händelser) samt interventionsrelaterade komplikationer. Analys av oviktiga händelser gjordes ej, utöver de som rapporterades som relaterade till interventionen.

Vi analyserade också antalet patienter som opererades med hemikraniektomi. Detta är ett neurokirurgiskt ingrepp där en stor del av skallbenet på ena sidan tas bort för att minska på trycket i hjärnan, hos patienter som utvecklar en livshotande hjärnsvullnad efter en hjärninfarkt.

Analys av allvarliga ogynnsamma händelser och komplikationer ingick inte i vår värdering av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE då effekten av allvarliga ogynnsamma händelser och komplikationer inkluderas i utfallsmåtten funktionsnivå enligt mRS och mortalitet.

Statistiska metoder

För metaanalys och beräkningar av odds ratio (OR) och risk differens (RD) för effektmåtten oberoende enligt mRS (0-2) och mortalitet har statistikprogrammet Rev Man 5.3 använts (13). Absolut effekt per 1000 patienter (AE/1000) samt "numbers-needed-to-treat" (NNT) har beräknats utifrån risk differens (RD) enligt följande: $AE/1000 = RD \times 1000$; $NNT = 1/RD$.

Litteratursökning

Under februari 2015 gjordes en första litteratursökning i HTA-databaser varvid en spansk HTA-rapport och en behandlingsöversikt från NICE identifierades som relevanta (14) (15). Sex artiklar från dessa båda rapporter ingick i det första urvalet av artiklar.

Systematiska litteratursökningar i Embase, PubMed, Cochrane Library och ett antal HTA-databaser utfördes därefter fram till och med april 2015. Sökstrategier hämtades primärt från den spanska HTA-rapporten och sammanfattas i Appendix 1 - Sökstrategier.

Kompletterande litteratursökningar begränsades från och med 2014-01-01.

Sökningarna och ett första urval baserat på PICO:t gjordes av två bibliotekarier oberoende av varandra. Primärt identifierades 665 artiklar efter borttagning av dubletter. Ett urval av 34 artiklar relevansbedömdes av projektgruppens medlemmar varefter 17 artiklar lästes i fulltext. Varje artikel lästes av minst två personer som oberoende av varandra värderade innehållet.

Totalt kom fem artiklar att inkluderas i den slutgiltiga analysen varav två artiklar som publicerades efter att litteratursökningen genomförts (Appendix 1 – Urvalsprocess). I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

Kvalitetsgranskning

Relevans och kvalitetsgranskning av artiklar gjordes enligt gängse HTA-metodik såsom den beskrivs i SUBs metodbok (16). Som hjälpmedel användes metodbokens mallar. Läsarna värderade enskilt relevans och kvalitet för varje artikel och fyllde i respektive mall. Dessa diskuterades därefter vid projektmötena tills konsensus nåddes.

Evidensgradering

För bedömning av styrkan i det samlade vetenskapliga underlaget gjordes en evidensgradering per effektmått enligt GRADE (17). Tillämpning av metoden gjordes med ledning av kapitel 10 i SBU's metodbok.

Beskrivning av inkluderade studier

Fem RCT med hög kvalitet inkluderades i analysen. Samtliga var prospektiva randomiserade kontrollerade öppna studier med blindad utvärdering. I Appendix 2. "Summary of included studies" sammanfattas studierna i tabellform.

Berkhemer (2015), "MR CLEAN"

Genomfördes på 16 kvalificerade neuroendovaskulära centra i Holland. Studien randomiserade 500 patienter utan övre åldersgräns med akut ischemisk stroke och radiologiskt påvisad ocklusion av kärl inom arteria carotis internas försörjningsområde. 233 patienter fick endovaskulär behandling som tillägg till standardbehandling. 267 erhöll enbart standardbehandling. Den endovaskulära behandlingen skulle påbörjas inom 6 timmar från strokedebut.

Campbell (2015), "EXTEND IA"

Genomfördes på 10 kvalificerade neuroendovaskulära centra, varav nio i Australien och ett på Nya Zeeland. Studien stoppades efter första interimanalysen pga effektivitet. 70 patienter, utan övre åldersgräns med akut ischemisk stroke och radiologiskt påvisad ocklusion av arteria carotis internas distala del eller något av arteria cerebri medias två första segment, hade då randomiserats. 35 patienter till endovaskulär trombektomi med stent retrievers som tillägg till intravenös trombolys och 35 patienter till enbart intravenös trombolysbehandling. Studien använde radiologiska metoder för att värdera cerebral genomblödning för selektion av patienter. Den endovaskulära behandlingen skulle påbörjas inom 6 timmar från strokedebut.

Goyal (2015), "ESCAPE"

Genomfördes på 22 kvalificerade neuroendovaskulära centra, varav elva i Kanada, sex i USA, tre i Sydkorea och två i Europa. Studien stoppades pga effektivitet, efter analys som initierades av de positiva resultaten i MR CLEAN studien. 311 randomiserade patienter utan övre åldersgräns med akut ischemisk stroke och radiologisk påvisad ocklusion av distala delen av arteria carotis interna eller första segmentet av arteria cerebri media analyserades. Endovaskulär behandling som tillägg till standardbehandling av 164 patienter jämfördes med standard behandling av 147 patienter. I studien användes en radiologisk metod att värdera

kollateral blodförsörjning för selektion av patienter. I denna studie var det möjligt att inkludera patienter upp till 12 timmar efter strokedebut.

Saver (2015), "SWIFT PRIME"

Genomfördes på 39 kvalificerade neuroendovaskulära centra i USA och Europa. Studien stoppades pga effektivitet, efter analys som initierades av de positiva resultaten i MR CLEAN och ESCAPE studierna. 191 respektive 195 randomiserade patienter, inte äldre än 80 år och med radiologisk påvisad ocklusion av arteria carotis interna eller arteria cerebri medias första segment inkluderades i studien. Endovaskulär trombektomi med stent retrievers som tillägg till intravenös trombolys (98 patienter) jämfördes med intravenös trombolys (93 patienter för effekt och 97 patienter för säkerhet). Studien använde radiologiska metoder för att värdera cerebral genomblödning för selektion av patienter. Den endovaskulära behandlingen skulle starta inom 6 timmar från strokedebut.

Jovin (2015), "REVASCAT"

Genomfördes på 4 kvalificerade neuroendovaskulära centra i Katalonien, Spanien. Studien stoppades pga effektivitet efter analys som initierades av de positiva resultaten i MR CLEAN, EXTEND IA och ESCAPE studierna. Resultaten för 206 randomiserade patienter med radiologisk påvisad ocklusion av arteria carotis interna eller arteria cerebri medias första segment analyserades. Under studiens första del inkluderades inte patienter äldre än 80 år (160 patienter). Under studiens senare del kunde deltagande centra även inkludera patienter upp till 85 års ålder om de hade med minimala radiologiska tecken till ischemi. Endovaskulär trombektomi med stent retrievers som tillägg till standardbehandling (103 patienter) jämfördes med standardbehandling (103 patienter). Start av endovaskulär behandling tilläts upp till 8 timmar efter strokedebut.

Resultat från inkluderade studier

Randomisering och bortfall

Totalt 1287 patienter med akut ischemisk stroke och ocklusion i arteria carotis interna eller arteria cerebri media randomiserades.

Bortfallet var nio patienter (0,7%) vid uppföljning av funktionsförmåga enligt mRS vid 3 månader och är därför exkluderade i vår analys. Det innebär 633 patienter allokerade till interventionsgruppen (endovaskulär behandling som tillägg till standardbehandling) och 645 patienter till kontrollgruppen (enbart standardbehandling).

Bortfallet var fem patienter av 1282 (0,4%) vid uppföljning av mortalitet och intrakraniella blödningar. Det innebär att 633 patienter allokerade till interventionsgruppen och 649 patienter till kontrollgruppen i vår analys av dessa parametrar.

Ålder

Samtliga randomiserade patienter var 18 år eller äldre. Tre av studierna använde ingen övre åldersgräns (MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE), medan SWIFT PRIME och REVASCAT exkluderade patienter över 80 år (tabell 1). Under REVASCAT's senare del accepterades patienter upp till 85 års ålder under förutsättning att tidiga radiologiska ischemitecken var ytterst begränsade. Studierna använde antingen standardavvikelse eller interkvartilintervall som spridningsmått, varför mer exakt beräkning av andelen randomiserade patienter över respektive under 80 år inte kan genomföras. En ungefärlig uppskattning är att 1050 patienter var 80 år eller yngre (~85%) och 220 patienter var äldre än 80 år (~15%).

Tabell 1. Ålder

Studie	Inklusions kriterier (år)	Endovaskulär grupp (år)	Kontroll grupp (år)	Estimerat antal patienter ≤ 80 år
MR CLEAN median (IQR)	≥ 18	65,8 (54,5-76,0)	65,7 (55,5-76,4)	(≤76år) 0.75x500=~375p
EXTEND IA medel (±SD)	≥ 18	70,2 (±11,8)	68,6 (±12,3)	(≤80år) 0.83x70=~58p
ESCAPE median (IQR)	≥ 18	71 (60-81)	70 (60-81)	(≤81år) 0.75x311=~233p
SWIFT PRIME medel (±SD)	18-80	65.0 (±12,5)	66,3 (±11,3)	(≤80år) 1.0x195=195p
REVASCAT medel (±SD)	18-80 (85)	65,7 (±11,3)	67,2 (±9,5)	(≤80år) 1.0x160=160p (~≤76år) 0.83x46=~38p

Funktionsnivå

Patienternas funktionsförmåga under perioden före strokeinsjuknandet krävdes inte i MR CLEAN studien. I EXTEND IA, SWIFT PRIME och REVASCAT studierna var kravet mRS 0-1 och i ESCAPE studien var kravet "modified Barthel index" ≥ 90.

Svårighetsgrad av stroke

Bortfallssymptom orsakade av stroke värderades enligt National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Studiernas inklusionskriterier för NIHSS varierade från "icke specificerat" till 8 poäng eller mer. Fler än tre fjärdedelar av patienterna hade vid randomisering 11 poäng eller mer.

Tabell 2. Svårighetsgrad av stroke, mätt som NIHSS poäng, median och interkvartil spridning (IQR).

Studie	Inklusions kriterier. NIHSS poäng	Endovaskulär grupp median, (IQR)	Kontroll grupp median, (IQR)	Estimerat antal patienter med ≥ 11 poäng
MR CLEAN	≥ 2	17 (14-21)	18 (14-22)	(≥14) 0.75x500 = >375p
EXTEND IA	Ej spec.	17 (13-20)	13 (9-19)	(≥11) 0,75x70 = ~52p
ESCAPE	>5	16 (13-20)	17 (12-20)	(≥12) 0.75x311 = >225p
SWIFT PRIME	8-29	17 (13-20)	17 (13-19)	(≥13) 0.75x195 = >145p
REVASCAT	≥6	17 (14-20)	17 (12-19)	(≥13) 0.75x206 = >155p

median (IQR)

Kärlockklusioner

Studierna rapporterade sammanlagt 329 av 1282 (26%) patienter med ocklusion av distala delen av arteria carotis interna (ICA-distal), 838 (65%) patienter med ocklusion av a cerebri medias första segment (M1), 95 (7%) patienter med ocklusion av a cerebri medias andra segment (M2) och 20 (2%) patienter med andra kärlockklusioner eller icke bedömbara angiografier.

Standardbehandling

I två av studierna (EXTEND IA och SWIFT PRIME) var behandling med intravenös trombolys ett krav för randomisering, medan i övriga studier randomiserades även patienter med selekterade kontraindikationer för intravenös trombolys. Totalt behandlades 1098 (86%) patienter med intravenös trombolys.

Endovaskulär behandling

Hos 564 (89%) av de 633 patienter som randomiserats till endovaskulär behandling genomfördes åtgärden, varav i 532 fall (95%) med stent retrievers. I 69 fall (11%) genomfördes inte behandlingen huvudsakligen pga tekniska problem eller pga att kärlet redan hade öppnat sig vid tidpunkten för ingreppet (se Appendix 2, Summary of included studies; allocation). Av samtliga 564 endovaskulärt behandlade patienter ledde ingreppet till tekniskt lyckat resultat i 393 fall (70%), med rekanalisering motsvarande mTICI/TICI 2b/3.

Tid från stokedebut till start av endovaskulär behandling

Inklusionskriteriet tid från stokedebut till start av endovaskulär behandling varierar i studierna (tabell 3). I tre av studierna krävdes behandlingsstart inom 6 timmar (MR CLEAN, EXTEND IA, SWIFT PRIME), i en studie inom 8 timmar (REVASCAT) och i en studie inom 12 timmar (ESCAPE). Tiden från stokedebut till endovaskulär behandlingsstart (ljumspunkt) rapporteras som medianvärde och interkvartil intervall i samtliga studier utom i ESCAPE

studien. I denna studie rapporteras i stället tid från strokedebut till första reperfusion och tid från behandlingsstart till första reperfusion.

Utifrån dessa data har tid till behandlingsstart uppskattats för ESCAPE studien. Antalet patienter som påbörjade endovaskulär behandling inom 6 timmar är fler än 502, vilket motsvarar mer än 90% (tabell 3).

Tabell 3. Tid från strokedebut till start av endovaskulär behandling

Studie	Inklusionskriterier	Tid till endovaskulär behandling* . [median, (IQR)]	Antal patienter med endovaskulär behandling
MR CLEAN	≤ 6 tim (360 min)	260 min (210-313)	196
EXTEND IA	≤ 6 tim (360 min)	210 min (166-251)	29
ESCAPE	≤ 12 tim (720 min)	~211 min** (145-329)	151
SWIFT PRIME	≤ 6 tim (360 min)	224 min (165-275)	90
REVASCAT	≤ 8 tim (480 min)	269 min (201-340)	98

*Tid från symptomdebut. Kliniskt säkerställd eller baserad på tidpunkt då patienten senast iaktogs som frisk.

**Beräkning för ESCAPE: Angiven mediantid och interkvartil intervall (IQR) för "Stroke onset to first reperfusion" 241 min (176-359) minskat med angiven mediantid för "Groin puncture to first reperfusion" (30 min).

Utfallsmått av särskild vikt för beslutsfattande

Oberoende (mRS 0-2) vid 3 månader

Utfallet för effektmåttet mRS 0-2 vid 3 månader analyserades genom metaanalys av ingående studier.

Tabell 4. Oberoende (mRS 0-2) vid 3 månader. Endovaskulär trombektomi som tillägg till standardbehandling (Thrombectomy) jämfört med enbart standardbehandling (Standard care).

Study or Subgroup	Thrombectomy		Standard care		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
MR CLEAN [Berkhemer 2014]	76	233	51	267	34.2%	2.05 [1.36, 3.09]	
EXTEND-IA [Campbell 2015]	25	35	14	35	5.8%	3.75 [1.38, 10.17]	
ESCAPE [Goyal 2015]	87	164	43	147	26.1%	2.73 [1.71, 4.37]	
SWIFT PRIME [Saver 2015]	59	98	33	93	16.7%	2.75 [1.53, 4.94]	
REVASCAT [Jovin 2015]	45	103	29	103	17.1%	1.98 [1.11, 3.53]	
Total (95% CI)		633		645	100.0%	2.39 [1.88, 3.04]	
Total events	292		170				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.26, df = 4 (P = 0.69); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 7.12 (P < 0.00001)							

Bedömning av funktionsnivå (mRS) efter 3 månader gjordes av personer som för övrigt inte var delaktiga i studierna och som var blindade för vilken behandling patienterna hade genomgått. En viss positiv förväntanseffekt kan ha förekommit bland de patienter som genomgått trombektomi men vår bedömning är att detta inte nämnvärt kan ha påverkat värderingen. Funktionsnivån (mRS 0-2) ställer höga krav på att patienten självständigt kan klara sig i alla typer av vardagssituationer och utvärderingen inkluderar bedömning av färdigheter som t ex handhavande av ekonomi vilket speglar högre cerebrala funktioner. Sådana anses mindre känsliga för positiva förväntanseffekter. Risken för bedömningsbias har därför bedömts som liten.

Analys av konferensabstracts och studier registrerade i ClinicalTrials.gov. vilka ej genererat per review publikationer var få och en Funnel plot av de inkluderade studierna antydde inte att studier med avvikande resultat undandragits publikation. Risken för publikationsbias bedömdes därför som låg. Studiernas resultat pekar samstämmigt i samma riktning och vi fann inga avvikelser avseende precision.

De analyserade studierna är genomförda inom sjukvårdssystem med likartade förhållanden som i Sverige. Förhållandena i analyserade studier bedöms som väl överförbara till Region Skåne. Evidenstabeller per utfallsmått som underlag för bedömning enligt GRADE redovisas i appendix

Bedömning

Vi bedömer att det finns starkt vetenskapligt stöd för att mellan 130 och 250 fler patienter per 1000 behandlade är oberoende i sina vardagsaktiviteter 3 månader efter behandlingen.

Evidensstyrka enligt GRADE ⊕⊕⊕⊕ — Starkt vetenskapligt underlag

Mortalitet vid 3 månader

Utfallet för effektmåttet mortalitet efter 3 månader analyserades genom metaanalys av ingående studier.

Tabell 5. Mortalitet vid 3 månader

Study or Subgroup	Thrombectomy		Standard care		Weight	Risk Difference		Risk Difference	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
MR CLEAN [Berkhemer 2014]	49	233	59	267	29.6%	-0.01 [-0.08, 0.06]			
EXTEND-IA [Campbell 2015]	3	35	7	35	6.9%	-0.11 [-0.28, 0.05]			
ESCAPE [Goyal 2015]	17	164	28	147	25.6%	-0.09 [-0.17, -0.01]			
SWIFT PRIME [Saver 2015]	9	98	12	97	21.7%	-0.03 [-0.12, 0.06]			
REVASCAT [Jovin 2015]	19	103	16	103	16.2%	0.03 [-0.07, 0.13]			
Total (95% CI)		633		649	100.0%	-0.04 [-0.08, 0.01]			
Total events	97		122						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.56, df = 4 (P = 0.34); I ² = 12%									
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)									

Bortfallet var fem patienter av 1287 (0,4%) vid utvärdering av mortalitet efter 3 månader. I ESCAPE studien var bortfallet en patient i interventionsgruppen och tre i kontrollgruppen. I SWIFT PRIME studien var bortfallet en patient i kontrollgruppen. I övriga studier redovisades inga bortfall. Absoluta antalet dödsfall är i flertalet studier litet, vilket försvagar precisionen, och resultaten för mortalitet är inte samstämmiga mellan studierna.

Bedömning

Vi bedömer att det finns starkt vetenskapligt stöd för att mellan 80 färre och 10 fler patienter per 1000 behandlade har avlidit 3 månader efter behandlingen. Då konfidensintervallet spänner över både minskad och ökad mortalitet och då de inkluderade studierna inte är helt samstämmiga bedömer vi att det endast finns begränsat underlag för att behandlingen minskar mortaliteten.

Evidensstyrka enligt GRADE ⊕⊕○○ — Begränsat vetenskapligt underlag

Sammanfattande bedömning

I tabellen nedan sammanfattas resultaten för de effektmått som bedömts vara av särskild vikt för beslutsfattande.

Tabell 6. Sammanfattande resultat för oberoende RS(0-2) och mortalitet efter 3 månader

Effektmått	Studiedesign Antal pat. (antal studier)	Odds ratio [95% CI]	Risk Differens [95% CI]	Absolut effekt per 1000 patienter [95% CI]	NNT* [95% CI]	Vetenskapligt underlag GRADE	Kommentar
Oberoende efter 3 månader (mRS 0-2)	RCT 1278 (5)	2,39 [1,88 ; 3,04]	0,19 [0,13 ; 0,25]	190 fler oberoende [130 till 250 fler]	5 [4 ; 7.7]	⊕⊕⊕⊕	
Mortalitet efter 3 månader	RCT 1282 (5)	0,78 [0,54 ; 1,12]	-0,04 [-0,08 ; 0,01]	40 färre avlidna [80 färre till 10 fler]	n.a	⊕⊕	Bristande överensstämmelse och precision

*Number needed to treat: För effektmåttet mRS(0-2) innebär det att om fem patienter behandlas med IVT + trombektomi blir ytterligare en patient oberoende jämfört med om de endast behandlats med IVT. För utfallsmåttet mortalitet är NNT beräkning inte tillämpbar (n/a) då analysen visar på möjligheten av både ökad och minskad mortalitet.

Patienterna i studierna är de som drabbas värst vid akut ischemisk stroke och de har en mycket dålig prognos. Med nuvarande standardbehandling (IVT) förväntas 19% av dem avlida inom 3 månader efter stroke och 55% förlorar på grund av funktionshinder sin autonomi (mRS (3-5)). Resultaten från de fem trombektomistudierna visar på en nytta över risk med 40 färre avlidna och 190 fler oberoende per 1000 behandlade patienter. Även vid ett "worst case scenario" med 10 fler avlidna och 130 fler oberoende per 1000 behandlade patienter visar studieresultaten på en stark övervikt för nytta över risk.

Vi bedömer därför att det finns starkt vetenskapligt stöd för en rekommendation att patienter med akut ischemisk stroke orsakat av ocklusion av distala arteria carotis interna eller arteria cerebri medias första segment, som tillägg till standardbehandling skall erbjudas trombektomi med företrädesvis stent retrievers.

Förutsättningen för att studiernas goda resultat ska kunna uppnås i klinisk rutinsjukvård är att förhållandena där metoden införs liknar de i studierna. Endovaskulär behandling måste utföras på kvalificerade neuroendovaskulära centra och påbörjas skyndsamt, senast 6 timmar efter strokeinsjuknandet. Behandlingen bör erbjudas till alla vitala patienter med svåra bortfallssymptom, relevant kärlocklusion påvisad med kärldröntgen och som saknar radiologiska tecken på utbredda skador. Huvuddelen av patienterna ska ha påbörjat behandling med IVT inom 4,5 timme från strokedebut.

Övriga utfallsmått

Symptomgivande intrakraniella blödningar

I samtliga fem studier rapporteras symptomgivande intrakraniella blödningar (eng. SICH) men de definieras på olika sätt, se tabell 10. Det går därför inte utifrån tillgänglig information att "likställa" eller re-standardisera definitionerna för SICH. SICH-data har därför använts så som de primärt definierades i respektive studie. För REVASCAT användes studiens sekundära definition, eftersom den primära definitionen (SICH enligt SITS-MOST) enbart inkluderar intracerebrala hematoma typ 2 (eng. PH2) och därmed exkluderar patienter med subaraknoidalblödningar (eng. SAH). Eftersom samtliga studier var randomiserade påverkas inte förhållandet mellan interventions- och kontrollgrupperna av att studierna använde olika definitioner. I tabell 10 listas studiernas SICH-definitioner, studiernas rapporterade SICH-frekvens och en prediktion av hur olika definitioner skulle ha kunnat påverka den rapporterade frekvensen. Något tydligt samband kunde inte spåras.

Tabell 10. Definitioner av symptomgivande intrakraniella blödningar (SICH)

Studie	SICH definition	Prediktion av definitionens påverkan på frekvens av SICH	Rapporterad frekvens av SICH (I+C)
MR CLEAN	Any intracranial haemorrhage plus ≥ 4 p higher NIHSS	Högre frekvens (förklaring: inkluderar alla typer av blödningar)	35/500 (7.0%)
EXTEND IA	Any SAH and/or PH2 plus ≥ 4 p higher NIHSS	Lägre frekvens (förklaring: inkluderar inte alla typer av blödningar)	2/70 (2.9%)
ESCAPE	Any intracranial haemorrhage plus ≥ 2 p higher NIHSS plus bleeding cause of worsening (determined at study site)	Högre frekvens (förklaring: kräver lägre grad av försämring för att definieras som symptomatisk)	10/311 (3.2%)
SWIFT PRIME	Any PH1, PH2, RIH, SAH or IVH plus ≥ 4 p higher NIHSS	Neutral påverkan (förklaring: inkluderar bara de typer av blödningar som kan vara associerad med försämring)	3/195 (1.5%)
REVASCAT	Any intracranial haemorrhage plus ≥ 4 p higher NIHSS	Högre frekvens (förklaring: inkluderar alla typer av blödningar)	7/206 (3.4%)

NIHSS; National Institute of Health Stroke Scale, I; interventionsgrupp, C; kontrollgrupp, SAH; subarachnoid haemorrhage, PH2; parenchymal haemorrhage type 2, PH1; parenchymal haemorrhage type 1, RIH; remote intracranial hemorrhage (parenkymatös blödning i annat cerebralt område än förväntad cerebral infarkt), IVH; intraventricular hemorrhage

I metaanalysen av SICH (tabell 11) används risk differens (RD) med 95% konfidensintervall. Sammanlagt 29 av 633 patienter (4,6%) i interventionsgruppen hade SICH jämfört med 28 av 649 patienter (4,3%) i kontrollgruppen (RD -0.00 [95% CI; -0.03 till 0.03]).

Tabell 11. Symptomgivande intrakraniella blödningar SICH

Study or Subgroup	Thrombectomy		Standard care		Weight	Risk Difference	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	Risk Difference M-H, Random, 95% CI
MR CLEAN [Berkhemer 2014]	18	233	17	267	21.7%	0.01 [-0.03, 0.06]	
EXTEND-IA [Campbell 2015]	0	35	2	35	7.3%	-0.06 [-0.15, 0.03]	
ESCAPE [Goyal 2015]	6	164	4	147	26.0%	0.01 [-0.03, 0.05]	
SWIFT PRIME [Saver 2015]	0	98	3	97	25.7%	-0.03 [-0.07, 0.01]	
REVASCAT [Jovin 2015]	5	103	2	103	19.3%	0.03 [-0.02, 0.08]	
Total (95% CI)		633		649	100.0%	-0.00 [-0.03, 0.03]	
Total events	29		28				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 6.03, df = 4 (P = 0.20); I ² = 34%							
Test for overall effect: Z = 0.08 (P = 0.94)							

Analysen visar att endovaskulär behandling med stent retrievers som tillägg till standardbehandling vid stroke orsakad av central kärlocklusion inte ändrar risken för symptomgivande intrakraniell blödning jämfört med standardbehandling. Effekten av intrakraniell blödning har inte GRADE-bedömts separat då ogynnsamma händelser bidrar till resultaten för oberoende och mortalitet.

Övriga hjärnblödningar

I samtliga fem studier bedömdes de radiologiska bilderna av personer som inte kände till vilken behandlingsgrupp patienterna tillhörde. Data sammanställdes för alla rapporterade blödningar av typen intracerebrala hematoma (PH), intracerebrala hematoma typ 2 (PH2) och subaraknoidalblödningar (SAH), oberoende av om de varit symptomgivande enligt studiernas definition eller ej. Tabell 12 sammanfattar resultaten.

MR CLEAN studien rapporterade enbart symptomgivande intrakraniella blödningar (SICH) och kunde därför inte inkluderas i analysen av övriga hjärnblödningar. EXTEND IA studien skilde inte på intracerebrala hematoma typ 1 och typ 2, varför enbart antalet intracerebrala hematoma kunde inkluderas i vår analys (tabell 12).

Vid beräkning av risk differens påvisades ingen statistiskt säkerställd skillnad i förekomst av intracerebrala hematoma i interventions- jämfört med i kontrollgruppen (tabell 12).

Subaraknoidalblödningar förekom oftare i interventionsgruppen (4,5%) än i kontrollgruppen (1,3%), risk differens (RD) 0.02 (95% CI; 0.00 till 0.05, p=0.05).

Tabell 12. Intracerebrala hematoma,(PH), intracerebrala hematoma typ 2 (PH2) samt subaraknoidalblödningar (SAH).

	MR CLEAN		EXTEND IA		ESCAPE		SWIFT PRIME		REVASCAT		Sum		RD
	(I)	(C)	(I)	(C)	(I)	(C)	(I)	(C)	(I)	(C)	(I)	(C)	(95% CI)
PH	n/a	n/a	4/35 11%	3/35 8.6%	9/164 5.5%	6/147 4.1%	5/98 5.1%	7/97 7.2%	6/103 5.8%	6/103 5.8%	24/400 6.0%	22/382 5.8%	0.00 [-0.03-0.04]
PH2	n/a	n/a	n/a	n/a	4/164 2.4%	3/147 2.0%	1/98 1.0%	4/97 4.1%	3/103 2.9%	2/103 1.9%	8/365 2.2%	9/347 2.6%	-0.00 [-0.03-0.02]
SAH	n/a	n/a	0/35 0%	0/35 0%	5/164 3.0%	2/147 1.3%	4/98 4.1%	1/97 1.0%	9/103 8.7%	2/103 1.9%	18/400 4.5%	5/382 1.3%	0.02 [0.00-0.05]

(I); Intervention, (C); Control, RD; Risk difference, PH; Parenchymal hemorrhage, PH2; Parenchymal hemorrhage type 2, SAH;. All subarachnoid hemorrhage, including symptomatic and non-symptomatic hemorrhages, n/a; Not applicable

Allvarliga ogynnsamma händelser och komplikationer

Allvarliga ogynnsamma händelser [eng. Serious Adverse Events (SAE)] rapporterades som totalt antal patienter med en eller flera SAE, i MR CLEAN, EXTEND-IA och SWIFT PRIME studierna, och som totalt antal händelser (där enskild patient kan ha mer än en händelse) i ESCAPE och REVASCAT studierna. Antalet allvarliga ogynnsamma händelser, patienter eller händelser, var 277/634 (43,7%) i interventionsgruppen och 270/652 (41,4%) i kontrollgruppen, en icke statistiskt signifikant skillnad (OR 1.09; 95% CI; 0,88-1,37).

Nya ischemiska stroke inom ett annat kärlområde rapporteras endast i MR CLEAN studien. Antalet var 13/233 (5.6%) i interventionsgruppen och 1/233 (0.4%) i kontrollgruppen OR 15,7 (95% CI; 2,04-121,1). Information saknas om händelser efter 90 dagar och om tidsrelation till interventionen.

Hemikraniectomi som åtgärd rapporteras i alla studier utom SWIFT PRIME och var 19/536 (3.5%) i interventionsgruppen och 21/555 (3.8%) i kontrollgruppen.

Övriga komplikationer: Andra rapporterade interventionsrelaterade komplikationer var sällsynta: kärldissektion 9/501 fall (1,8%; data från 3 studier), kärlperforation 9/536 fall (1.7%; 4 studier), embolisering som ej orsakade stroke 7/138 fall (7,3%; 3 studier), blödning på punktionsstället 27/303 fall (8,9%; 3 studier), kärbspasm 5/201 fall (2,5%; 2 studier), icke-allvarlig subaraknoidalblödning 2/263 fall (0,8%; 2 studier); kranialnervspares, intraventrikulär blödning, subaraknoidalt kontrastläckage, och pseudoaneurysm på insticksstället hos vardera 1 patient i endast 1 av studierna.

Det totala antal rapporterade komplikationer, patienter eller händelser, relaterade till interventionen var till 53/531 (10,0%; data från 4 studier).

Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer

1. Consensus statement on mechanical thrombectomy

ESO-Karolinska Stroke Update 2014, in collaboration with European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) and European Society of Neuroradiology (ESNR). (18).

In summary, there is very good evidence for early thrombectomy with stent retrievers. There is good evidence to favour stent retrievers over the MERCI™ device. At this moment only limited data on other types of recanalization devices such as the Penumbra™ system are available. Given the variable success rates and clinical outcomes with different recanalisation devices in randomized trials, generalizability of all transvascular approaches cannot be assumed.

2. American Heart Association och American Stroke Association (AHA/ASA) 2015 (19)

2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals.

Major recommendations:

Endovascular Interventions

- Patients eligible for intravenous r-tPA should receive intravenous r-tPA even if endovascular treatments are being considered (Class I; Level of Evidence A). (Unchanged from the 2013 guideline)
- Patients should receive endovascular therapy with a stent retriever if they meet all the following criteria (Class I; Level of Evidence A). New recommendation:
 - a) prestroke mRS score 0 to 1,
 - b) acute ischemic stroke receiving intravenous r-tPA within 4.5 hours of onset according to guidelines from professional medical societies,
 - c) causative occlusion of the internal carotid artery or proximal MCA (M1),
 - d) age ≥ 18 years,
 - e) NIHSS score of ≥ 6 ,
 - f) ASPECTS of ≥ 6 , and
 - g) treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset

Imaging

- Emergency imaging of the brain is recommended before initiating any specific treatment for acute stroke (Class I; Level of Evidence A). In most instances, non-enhanced CT will provide the necessary information to make decisions about emergency management. (Unchanged from the 2013 guideline)
- If endovascular therapy is contemplated, a non-invasive intracranial vascular study is strongly recommended during the initial imaging evaluation of the acute stroke patient but should not delay intravenous r-tPA if indicated. For patients who qualify for intravenous r-tPA according to guidelines from professional medical societies, initiating intravenous r-tPA before non-invasive vascular imaging is recommended for patients who have not had non-invasive vascular imaging as part of their initial imaging assessment for stroke. Non-invasive intracranial vascular imaging should then be obtained as quickly as possible (Class I; Level of Evidence A). (New recommendation)

Systems of Stroke Care

- Patients should be transported rapidly to the closest available certified primary stroke center or comprehensive stroke center or, if no such centers exist, the most appropriate institution that provides emergency stroke care as described in the 2013 guidelines. (Class I; Level of Evidence A). In some instances, this may involve air medical transport and hospital bypass. (Unchanged from the 2013 guideline)
- Regional systems of stroke care should be developed. These should consist of consisting of:
 - a) Healthcare facilities that provide initial emergency care including administration of intravenous r-tPA, including primary stroke centers, comprehensive stroke centers, and other facilities.
 - b) Centers capable of performing endovascular stroke treatment with comprehensive periprocedural care, including comprehensive stroke centers and other healthcare facilities, to which rapid transport can be arranged when appropriate (Class I; Level of Evidence A). (Revised from the 2013 guideline)

3. Canadian Stroke Best Practice Recommendations

Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015 (20)

Endovascular therapy (Section 4:3)

- i. Endovascular therapy should be offered within a coordinated system of care including agreements with EMS; access to rapid neurovascular (brain and vascular) imaging; coordination between the ED, the stroke team and radiology; local expertise in neurointervention; and access to a stroke unit for ongoing management [Evidence Level A].
- ii. Endovascular therapy is indicated in patients based upon imaging selection with noncontrast CT head and CTA (including extracranial and intracranial arteries) [Evidence Level A]. See Appendix S4 for Inclusion Criteria for endovascular therapy.
- iii. Eligible patients who can be treated within six-hours (i.e. whose groin can be punctured within six-hours of symptom onset) should receive endovascular therapy [Evidence Level A]. Refer to Appendix S4 for Inclusion Criteria for endovascular therapy.
 - a. Select patients with disabling stroke presenting between 6 and 12 h of stroke symptom onset, including those with stroke symptoms upon awakening, who meet clinical and imaging criteria, may be considered for endovascular therapy [Evidence Level B], in accordance with local protocols.
 - b. Time from CT (first slice of the non-contrast CT) to groin puncture should be as fast as possible, ideally less than 60 min [Evidence Level C].
- iv. Endovascular therapy is indicated in patients who have received intravenous tPA and those who are not eligible for intravenous tPA [Evidence Level A]. Patients eligible for intravenous tPA as well as endovascular therapy should also be treated with intravenous tPA, which can be initiated while simultaneously preparing the angiography suite for endovascular therapy [Evidence Level A].
- v. Device selection: Retrievable stents are recommended as the first-choice endovascular device [Evidence Level A].
 - a. Other interventional devices (e.g. thrombus aspiration devices) may be used based on local protocols and expertise [Evidence Level C].
- vi. Endovascular procedures should not be performed using elective general anesthesia and intubation in most patients. General anesthesia and intubation should only be used if medically indicated (e.g. for airway compromise, respiratory distress, depressed level of consciousness, severe agitation, or any other indication determined by the treating physician), and in such cases, excessive and prolonged hypotension should be avoided [Evidence Level B].

Clinical considerations for acute ischemic stroke therapies

- Intravenous tPA is considered the standard of care and is currently the only approved thrombolytic agent for acute ischemic stroke treatment. There are other drugs being investigated; however, at this time they are not approved for use in stroke patients. • The 2012 IST3 trial (19) suggests that in some patients, it is safe to administer intravenous tPA up to six-hours from time last known well. At this time, the evidence is not strong enough to extend recommended treatment times for tPA beyond 4-5 h for intravenous therapy.
- tPA administration for patients on direct oral anticoagulants (DOACs): until such time when there is a commercially available and validated assessment tool for DOAC levels, and until such time as it is reliably known what these levels mean clinically, tPA should not routinely be administered to patients on DOACs presenting with acute ischemic stroke. Endovascular therapy may be considered in such patients.
- Large artery occlusions in the posterior circulation (e.g. basilar artery occlusion) may be considered for endovascular therapy based on the clinical judgment of a treating physician with stroke or neurointerventional expertise. It should be noted that these patients were excluded from recent trials of endovascular therapy.

4. European Stroke Organization

In press

5. Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Strokevård
Uppdatering inkluderande trombektomi förväntas under 2016.

Etiska risker

Finns risker med projektet som påverkar:

- | | | |
|--|---|--|
| – principen om "att göra gott"? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| – principen om "att inte skada"? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| – principen om "rättvisa"? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| – patientens människovärde eller autonomi? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| – patientens fysiska, personliga eller moraliska integritet? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| – undanträngningseffekter för andra patienter eller grupper? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| – resurstillgång som kräver nya prioriteringar? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |

Etiska överväganden

Ur en nyttoaspekt finns utifrån de fem studierna god evidens för trombektomi som tillägg till standardbehandling vid akut ischemisk stroke orsakad av kärlockklusion, jämfört med enbart standardbehandling. Behandlingen syftar till att begränsa skada och minska risken för svår funktionsnedsättning och död. Behandlingen gör att fler (190 per 1000 behandlade) individer lever ett självständigt liv vid tre månader efter behandlingen, en behandlingseffekt som saknar motstycke inom behandling av akut stroke. För den enskilda individen är vinsten med att kunna leva funktionsmässigt självständigt hög, och på gruppnivå kan stora insatser från kommun och sjukvård komma att besparas. En allvarlig stroke påverkar utöver individ och samhälle också anhöriga, som i många fall är hårt belastade. Även de anhöriga drar stor nytta av att individer med stroke kan leva självständigt.

Sjukdomens svårighetsgrad bedöms som mycket allvarlig med en hög risk för svår funktionsnedsättning och död. Ur ett etiskt perspektiv kan man därför motivera att de fem studierna genomförts för att få ett säkert evidensläge. Behandlingen har varit i full gång på många centra, trots avsaknad av säker evidens. Den bakomliggande forskningen bedöms ha bedrivits på ett acceptabelt sätt.

Det finns utifrån de fem studierna inget säkert vetenskapligt underlag för att risken för död skiljer sig mellan den nya och den vedertagna behandlingen, och heller inte för att risken för allvarliga komplikationer är ökad jämfört med standardbehandling. Säkerhetsaspekterna för behandlingen bör framöver undersökas ytterligare.

Implementering måste ske med hänsyn till att alla medborgare som insjuknar i stroke oavsett var de är bosatta skall få ta del av behandlingen. Idag finns en begränsad tillgång till behandlingen vilket ur ett rättviseperspektiv är ojämnt. Då behandlingen ska påbörjas inom 6 timmar från symtomdebut kan individer som befinner sig geografiskt långt från ett endovaskulärt center i några fall inte få del av behandlingen. Planer finns för att i framtiden att förbättra hospitala och prehospitala flöden i syfte att kunna erbjuda alla en jämlik vård. Idag finns även en begränsning i bemanning av de endovaskulära centra där man vissa tider på dygnet inte kan erbjuda trombektomi. Patienter som insjuknar under de tidsintervallen kan därför inte behandlas. Planer på att öka bemanningen och tillgängligheten till behandlingen över dygnet finns.

I studierna har patienter oberoende av kön eller ålder ingått för analys, varför det inte finns någon risk för diskriminering inbyggt i studiernas design. Resultaten visar att det inte finns någon skillnad i effekt mellan män och kvinnor. Andelen äldre patienter (>80 år) är lägre än andelen yngre, men resultaten talar inte för att patienter över en viss ålder ska exkluderas från möjlighet till endovaskulär behandling, under förutsättning att patienterna uppvisar hög funktionsnivå innan strokeinsjuknandet. Idag finns ingen åldersrestriktion för trombektomi, men det sker en prioritering av vilka patienter som erbjuds behandling. Den prioriteringen görs av en stromedicinsk specialist i samråd med interventionist utifrån sjukdomens svårighetsgrad, tidsperspektivet, det allmänna hälsotillståndet och förväntade risker vid ingreppet och får ses som en nytta/riskprofil för den enskilda individen. Behandlingen genomförs bara om den förväntade nyttan överstiger risken. Det är etiskt försvarbart att prioritera utifrån behovs- och nytta/riskprinciper.

Människovärde/autonomi berörs i hög grad då stroke har stor inverkan på autonomi. Patienter med svåra stroke, kan i många fall betraktas som beslutsförmögna, och har därmed svårt att fatta ett grundat ställningstagande utifrån behandlingens förväntade nytta och risk. Som vid många andra akuta sjukdomar som kan påverka medvetandet och kräver en akut åtgärd är det ett etiskt dilemma. Speciellt svårt är det om inga anhöriga finns tillgängliga. Då mortaliteten inte

tycks påverkas kan man inte argumentera utifrån vitalindikation. Man kan argumentera för att patienter som inte kan fatta ett grundat ställningstagande inte ska undanhållas en behandling som förväntas ge dem stor nytta, och där riskerna inte förväntas vara större än vid alternativet att avstå behandlingen.

En undanträngningseffekt kan riskeras i den mån finansiering inte skulle vara möjlig utan att annan verksamhet reduceras. Dock bedöms risken som liten eftersom behandlingen ges som tillägg till den basbehandling som strokepatienter får idag.

Resurstillgång/nya prioriteringar kommer att behövas för att finansiera implementering.

Organisation

Tidsaspekter

Inom gruppen för interventionell neuroradiologi (INR) finns på SUS två specialister med lång erfarenhet, samt två yngre kollegor under upplärning. En INR beredskaps-/jourlinje, tillgänglig 24/7 är i praktiken möjlig först vid tillgång till minst tre självgående specialister, tidigast hösten 2015. Långsiktigt upprätthållande av jourlinjen kräver fem specialister för att på ett optimalt sätt kunna möta en förväntad ökad efterfrågan.

Interventionell neuroradiologi har, förutom trombektomi vid stroke, även verksamhet kopplad till andra kliniker, företrädesvis neurokirurgiska kliniken, med endovaskulär behandling av aneurysm och andra vaskulära malformationer, såväl akut som elektivt. Antalet behandlingar inom sistnämnda kategorier har genom åren varit tämligen konstant.

Personal

Neurologi, SUS Lund

Ett ökat antal endovaskulära behandlingar innebär en ökad arbetsbelastning på SIB-funktionen kontors- och jourtid. Kontorstid behövs förstärkt läkarbemanning för att täcka den frånvaro från avd 25 som ett utökat SIB åtagande innebär. Under jourtid innebär ett utökat SIB åtagande behov av ändrad jourorganisation med bibehållen primärjourlinje som buffert för perioder av extrem belastning med flera samtidiga ärenden. Antalet sjuksköterskor och vårdpersonal behöver anpassas till ett utökat antal vårdtillfällen/-platser på avd 25.

Sektion neuroradiologi, BFC Lund

Fler kvalificerade neuroradiologiska bedömningar av DT och DT-angiografier dagtid och jourtid belastar i första hand INR-beredskapen och i andra hand neuroradiologisk bakjour. Som ovan beskrivits behövs fem interventionella neuroradiologer i jourlinjen för trombektomi och en anpassad förstärkning av sjuksköterskor och undersköterskor för verksamheten. Sistnämnda grupp arbetar i lag om två personer, och ytterligare två lag, totalt fyra personer, är önskvärt. Då utbildning tar lång tid i anspråk och ett flertal pensionsavgångar är förestående, bör en fortlöpande upplärning ske.

NIVA, SUS Lund

Ett utökat antal platser för postinterventionell vård framför allt intermediärvårdsplatser kan förutses och därmed åtföljande personalbehov.

Sektion anestesi, SUS Lund

En ökning av antalet anestesiansatser dag och jourtid för läkare, anestesisköterskor och undersköterskor kan förutses.

Ambulansorganisation

Ambulansorganisationen har en nyckelfunktion vid implementering av trombektomi vid stroke eftersom tidsfaktorn är av avgörande betydelse för patientnyttan. En ökad belastning är förutsägbar med ett ökat antal transporter av strokepatienter från hela Region Skåne och S. sjukvårdsregionen för sekundär- och återtransporter till och från SUS Lund. En särskild utredning av hur logistiken optimalt bör organiseras och därav följande resursbehov kommer att göras inom regionkontoret.

Lokaler

Antalet vårdplatser på SUS avdelning 25 med stroke-OBS kapacitet behöver bli fler för att kunna ta hand om ett ökat antal patienter som får behandling med trombektomi.

Utöver dessa kommer fler patienter med komplicerad/svår stroke att transporteras till SUS Lund för ställningstagande till behandling. Väl där kommer inte alla att uppfylla kriterierna för trombektomi. För denna grupp behövs stroke-obs platser finnas för 1-2 dygns stabiliserande vård inför återtransport till hemortssjukhuset.

De nuvarande fysiska lokalerna på SUS bedöms som tillräckliga för en volymökning till och med implementering 2016.

Behovet av vårdplatser på vanlig strokeenhet förväntas inte bli påverkat. Behandlingen av patienter från SUS eget upptagningsområde förväntas bli jämförbar med nuläget och i de fall där behandlingen ger kraftig effekt minskar vårdtiden för patienten på strokeenhet. Man kan däremot föreställa sig ett ökat behov av polikliniserad vård med så kallad "early assisted

discharge” då fler patienter med måttliga hjärnskador kommer att kunna återvända till eget boende.

Utrustning

Nuvarande angiografiutrustning på SUS Lund bedöms tillräcklig vid en ökning upp till ca 150 trombektomier per år. Över denna nivå måste uppdatering och ombyggnation ske med utbyte av befintligt mono-plan system till ett bi-plan. Två moderna, välutrustade angiografilab av detta slag bör kunna klara trombektomi för 250 - 300 patienter per år, utöver annan ordinarie verksamhet.

En mobil lösning för granskning av akuta röntgenundersökningar behöver implementeras så snart kraven för IT-säkerhet uppfyllts. En sådan gör det möjligt för ansvarig interventionist att utan dröjsmål och oberoende av geografisk placering granska akuta röntgenundersökningar som görs på patienter inför beslut om endovaskulär trombektomi. Tiden för beslutsfattande kan då avsevärt förkortas vilket kan få avgörande betydelse för resultatet - särskilt för dem som primärt omhändertas på akutmottagningar utanför SUS.

Inför 2017/18 behöver verksamhetsutfallet utvärderas och nya prognoser utarbetas över behovet av personal, lokaler och utrustning.

Exklusivitet

Skånes universitetssjukhus, Karolinska sjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset, Linköping och Uppsala är de centra som till *dags dato* utfört trombektomi med endovaskulär teknik vid ischemisk stroke. Behandlingen är en högspecialiserad verksamhet som förutsätter samverkan från flera enheter på regionsjukhus. För att uppnå erforderlig volym och därav följande kompetens för metoden måste utförandet koncentreras till få centra i landet.

Som tumregel nämns i internationell litteratur (21) att strokecentra som tar emot 1000 akuta patienter med ischemisk stroke per år och besitter neurokirurgisk kompetens är lämpliga utförare. Dessa remissinstanser med upptagningsområden ≥ 1 miljon invånare och som har interventionell kompetens för ICH, SAH, aneurysmbehandling, dekomprimerande kirurgi och andra NIVA-krävande åtgärder förväntas kunna upprätthålla hög kvalitet för trombektomi vid stroke. I internationell litteratur nämns ett upptagningsområde på 1-2 miljoner invånare som optimalt för att säkerställa tillräcklig volym.

Målsättning vid breddinförande av trombektomi vid ischemisk stroke i Region Skåne är att alla patienter i S. sjukvårdsregionen som uppfyller behandlingskriterierna skall kunna erbjudas metoden vid SUS Lund. För att detta skall kunna bli verklighet behövs tydliga beslut om nivåstruktur och centralisering av delar av strokevården.

Interaktion med andra verksamheter

Breddinförande av metoden är beroende av en effektiv samverkan mellan fler verksamhetsområden och geografiska lokalteter. Detta förutsätter uppbyggnad av Regional Stroke Jour som arbetar med telemedicinsk utrustning, i vilken strokeexperter från Regions Skånes strokenätverk ingår.

Berörda verksamheter

- Neurologi SUS
 - SIB (Stroke Interventions Beredskap); En specialiserad klinisk koordinator. Ansvarar för selektion av patienter, koordination, beslutstöd under endovaskulär behandling samt eftervård. Berör alla strokeexperter vid sektionen för neurologi i Lund och Malmö
 - Stroke-OBS vid avd 25, SUS Lund. För eftervård
- Ambulansorganisationen i Region Skåne. För sekundär- och återtransport
- Neuroradiologisk bakjour, vid BFC, SUS, Lund. För radiologisk granskning
- Interventionell neuroradiologi vid BFC, SUS, Lund. För radiologisk selektion och endovaskulär behandling
- Anestesi SUS Lund. För sedering alternativt generell anestesi under ingrepp, samt anesthesiologisk hjälp under eftervård på NIVA alt post-op på IVA.
- Neurokirurgi SUS Lund. För 1 dygns vård på NIVA, samt beredskap för exempelvis utrymning av blödningar, inläggning av tryckmätare etc.

- Alla akutmottagningar i Södra sjukvårdsregionen. För primärt omhändertagande och identifiering av strokepatienter med indikation för trombektomi.
- Alla akuta röntgenenheter i Södra sjukvårdsregionen med tillgång till DT och DT angiografi; utökat antal DT angiografier samt utökad primär radiologisk granskning

Uppdrag och prioritering

Implementering av trombektomi vid ischemisk stroke kräver ett utökat uppdrag från Region Skåne och ett fördjupat samarbete mellan sjukvårdens huvudmän i S. sjukvårdsregionen. Trombektomi vid ischemisk stroke kan bara bedrivas optimalt och med hög kvalitet som ett multidisciplinärt samarbete och utförs på regionsjukhuset. Ett övergripande prioriteringsbeslut om nivåstrukturering, logistik och resurser ses som nödvändigt för att metoden brett skall kunna komma patienterna tillgodo under 2016.

Ekonomi

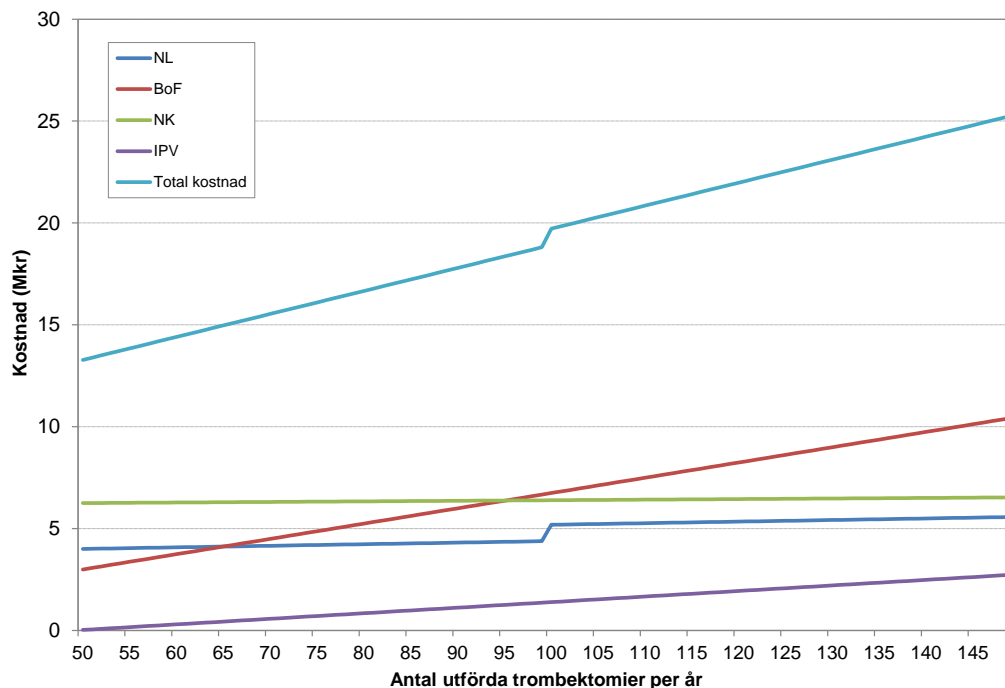
Aktuell ekonomi

På SUS Lund behandlas årligen ca 50 strokefall från hela S. sjukvårdsregionen med trombektomi. Utöver dessa remitteras cirka 15 patienter till Köpenhamn pga bristande kapacitet under jourtid. Ungefär 20% av patienterna genererar intäkter från andra landsting. Inkomst per patient enligt DRG var för utomlänspatient 2014 ca 300 TKR. Kostnaden per patient som remitterades till Köpenhamn var ca 250 TKR. Den nuvarande verksamhetsvolymen finansieras inom ordinarie budgetram av de i behandlingsteamet ingående verksamheterna VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin (NL), VO Bild och funktion (BoF), VO Neurokirurgi (NK) och VO intensivvård och perioperativ vård, samtliga vid SUS, Lund.

Förväntad ekonomi

En utökning av trombektomiverksamheten från 50 till 150 behandlingar per år förväntas öka kostnaderna för de ingående enheterna från cirka 13 till 25 Mkr, vilket sammanfattas i figur 3. Inkrementella kostnadsökningar uppstår i vissa verksamheter som en följd av nyanställningar av personal.

Figur 3: Total kostnad och kostnad per verksamhetsområde



En detaljerad beskrivning av resursbehov och kostnader per verksamhet vid utökning av trombektomiverksamheten framgår av appendix 4.

Ekonomiskt utrymme

Omfördelning av budget inom eller mellan verksamheterna kan inte täcka konsekvenserna av en utökad behandlingsvolym varför nytt ekonomiskt utrymme behöver tillföras. Implementering av trombektomi vid stroke i Region Skåne och i hela S. sjukvårdsregionen kommer att innebära ett ökat inflöde av patienter till SUS från andra upptagningsområden med åtföljande vårdtider på 2-3 dygn för ett standardfall.

I dagsläget saknar SUS strokeplatser pga personalbrist vilket lett till att SUS inte klarar kvalitetsmålet att 80% av akuta strokepatienter skall vårdas första dygnet på strokeenhet (22). För patienter från SUS eget upptagningsområde kan en förkortad total vårdtid förväntas för de fall som svarar framgångsrikt på trombektomi. Majoriteten av strokepatienter är emellertid inte aktuella för den nya behandlingen då de antingen kommer för sent (> 6 timmar) eller har en ocklusion i ett kärl längre ut i kärlträdet. De senare har i många fall en något lindrigare stroke än de med central kärlocklusion men behöver likväl vård på strokeenhet. Konklusionen är att det inte kommer att finnas ett minskat behov av strokeenhetsplatser på SUS.

Hälsoekonomi

En modell för bedömningen av kostnadseffektiviteten för trombektomi med stent retriever som tillägg till standardbehandling vid AIS har tagits fram vid, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö. Preliminära resultat från simuleringar baserade på populationsdata från Riksstroke visar att trombektomi som tillägg till trombolysbehandling är kostnadsbesparande i ett samhällsperspektiv. Med ett snävt sjukhusperspektiv som endast beaktar kostnader för sjukhusbaserad vård bedöms trombektomi som tillägg till trombolys ha en måttlig kostnad per vunnen QALY på under 150 000 kronor per vunnen QALY. Modellanalyser visar att det i ett samhällsekonomiskt perspektiv är viktigt att belysa konsekvenser för resursbehovet i kommunal omsorg. De effektskillnader mätt som grad av oberoende (mRS), påverkar i viss utsträckning resursanvändningen i den landstingsbaserade vården under akutskedet och i samband med eftervård. I ett längre perspektiv och ur ett samhällsekonomiskt perspektiv är det påverkan på förväntat resursbehov i kommunal omsorg som medför störst konsekvenser. (Se appendix 4). Slutresultaten från den hälsoekonomiska analysen kommer att publiceras som ett särskilt supplement till HTA-rapporten.

Kunskapsluckor

Identifierade kunskapsluckor

Resultaten från de 5 studierna baseras på patienter med följande karakteristika: svår akut ischemisk stroke (NIHSS median 17), påvisad ocklusion i terminala delen av a carotis interna eller M1 i >90 % av fallen, diagnostik med datortomografi (500 patienter) och avsaknad av utbredda tidiga tecken till svår hjärnskada (bedömt enligt ASPECTS score i >400 patienter, och penumbraavbildning i 140 patienter), initial behandling med intravenös trombolys inom 4.5 timmar i >90 % av fallen, och hög grad av rekanalisering med i huvudsak stentretreivers inom cirka 5 timmar efter insjuknandet.

1. Vilken nytta har patienter med lindrig till måttlig svår akut ischemisk stroke? Mindre än 5% av patienterna hade denna svårighetsgrad i studierna.
2. Vilken nytta har patienter med en mer distal ocklusion i en mindre hjärnartär (M2 ocklusion)? Räcker behandling med enbart intravenös trombolys för denna patientgrupp? Mindre än 8% av patienterna i studierna hade en M2 ocklusion.
3. Vilken nytta har trombektomi hos patienter med ocklusion av arteria basilaris? Patienter med denna lokalisering av kärlocklusion ingick ej i de 5 studierna.
4. Kan resultaten appliceras på andra typer av device än stentretreivers? En fortsatt teknisk utveckling av stentretreivers pågår, bland annat med syfte att ännu säkrare kunna ta ut hela blodproppen utan fragmentering och distal embolisering.
5. Har patienter med tidiga utbredda tecken till svår hjärnskada ändå nytta av trombektomi? Förekomst av utbredda tecken till hjärnskada var exklusionskriterium i fyra av de fem studierna; endast i MR CLEAN kunde sådana patienter inkluderas.
6. Hur lång tid efter insjuknandet kan trombektomibehandling vara effektiv? Generellt minskar effekten av reperfusion med ökad tid som gått efter insjuknandet, men kan även enskilda patienter som behandlas först 6 timmar eller mer ha nytta av åtgärden? Vilka kriterier och diagnostiska metoder skall användas för att välja ut sådana patienter?
7. Har patienter som behandlas direkt med trombektomi bättre effekt än initial intravenös trombolys följt av trombektomi?
8. Vilken effekt har behandling med enbart trombektomi hos patienter som har en kontraindikation för intravenös trombolys?
9. Vilka triagekriterier är lämpligast för patienter inom primära upptagningsområden för andra sjukhus som kan vara aktuella för trombektomi? Behandling med trombektomi är förbehållet högspecialiserade strokecentra (i MR CLEAN 1 centrum på cirka 1 miljon invånare). Många patienter blir därför aktuella att förflyttas i ambulans från annat sjukhus till plats där behandlingen kan utföras. Kriterier för triage behöver utvecklas ytterligare. Pågående triagestudier ledda från Lund för Södra Sjukvårdsregionen pågår, och ett FoU samarbete med Stockholms- och Västra Götalandsregionen är etablerat

FoU projekt

Ett forskningsprogram (PreHAST-Trombektomistudien) är initierat för utveckling av snabbspår för trombektomi. Den kommer att vara en delstudie i en större nationell triagestudie. Utvecklingen av snabbspår för trombektomi är avgörande för att en stor del av befolkningen ska kunna få del av behandlingen och har som mål att fler patienter skall överleva och kunna leva ett självständigt liv efter stroke.

Appendix 1

Litteraturprocess

Sökstrategier

1. PubMed

Date: 2015-04-29

Search	Query	Results
#1	Stroke[Mesh]	89632
#2	"Intracranial Embolism and Thrombosis"[Mesh]	18692
#3	#1 OR Stroke*[Title/Abstract] OR Apoplexy{Title/Abstract] OR CVA*[Title/Abstract] OR Cerebrovascular Accident[Title/Abstract] OR Vascular Accident[Title/Abstract] OR #2	212176
#4	Thrombectomy[Mesh]	3757
#5	Thrombectom*[Title/Abstract]	6691
#6	#4 OR #5	6897
#7	Mechanical[Title/Abstract] AND Thrombectomy[Title/Abstract]	1232
#8	Mechanical[Title/Abstract] AND Neurothrombectomy[Title/Abstract]	6
#9	Endovascular[Title/Abstract] AND Therapy[Title/Abstract]	5451
#10	Endovascular[Title/Abstract] AND Recanalization[Title/Abstract]	1377
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	7230
#12	#6 OR #11	12701
#13	Stents[Mesh]	55653
#14	#13 OR Stent retrievers[Title/Abstract] OR stent-like devices[Title/Abstract] OR clot retrieval[Title/Abstract] OR stent retriever[title/Abstract] OR solitaire[Title/Abstract] OR Trevo[Title/Abstract] OR revive[Title/Abstract] OR stent*[Title/Abstract]	55893
#15	#12 AND #14	4113
#16	#15 AND ("2014/01/01"[Pdat]:"2015/12/31"[Pdat])	417

2. Embase (Ovid)

Date: 2015-04-29

Search	Query	Result
#1	Cerebrovascular accident/exp	102799
#2	Stroke*:ti,ab OR Apoplexy:ti,ab OR CVA*:ti,ab OR 'Cerebrovascular accident':ti,ab or 'Vascular accident':ti,ab	250135
#3	#1 AND #2	278892
#4	Thrombectomy/exp or Thrombectom*:ti,ab	13433
#5	Endovascular:ti,ab	41978
#6	Therapy:ti,ab OR recanalization:ti,ab	1803347
#7	Mechanical:ti,ab	261984
#8	Thrombectomy:ti,ab OR neurothrombectomy:ti,ab	7560
#9	#5 AND #6	9964
#10	#7 AND #8	1947
#11	#9 OR #10	11424
#12	#4 OR #11	22287
#13	'Stent retrievers':ti,ab OR 'stent-like devices':ti,ab OR 'clot retrieval':ti,ab OR 'stent retirever':ti,ab	432
#14	Solitaire:ti,ab OR Trevo:ti,ab OR Revive:ti,ab	1515
#15	Stent/exp	112104
#16	Stent*:ti,ab	107145
#17	#14 AND #16	386
#18	#13 OR #17 OR #15	112295
#19	#3 AND #12 AND #18	1456
#20	#19 AND (2014:py OR 2015:py)	312

3. CRD (Centre for Reviews and Dissemination)

Date: 2015-03-06

Search	Query	Result
#1	MeSH DESCRIPTOR stroke EXPLODE ALL TREES	1246

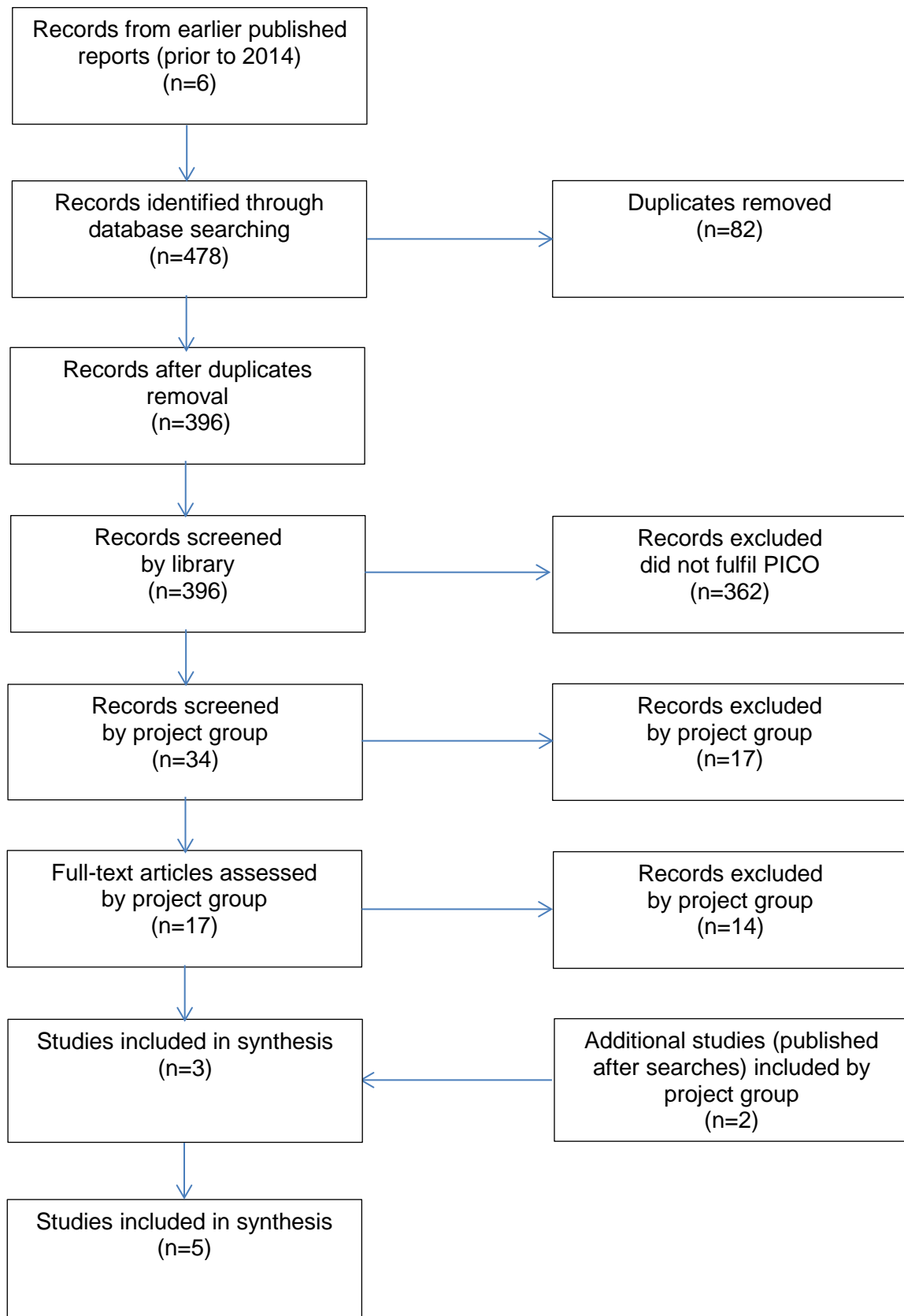
#2	(Stroke* or Apoplexy or CVA* or "cerebrovascular accident" or "vascular accident")	3026
#3	#1 OR #2	3046
#4	MeSH DESCRIPTOR thrombectomy EXPLODE ALL TREES	40
#5	(thrombectom*)	61
#6	#4 OR #5	62
#7	#3 AND #6	23
#8	("stent retrievers" or "stent-like devices" or "clot retrieval" or Solitaire or Trevo or Revive stent*)	6
#9	MeSH DESCRIPTOR stents EXPLODE ALL TREES	990
#10	#8 OR #9	995
#11	#7 AND #10	7
#12	(#7 and #10) FROM 2014 TO 2015	1

4. Cochrane Library

Date: 2015-04-01

Search	Query	Result
#1	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	5543
#2	stroke* or apoplexy or CVA* or "cerebrovascular accident" or "vascular accident"	39390
#3	#1 OR #2	39603
#4	MeSH descriptor: [Thrombectomy] explode all trees	141
#5	thrombectom* or (endovascular and (therapy or recanalization)) or (mechanical and (thrombectomy or neurothrombectomy)):ti,ab,kw	1296
#6	#4 OR #5	1302
#7	#3 AND #6	391
#8	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	3687
#9	"stent retrivers" or "stent-like devices" or "clot retrieval" or((Solitaire or Trevo or Revive) and stent*):ti,ab,kw	26
#10	#8 OR #9	3711
#11	#7 AND #10	76
#12	Publication Year from 2014 to 2015	11

Urvalsprocess



Inkluderade studier

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England journal of medicine* 2015;372(1):11-20.
Supplementary material:
<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1411587&viewType=Popup&viewClass=Suppl>
2. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England journal of medicine* 2015;372(11):1009-18.
Supplementary material:
<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1414792&viewType=Popup&viewClass=Suppl>
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England journal of medicine* 2015;372(11):1019-30.
Supplementary material:
<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1414905&viewType=Popup&viewClass=Suppl>
4. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA Alone in stroke. *New England journal of medicine* 2015;372(24):2285-95.
Supplementary material:
<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1415061&viewType=Popup&viewClass=Suppl>
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England journal of medicine* 2015;372(24):2296-2306.
Supplementary material:
<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1415061&viewType=Popup&viewClass=Suppl>

Exkluderade studier	
Author, year	Motivation for exclusion
Birns J et al., 2014	Poster abstract from conference. Not peer reviewed
Broderick JP et al., 2013	Not relevant. Intervention not relevant (only 2% treated with stent retrievers in endovascular group)
Castonguay AC et al., 2014	Not relevant. Control group not relevant (patients older than 80 years)
Ciccione A et al., 2013	Not relevant. Population not relevant (no defined vessel occlusion). Intervention not relevant (only 12% treated with stent retrievers in endovascular group)
Gascou G et al., 2014	Not relevant. No control group
Gratz PP et al., 2014	Not relevant. Control group not relevant (pat who not met standard criteria for endovascular treatment)
Humphries W et al., 2015	Not relevant. No control group
Kidwell CS et al., 2013	Not relevant. Intervention not relevant (stent retrievers not used)
Leker RR et al., 2012	Low quality. Retrospective study. Important baseline imbalance between groups (age, stroke severity).
Nguyen TN et al., 2014	Not relevant. Control group not relevant (patients treated without ballon guide catheter)
Nogueira RG et al., 2012	Not relevant. Control group not relevant (patients treated with Merci retriever)
Ribo M et al., 2014	Not relevant. Control group not relevant (patients treated with intra-arterial thrombolysis or Merci retriever)
Saver JL et al., 2012	Not relevant. Control group not relevant (patients treated with Merci retriever)
Song D et al., 2014	Not relevant. Control group not relevant (patients treated with intra-arterial fibrinolysis)

Pågående studier

ClinicalTrials.gov 2015-06-02

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=thrombectomy+acute+ischemic+stroke&no_unk=Y&pg=1

Title	Recruitment	Study Results	Conditions	Interventions	URL
Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation	Recruiting	No Results Available	Acute Ischaemic Stroke	Device: Mechanical thrombectomy Drug: Intravenous rtPA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745692
Evaluation of the ReVive SE Device for Intra-Arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke	Recruiting	No Results Available	Stroke		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169492
Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke Trial	Recruiting	No Results Available	Acute Ischemic Stroke	Device: Interventional treatment with Solitaire Other: Standard Medical Management	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350283
Trevo and Medical Management Versus Medical Management Alone in Wake Up and Late Presenting Strokes	Recruiting	No Results Available	Ischemic Stroke	Device: Trevo Thrombectomy Procedure Other: Medical Management	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142283
RECO Flow Restoration Device Versus Intravenous t-PA for Stroke Within 4.5h of Symptom Onset	Recruiting	No Results Available	Ischemic Stroke	Device: RECO flow restoration device Drug: t-PA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983644
A Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Safety and Effectiveness of the Separator 3D as a Component of the Penumbra System in the Revascularization of Large Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke	Recruiting	No Results Available	Acute Ischemic Stroke From Large Vessel Occlusion	Device: Penumbra System with Separator 3D Device: Penumbra System alone	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584609
POSITIVE Stroke Clinical Trial	Recruiting	No Results Available	Ischemic Stroke	Device: Endovascular Mechanical Thrombectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852201
Acute Basilar Artery Occlusion: Endovascular Interventions vs Standard Medical Treatment	Active, not recruiting	No Results Available	Stroke Due to Basilar Artery Occlusion Acute Cerebrovascular Accidents	Device: endovascular treatment Other: standard medical therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441556

Title	Recruitment	Study Results	Conditions	Interventions	URL
SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) Open Artery by Thrombectomy in Acute Occlusive Stroke Study	Recruiting	No Results Available	Ischemic Stroke	Device: Stent retriever endovascular device for thrombectomy Drug: Intravenous thrombolysis by alteplase (Actilyse®)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326428
Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment	Recruiting	No Results Available	Acute Ischemic Stroke	Procedure: Endovascular recanalisation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02126085
Acute Recanalization of Thrombo-Embolic Ischemic Stroke With pREset (ARTESp)	Active, not recruiting	No Results Available	Stroke	Device: pREset thrombectomy retriever	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437409

Appendix 2

Summary of included studies

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results		Study quality Relevance Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
Berkhemer (2014) "MR CLEAN" Ref #1 Netherlands	<u>Design</u> PROBE <u>Multicentre</u> 16 sites Netherlands <u>Blinding</u> Outcome assessment by phone at 90 d by blinded single investigator <u>Randomization</u> Web-based, permuted blocks (strata: center, Iv-tPA, treatment modality, NIHSS>14 or not) <u>Baseline</u> Randomized 502 Withdrawn consent 2 Total baseline 500 (I) 233 (C) 267 <u>Conflict of interest</u> Funded by the Dutch Heart Foundation and others <u>Primary outcome</u> The score on the modified Rankin scale at 90 days	<u>Inclusion criteria (summary)</u> Age: ≥ 18yrs Prestroke mRS: NR Stroke severity: NIHSS: ≥ 2p Ineligible/contraindicated Iv-tPA or no favourable response to Iv-tPA Vessel occlusion: ICA-T, M1, M2, A1 or A2 on CTA, MRA or DSA Start ET: < 6h after stroke onset <u>Exclusion criteria (summary)</u> Infarct core assessment not stated <u>Allocation</u> (I) Total allocated 233 No cath. angiogram 17 Clin. improv. 8 Protocol viol. 6 No femoral acc. 1 Withdrawn consent 1 Hemodyn instab. 1 Angiogram but no TBY 20 ICA (sten., occl., tort., diss.) 10 No or target clot 8 Other tech. probl. 2 (I) Analyzed 233 (C) Total allocated 267 Standard treatment 266 Not stand treatm (TBY) 1 (C) Analysed 267 <u>Follow up</u> Primary outcome: ITT, mRS (90d) Sec. outcome: NIHSS, Barthel index, QoL(Euro_QoL5) <u>SICH definition</u>	<u>Method (I)</u> Standard of care + ET <u>Endovascular treatment</u> Catheter to site of occlusion and deliver of thrombolytic agent and/or mechanical thrombectomy or both. Decision by interventionist. tPA or Urokinase as thrombolytic agent <u>Primary outcome</u> Shift analysis of mRS at 90 d in favour of intervention. Adj common OR was 1.67 (95% CI, 1.21 to 2.30). Absolute between-group difference for mRS 0-2 was 13.5% (95% CI, 5.9-21.2) in favour of the intervention (32.6% vs. 19.1%), with an adj OR of 2.16 (95% CI, 1.39-3.38). <u>Baseline</u> Age 65,8(54,5-76,0)* NIHSS 17(14-21)* ICA-distal 60/233 M1 154/233 M2 18/233 Iv-tPA 203/233 Onset-IVT 85'(67-110)* <u>Endovascular treatment (ET)</u> Onset-ET 260'(210-313)* ET 196/233 ET with TBY 190/233 TICI 2b/3 115/196	<u>Method (C)</u> Standard of care, which could include Iv-tPA <u>Primary outcome</u> See (I) <u>Baseline</u> Age 65,7(55,5-76,4)* NIHSS 18(14-22)* ICA-distal 78/267 M1 165/267 M2 21/267 Iv-tPA 242/267 Onset-IVT 87'(65-116)*	High quality High relevance

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results		Study quality Relevance Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
		ECASS II definition = any intracranial haemorrhage + ≥ 4p higher NIHSS versus NIHSS at baseline	<u>Results</u> Function mRS 0-1 (90 d) 27/233 mRS 0-2 (90 d): 76/233 mRS 0-3 (90 d) 119/233 <u>Death</u> Mortality (90 d ⁶): 49/233 <u>Hemorrhage</u> SICH (ECASS 2 def) 18/233 PH (all) NR PH2 (all) NR SAH(all) NR <u>Adverse events</u> Any SAE (patients) ¹ 110/233 ET complications ² 26/233	<u>Results</u> Function mRS 0-1 (90 d) 16/267 mRS 0-2 (90 d): 51/267 mRS 0-3 (90 d) 95/267 <u>Death</u> Mortality (90 d ⁶): 59/267 <u>Hemorrhage</u> SICH (ECASS 2 def) 17/267 PH (all) NR PH2 (all) NR SAH(all) NR <u>Adverse events</u> Any SAE (patients) ¹ 113/267	

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results		Study quality Relevance Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
Campbell (2015) "EXTEND IA" Ref #2 Australia & NZ	<u>Design</u> PROBE <u>Multicenter</u> Enrolling centers 10 Australia 9 New Zealand 1 <u>Blinding</u> Blinded end point evaluator <u>Randomization</u> 1:1 through website Permuted blocks Stratified by occlusion (ICA-T vs M1/M2) <u>Trial stop</u> Intended study 100 Trial stopped at due to efficacy 70 <u>Baseline</u> Randomized 70 (I) Iv-tPA+TBY 35 (C) Iv-tPA 35 <u>Conflict of interest:</u> Covidien supplied device and unrestricted grant <u>Primary outcome</u> mRS (90d) Co-primary outcomes were reperfusion and early neurologic improvement	<u>Inclusion criteria (summary)</u> Age ≥18 yrs Pre-stroke mRS 0-1 Stroke severity NR Iv-tPA ≤4,5h Start ET: ≤ 6 h and finished < 8h after stroke onset (LSN) Dual target Vessel occlusion: [ICA, M1 or M2 on MRA or CTA] Mismatch: CTP, MRP or MR DWI with a Tmax >6s delay and rCBF or DWI core volume <70ml <u>Exclusion criteria (summary)</u> Infarct signs >1/3 hypodensity MCA territory Inaccessible vasculature Stenosis proximal to thrombus Carotid dissection <u>Follow up</u> 90 d <u>Allocation</u> (I) Total allocated 35 No cath. angiogram 2 Major improvem 1 Major detoriat 1 No TBY procedure 5 TICI 2b after CAS 1 No or target. clot 4 ITT analysis (I) 35 Target group analysis (I) 28 (C) Total allocated 35 No Iv-tPA 0 ITT analysis 35 <u>SICH definition</u> Any SAH and/or PH2 < 36 h + ≥ 4 p higher NIHSS vs NIHSS at baseline	<u>Method (I)</u> Iv-tPA + TBY (Solitaire FR) <u>Primary outcome</u> ET resulted in increased reperfusion at 24 hours (P<0.001) ET led to greater early neurologic recovery at 3 days (P = 0.002) <u>Baseline</u> Age 68,6(±12.3) [†] NIHSS 17(13-20) [†] ICA-distal 11/35 M1 20/35 M2 4/35 Iv-tPA 35/35 Onset-IVT 127 [†] (93-162) [†] <u>Endovascular treatment (ET)</u> Onset-ET 210 [†] (166-251) [†] ET 29/35 ET with TBY 27/35 TICI 2b/3 25/29 <u>Results</u> <u>Function</u> mRS 0-1 (90 d) 18/35 mRS 0-2 (90 d): 25/35 mRS 0-3 (90 d) NR <u>Death</u> Mortality (90 d): 3/35 <u>Haemorrhage</u> SICH (EXTEND-IA def) 0/35 PH (all) 4/35 PH2 (all) NR SAH (all) 0/35 <u>Adverse events</u> Any (S)AE (patients)3 7/35 ET complications 4/35	<u>Method (C)</u> Iv-tPA <u>Primary outcome</u> See (I) <u>Baseline</u> Age 70,2(±11,8) [†] NIHSS 13(9-19) [†] ICA-distal 11/35 M1 18/35 M2 6/35 Iv-tPA 35/35 Onset-IVT 145 [†] (105-180) [†] <u>Results</u> <u>Function</u> mRS 0-1 (90 d) 10/35 mRS 0-2 (90 d): 14/35 mRS 0-3 (90 d) NR <u>Death</u> Mortality (90 d): 7/35 <u>Haemorrhage</u> SICH (EXTEND-IA def) 2/35 PH (all) 3/35 PH2 (all) NR SAH (all) 0/35 <u>Adverse events</u> Any (S)AE (patients)3 8/35	High quality High relevance

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results		Study quality Relevance Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
Goyal (2015) "ESCAPE" Ref #3 Canada, USA, South Korea, Europe	<u>Design</u> PROBE <u>Multicentre</u> Enrolling centres 22 Canada 11 USA 6 South Korea 3 Ireland 1 UK 1 <u>Blinding</u> Blinded endpoint evaluator <u>Randomization</u> 1:1 through website <u>Trial stop</u> Intended study 500 Stopped (MR CLEAN results) Efficacy for 243 Study continued for those not reached 3 m Totally included 316 <u>Baseline</u> Total randomized to standard care + ET with TBY or standard care alone 316 Improper informed consent 1 Total baseline 315 (I) 165 (C) 150 <u>Conflict of interest</u> Funding including Covidien <u>Primary outcome</u> The score on the mRS at 90 days.	<u>Inclusion criteria (summary)</u> Age ≥18 yrs Stroke severity: NIHSS > 5 Pre-stroke: Independent (modif Bartel Index ≥ 90) Start ET: randomization <12h from stroke onset Vessel occlusion: ICA-T, M1 or ≥ 2 M2 on CTA, mCTA or dynCTA <u>Exclusion criteria (summary)</u> Moderate/large core: EIC of ASPECTS 0-5 on CT Low CBV+very low CBF i. ASPECTS <6 in MCA territory on CTP (≥ 8cm coverage). ii. ASPECTS >1/3 of MCA territory on CTP (< 8cm coverage). No/minimal collaterals >50% of MCA territory on CTA, mCTA or dynCTA Not possibility to start intervention <60 min from study CT (study CT at endovasc center) Not possible to get first recanalization within 90 min from CTA Intracranial dissection <u>Allocation</u> (I): Total allocated 165 No cath angiogram. 2 No TBY procedure 12 TICI 2b/3 on angio 8 No groin puncture 4 Lost to 90 d follow-up 1 (I): Evaluable 164	<u>Method (I)</u> Standard of care (see (C))+ ET in experienced centers. <u>Recommended ET:</u> retrievable stents with aspiration through balloon guide cath. no permanent stents intracranial or in internal carotid artery no use GP2b3a inhibitors. max 10 mg tPA intraarterial if needed max 90 min treatment time <u>Primary outcome</u> Shift analysis of mRS at 90 d, with mRS 5 and 6 combined, in favour of intervention. Common OR 2.6 (95% CI 1.7-3.8) (P<0.001) <u>Baseline</u> Age 71(60-81)* NIHSS 16(13-20)* ICA-distal 45/164 M1 ⁷ 111/164 M2 6/164 Iv-tPA 120/164 Onset-IVT 110'(80-142)* <u>Endovascular treatment (ET)</u> Onset-ET NR(~211(145-329))* ET 151/164 ET with TBY 130/164 TICI 2b/3 113/151 <u>Results</u> Function	<u>Method (C)</u> Standard of care: Iv-tPA within 4,5h from stroke onset if guidelines met no Iv-tPA if guidelines not met Stroke unit care Secondary prevention Rehabilitation Hemicraniectomy if needed in younger patients <u>Primary outcome</u> See (I) <u>Baseline</u> Age 70(60-81)* NIHSS 17(12-20)* ICA-distal 39/147 M1 ⁷ 105/147 M2 3/147 Iv-tPA 118/147 Onset-IVT 125'(89-183)* <u>Results</u> Function	High quality High relevance

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results				Study quality Relevance Comments
			Intervention (I) Method Results		Comparison (C) Method Results		
		<p>(C): Total allocated n=150 Standard treatment n=149 Not stand treatm (TBY) n=1 Lost to 90 d follow-up n=3 (C): Evaluable n=147</p> <p><u>SICH definition</u> Any intracranial haemorrhage + ≥ 2p higher NIHSS vs baseline NIHSS + bleeding cause of worsening</p>	<p>mRS 0-1 (90 d) NR mRS 0-2 (90 d): 87/164 mRS 0-3 (90 d) NR</p> <p><u>Death</u> Mortality (90 d): 17/164</p> <p><u>Hemorrhage</u> SICH (ESCAPE def) 6/164 PH (all) 9/164 PH2 (all) 4/164 SAH (all) 5/164</p> <p><u>Adverse events</u> Any SAE (<u>events</u>)⁴ 70/165 ET complications² 18/165</p>	<p>mRS 0-1 (90 d) NR mRS 0-2 (90 d): 43/147 mRS 0-3 (90 d) NR</p> <p><u>Death</u> Mortality (90 d): 28/147</p> <p><u>Hemorrhage</u> SICH (ESCAPE def) 4/147 PH (all) 6/147 PH2 (all) 3/147 SAH (all) 2/147</p> <p><u>Adverse events</u> Any SAE (<u>events</u>)⁴ 75/150</p>			

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results		Study quality Relevance Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
Saver (2015) SWIFT PRIME Ref # 4 USA and Europe	<p><u>Design</u> PROBE</p> <p><u>Multicenter</u> -9 centres US and Europe</p> <p><u>Blinding</u> Evaluator of mRS 90 days blinded to treatment assignment mRS rating done by using RFA-A</p> <p><u>Randomization</u> 1:1, minimization algorithm (center, baseline NIHSS (≤ 17 vs >17), age (<70 years vs ≥ 70 years) and occlusion (MCA vs ICA))</p> <p><u>Trial stopped</u> Intended study 750 Hold for interim efficacy analysis due to MR CLEAN and ESCAPE results 196</p> <p><u>Baseline</u> Pre-screening 1470 Lead reason not enrolled - NIHSS<8 413 - Not ICA/M1 345 - $<18>80$ years 208 - Not mismatch 68 - Haemorrhage 35 Consent, not enrolled 77 Main reason not enrolled Not ICA/M1 28 No mismatch 17 NIHSS not 8-29 9 >1/3 infarct 6 Neurol improvement 4</p> <p><u>Randomized</u> 196 (I) 98 (C) 98</p>	<p>Qualifying imaging at study center</p> <p><u>Inclusion criteria (summary)</u> Age 18-80 years Prestroke mRS 0-1 Stroke severity: NIHSS 8-29 Iv-tPA $\leq 4,5$h Vessel occlusion: Intracranial ICA, ICA-T or M1 Start ET: < 6h</p> <p><u>Exclusion criteria (summary)</u> Rapid neurol improvement GFR <30 Dissection aorta Signs of moderate to large core* Carotid dissection or occlusion requiring CAS</p> <p><u>Imaging</u> RAPID or Small-to-moderate core-infarct strategy</p> <p>Dual target Small core Large penumbra</p> <p><u>Primary outcome</u> The score on the mRS (90 d) Shift analysis mRS levels with mRS 5 and 6 combined Independence (mRS 0-2)</p> <p><u>Allocation & follow up</u> (I): Total allocated 98 Not treated with Solitaire 11 TICI 2b/3 on angio 7 No target occl entry 2 Unable access 2 Concomitant/alternative ET 7</p>	<p><u>Method (I)</u> Iv-tPA + TBY (Solitaire FR or Solitaire 2)</p> <p><u>Endovascular treatment</u> CAS not permitted Experienced centres (≥ 40 TBY procedures and ≥ 20 TBY with Solitaire)</p> <p><u>Primary outcome</u> TBY treatment favourable shift in mRS score at 90 days ($p<0,001$) Proportion mRS 0-2 at 90 day higher in TBY group ($p<0,001$)</p> <p><u>Analysis of missing data</u> Results remained significant when multiple imputation were used for worst- and best-case scenarios and when adjusted for imbalances in baseline prognostic feature</p> <p><u>Baseline</u> Age 65.0\pm12,5 NIHSS 17(13-20)* ICA-distal 17/98 M1 62/98 M2 13/98 Iv-tPA 98/98 Onset-IVT 110'(85-156)*</p> <p><u>Endovascular treatment</u> Onset of ET 224'(165-275) ET 90/98 ET with TBY 87/98 TICI 2b/3 73/90</p> <p><u>Results</u> Function</p>	<p><u>Method (C)</u> Iv-tPA</p> <p><u>Primary outcome</u> Same as (I)</p> <p><u>Baseline</u> Age 66,3\pm11,3 NIHSS 17(13-19)* ICA-distal 15/97 M1 72/97 M2 6/97 Iv-tPA 97/97 Onset-IVT 117'(80-155)*</p> <p><u>Results</u> Function</p>	High quality High relevance

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion		Results				Study quality Relevance Comments
		Drop out Follow up ITT/PP-analyses		Intervention (I) Method Results		Comparison (C) Method Results		
	<u>Primary outcome</u> The score on the mRS at 90 days <u>Conflict of interest</u> Funded by Covidien, sponsor represented in steering committee	Solitaire+ICA AnPI 4 Only AnPI 1 Only CAS 1 Only ic stenting 1 Lost to 90 d follow-up 0 (I): Evaluated Primary efficacy 98 Safety 98 (C): Total allocated 98 Iv-tPA 98 Withdrawn consent 1 (C): Evaluated Lost to 90 d follow up 4 Primary efficacy 93 Safety 97 <u>SICH definition</u> Any PH1, PH2, RIH, SAH or IVH with ≥ 4 p higher NIHSS than at baseline and within < 24h		mRS 0-1 (90 d) NR mRS 0-2 (90 d): 59/98 mRS 0-3 (90 d) NR <u>Death</u> Mortality (90 d): 9/98 <u>Haemorrhage</u> SICH (def: SWIFT P) 0/98 PH (all) 5/98 PH2 (all) 1/98 SAH (all) 4/98 <u>Adverse events</u> Any SAE ¹ 35/98 ET complications ² 5/98		mRS 0-1 (90 d) NR mRS 0-2 (90 d): 33/93 mRS 0-3 (90 d) NR <u>Death</u> Mortality (90 d): 12/97 <u>Haemorrhage</u> SICH (SWIFT P definition) 3/97 PH (all) 7/97 PH2 (all) 4/97 SAH (all) 1/97 <u>Adverse events</u> Any SAE ¹ 30/97		

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results		Study quality Relevance Comments
			Intervention (I) Method Results	Comparison (C) Method Results	
Jovin (2015) Ref # 5 "REVASCAT" Spain	<u>Design</u> PROBE <u>Multicentre</u> 4 centres Catalonia, Spain <u>Blinding</u> Blinded evaluator of mRS (90 d). Centrally evaluator of recorded video or structured phone interview in 106 patients Local evaluator in 65 patients <u>Randomization</u> 1:1 computerized in real-time. <u>Stratification</u> Age: ≤70 or >70 years Baseline NIHSS: 6-16 or ≥17 Therapeutic window: ≤ 4,5 hrs > Occlusion: Intracranial ICA or M1 Stroke center <u>Trial stopped</u> Intended study 690 Ethical reasons for stop. Emerging positive results from three RCT <u>Baseline</u> Randomized 207 Withdrawn consent 1 Total baseline 206 (I) 103 (C) 103 <u>Conflict of interest</u> Funding, unrestricted grant from Covidien <u>Primary outcome</u> The score on the mRS at 90 days.	<u>Inclusion criteria (summary)</u> Age: 18-80 years. After first 160 pat also 81-85 years included if ASPECTS >8. Pre-stroke mRS 0-1 Stroke severity: NIHSS ≥ 6 p Ineligible/contraindicated Iv-tPA or no recanalization >30 min after start of Iv-tPA Vessel occlusion: Intracranial ICA, ICA-T, M1 or tandem proximal ICA and M1 ET start ≤ 8h <u>Exclusion criteria (summary)</u> ASPECT <7 on CT or <6 on MR (160 pat) <u>Log</u> All IVT and endovascular treatments during trial captured from the SONIIA registry <u>Primary outcomes</u> mRS at 90 days with score 5 and 6 combined <u>Allocation</u> (I): Total allocated 103 No TBV procedure 5 TICI 2b/3 on angio 5 Lost to 90 d follow-up 0 (I): Evaluated 103 (C): Total allocated 103 Lost to 90 d follow-up 0 (C): Evaluated 103 <u>SICH definition</u> ¹ ECASS II definition: any intracranial haemorrhage + ≥ 4p higher NIHSS than at baseline	<u>Method (I)</u> Mandatory intervention experience with Solitaire device ≥20 TBV <u>Primary outcome</u> A common OR of improvement in the distribution of the mRS score of 1.7 (95% CI, 1.05 to 2.8) favouring TBV Absolute difference between group of patients with mRS 0-2 was 15.5%, favouring TBV (I): 43.7% (C): 28.2%; adjusted OR = (2.1; 95% CI, 1.1 - 4.0) <u>Baseline</u> Age 65,7(±11.3) [†] NIHSS 17(14-20) [†] ICA-distal 26/103 M1 66/103 M2 10/103 Iv-tPA 70/103 Onset-IVT 118'(90-150) [†] <u>Endovascular treatment</u> Onset-ET 269'(201-340) [†] ET 98/103 ET with TBV 98/103 TICI 2b/3 67/98 <u>Results</u> Function mRS 0-1 (90 d) NR mRS 0-2 (90 d) 45/103 mRS 0-3 (90 d) NR <u>Death</u> Mortality (90 d) 19/103 <u>Hemorrhage</u>	<u>Method (C)</u> <u>Primary outcome</u> Same as (I) <u>Baseline</u> Age 67,2(±9,5) [†] NIHSS 17(12-19) [†] ICA-distal 27/103 M1 65/103 M2 8/103 Iv-tPA 80/103 Onset-IVT 105'(86-138) [†] <u>Results</u> Function mRS 0-1 (90 d) NR mRS 0-2 (90 d) 29/103 mRS 0-3 (90 d) NR <u>Death</u> Mortality (90 d) 16/103 <u>Hemorrhage</u>	High quality High relevance

Author, (year) Ref. # Country	Study design Setting Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion & exclusion Drop out Follow up ITT/PP-analyses	Results				Study quality Relevance Comments
			Intervention (I)		Comparison (C)		
			Method Results		Method Results		
			SICH (ECASS II def)	5/103	SICH (ECASS II def)	2/103	
			PH (all)	6/103	PH (all)	6/103	
			PH2 (all)	3/103	PH2 (all)	2/103	
			SAH (all)	9/103	SAH (all)	2/147	
			<u>Adverse events</u>		<u>Adverse events</u>		
			Any SAE (<u>events</u>) ⁵	55/103	Any SAE (<u>events</u>) ⁵	44/103	
			ET complications	NR			

A1 = first segment of anterior cerebral artery

A2 = second segment of anterior cerebral artery

AnPI = Angioplasty without CAS

CAS = carotid artery stenting

CTA= CT-angiography

DSA = digital subtraction angiography

dynCTA = dynamic CTA

EIC = early ischemic changes

ET = endovascular treatment

ia thrombolysis = intraarterial applied thrombolytic agent

ICA-distal = distal segment of internal carotid artery (ICA), at or close to the origin of the middle cerebral artery and anterior cerebral artery

IVH = intraventricular hemorrhage

Iv-tPA = intravenous tissue plasminogen activator (rtPA)

M1 = first segment of middle cerebral artery

M2 = second segment of middle cerebral artery

mCTA = multiphase CTA

MRA = MR angiography

mRS = modified Rankin Scale

PH = parenchymal haemorrhage

PROBE = Prospective Randomized Open-label Blinded-Endpoint

RFA-A = Rankin Focused Assessment – Ambulation for mRS rating

RIH = intraparenchymal hemorrhage remote from ischemic field

SAE = serious adverse events

SAH = subarachnoid haemorrhage

SICH = symptomatic intracranial/intracerebral haemorrhage

TBY = thrombectomy with stent retriever

* = median (interquartile range)

[†] = mean (±standard deviation)

' = minutes

[‡] = egen beräkning för ESCAPE Angiven mediantid och interkvartil intervall för "Stroke onset to first reperfusion" (241 min (176-359)) har minskats med angiven mediantid för "Groin puncture to first reperfusion" (30 min)

* = se Imaging appendix

|| = secondary outcome for SICH used, because the primary outcome for SICH excluded SAH, IVH and PH1 in this study

1. Includes number of patients with SICH, other SAE, and death of any cause
2. Includes number of patients with complications related to endovascular treatment (ET)
3. Study report uses term "adverse events". Includes number of patients with SICH, other (S)AE, and death of any cause
4. Includes number of events listed as serious (SICH, other SAE, and death from any cause). Number of patients with any adverse event not reported.
5. Publication and protocol does not provide unambiguous definition and reporting of serious adverse events. For consistency to the other 4 trials, the present summary includes as SAE the reported number of events of: death of any cause, symptomatic intracranial haemorrhage according to ECASS II criteria, and other adjudicated serious adverse event.
6. Calculated from table 55 in appendix to MR CLEAN
7. We have used M1 as denotation for "M1 or all M2 middle-cerebral-artery segments" in table 1 in E

Tabeller

Metaanalys mRS (0-2) , ”risk difference” (RD)

Study or Subgroup	Thrombectomy		Standard care		Weight	Risk Difference		Risk Difference	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
MR CLEAN [Berkhemer 2014]	76	233	51	267	37.4%	0.14	[0.06, 0.21]		
EXTEND-IA [Campbell 2015]	25	35	14	35	6.6%	0.31	[0.09, 0.54]		
ESCAPE [Goyal 2015]	87	164	43	147	23.5%	0.24	[0.13, 0.34]		
SWIFT PRIME [Saver 2015]	59	98	33	93	15.4%	0.25	[0.11, 0.38]		
REVASCAT [Jovin 2015]	45	103	29	103	17.1%	0.16	[0.03, 0.28]		
Total (95% CI)		633		645	100.0%	0.19	[0.13, 0.25]		
Total events	292		170						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.92, df = 4 (P = 0.30); I ² = 19%									
Test for overall effect: Z = 6.43 (P < 0.00001)									

Evidenstabell per utfallsmått

Tabellerna sammanfattar de faktorer som påverkat bedömningen av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE. Varje faktor kan ge påverkan från +2 till -2 steg på GRADE-skalan och där 0 betyder ingen anmärkning.

mRS (0-2) vid 3 månader.

Antal Studier (Patienter)	Studie design	Studiekvalitet	Överensstämmelse	Överförbarhet	Precision	Publikationsbias
5 (1278)	RCT ⊕⊕⊕⊕	0	0	0	0	0

Mortalitet vid 3 månader

Antal Studier (Patienter)	Studie design	Studiekvalitet	Överensstämmelse	Överförbarhet	Precision	Publikationsbias
5 (1282)	RCT ⊕⊕⊕⊕	0	-1	0	-1	0

Analysen har visat på brister i överensstämmelse (-1) och precision (-1) mellan studierna vilket genererat ett avdrag med ⊕⊕ på GRADE-skalan.

Appendix 3

Bedömningsskalor

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Vid neurologisk undersökning enligt NIHSS värderas de neurologiska bortfallssymptomens svårighetsgrad hos patienter med stroke. NIHSS är en sammanställning av 11 olika deltest för en standardiserad neurologisk undersökning och värdering av de viktigaste bortfallssymptomen vid stroke. I varje deltest graderas det undersökta bortfallssymptomets svårighetsgrad i poäng. De olika deltesternas poäng summeras därefter till en sammanlagd NIHSS poäng mellan 0 och 42. Noll poäng indikerar att patienten inte uppvisar några bortfallssymptom i någon av deltesterna och 42 poäng maximala bortfallssymptom i samtliga deltest. De funktioner som undersöks är medvetande, horisontella ögonrörelser, synfält, ansiktsmimik, kraft i armar och ben, koordination, känsel, språk, tal och perception.

- 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 (23). 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 (24). Denna grad av rekanalisering rekommenderas som mått på en tekniskt lyckad endovaskulär behandling vid stroke. ESCAPE har använt den ursprungliga skalan, TICI (25), 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 4

Verksamhetsekonomi SUS

Aktuell ekonomi

I nuläget behandlas ca 50 strokefall per år med trombektomi. Denna volym har byggts upp för att hantera patienter som faller utanför indikationer för intravenös trombolys, samt patienter där särskilda skäl, t ex vitalindikation, gör att man tillämpar trombektomi utöver trombolys.

Ungefär 20% genererar intäkter från andra landsting. Ca 15 patienter/år går till Köpenhamn pga bristande kapacitet på jourtid.

Inkomst per patient enligt DRG för utomlänspatient var 2014 ca 300 TKR

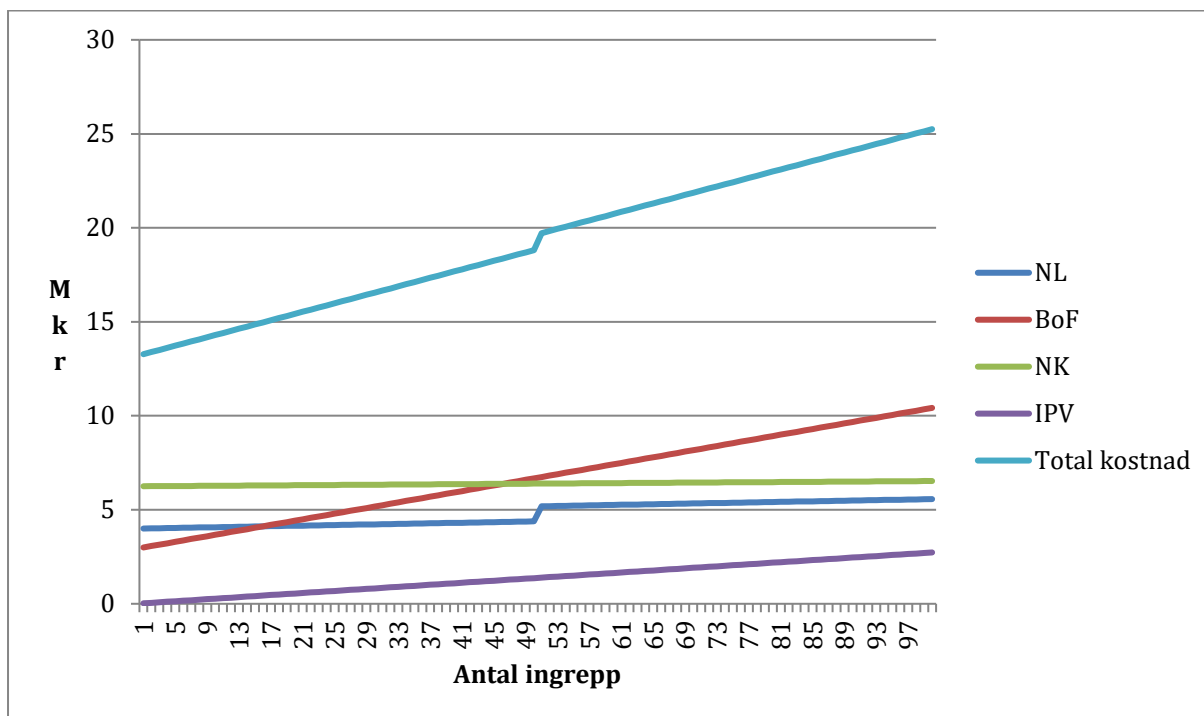
Kostnad per patient som gick till Köpenhamn var ca 250 TKR

Förväntad ekonomi

En ökad verksamhet enligt de prognoser som gjorts innebär ett investeringsbehov som ffa påverkar kostnaden i inledningsskedet. För flera verksamheter uppstår en tröskelkostnad (se diagram nedan) där t ex personal behöver anställas för att kunna utöka produktionsvolym. Priset per ingrepp sjunker sedan fram tills nästa tröskel uppnås. Enligt nedanstående uppskattning blir den totala kostnaden för en ökning med 100 ingrepp ca 25 Mkr vilket motsvarar en kostnad på 250 Tkr per ingrepp. Kostnaden per ingrepp uppskattas minska upp till nästa tröskel som uppkommer vid en ökning med ca 150 ingrepp per år.

En ökning med ca 100 ingrepp för 2016 bedöms som ett sannolikt scenario vid full igångsättning under hösten 2015. Denna uppskattning baseras på epidemiologi och kända siffror från Karolinska sjukhuset där man kunnat studera ökningstakt i samband med lokala kampanjer.

Total kostnad och kostnad per enhet för ökning från 50 till 150 ingrepp/år i Mkr



NL = VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin

BoF = VO Bild och funktion

NK = VO Neurokirurgi

IPV = VO Intensivvård och perioperativ vård

Uppskattat resursbehov per verksamhet

Neurologi:

- **Avdelningsläkare 8-17 vardag**

Utgår från avd 25, handlägger för- och eftervård inklusive NIVA

Stroke-öl på avd 25 bemannar regional strokejour

Fast kostnad: 0,7 ul + 0,8 spec

- **Specialiserad strokeneurolog jourtid**

Sammanslagning jourlinjerna Malmö/Lund enligt Oredssons förslag med separation från medicinjourlinje och införande av primärjour Malmö

Fast kostnad neurologi:

2 ul för bemanning av primärjour Malmö

övertagande av jourkostnad husjour neurologi lö-sön Lund, ca 28 arbetstimmar per helg

Rörlig kostnad neurologi:

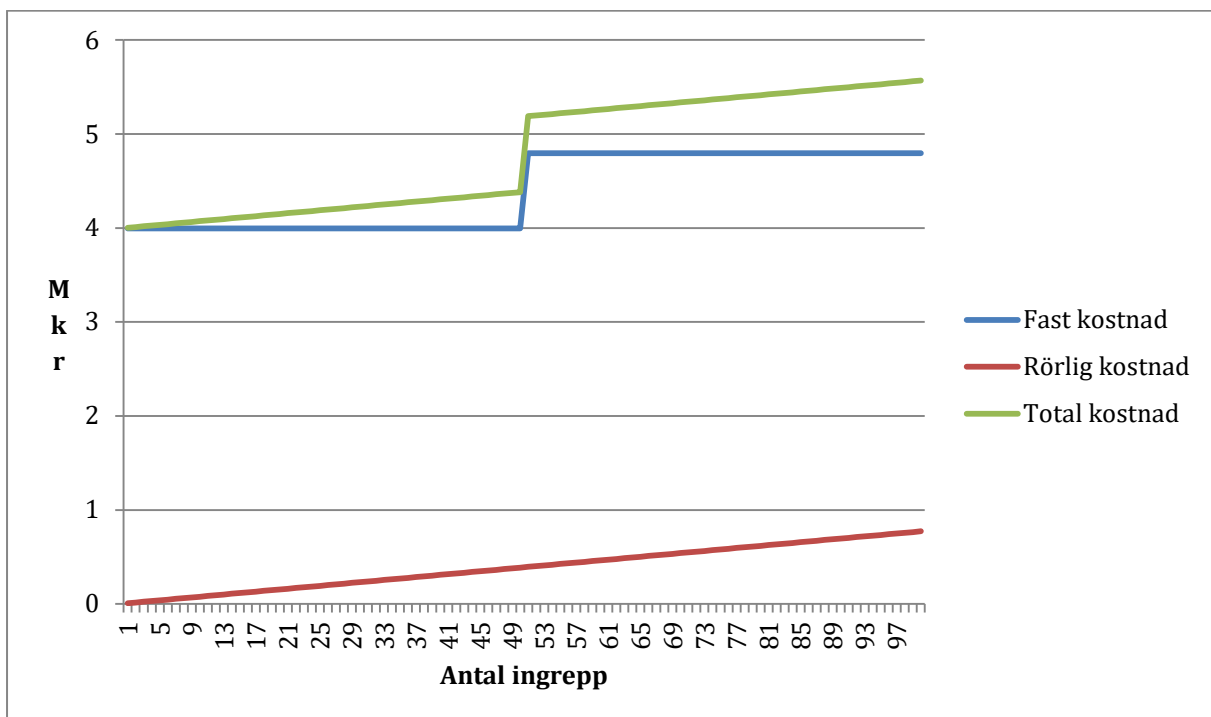
6 timmar per ingrepp jourtid (70% av fallen); 30 min per störning, ca 4 störningar/ingrepp

- **Utökning stroke-OBS platser inom befintligt fysiskt platsantal**

För ökning med 50 ingrepp, omvandling av en plats till stroke-OBS

För ökning därutöver, omvandling av ytterligare 2 platser till stroke-OBS

Fast kostnad 100 ingrepp: 3 SSK, 2 USK, 0,2 Sek.

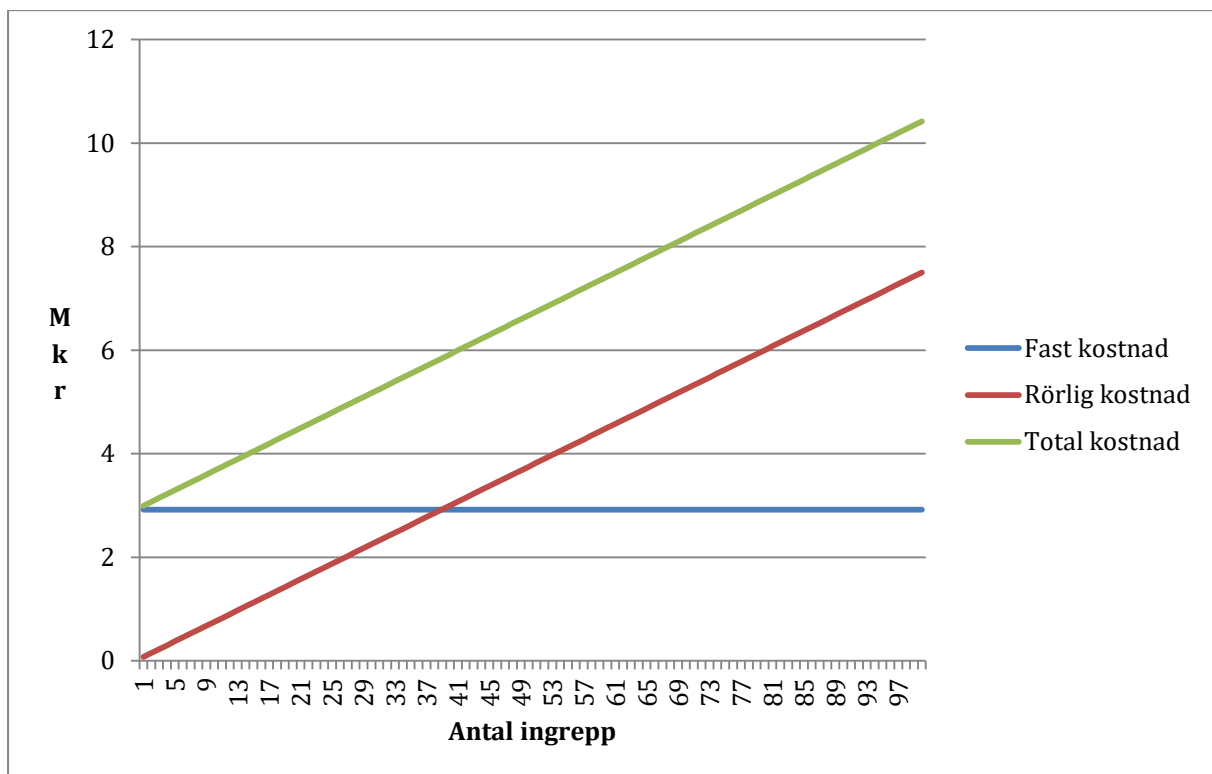


BoF - Neuroradiologi

Fast kostnad: utökning med två läkartjänster och två SSK för 24/7 beredskap

Rörlig kostnad: personalkostnader röntgenassistenter och arbetad jourtid, material inklusive Stent-retriever, kontrastmedel, avskrivning maskiner och röntgenpersonal:

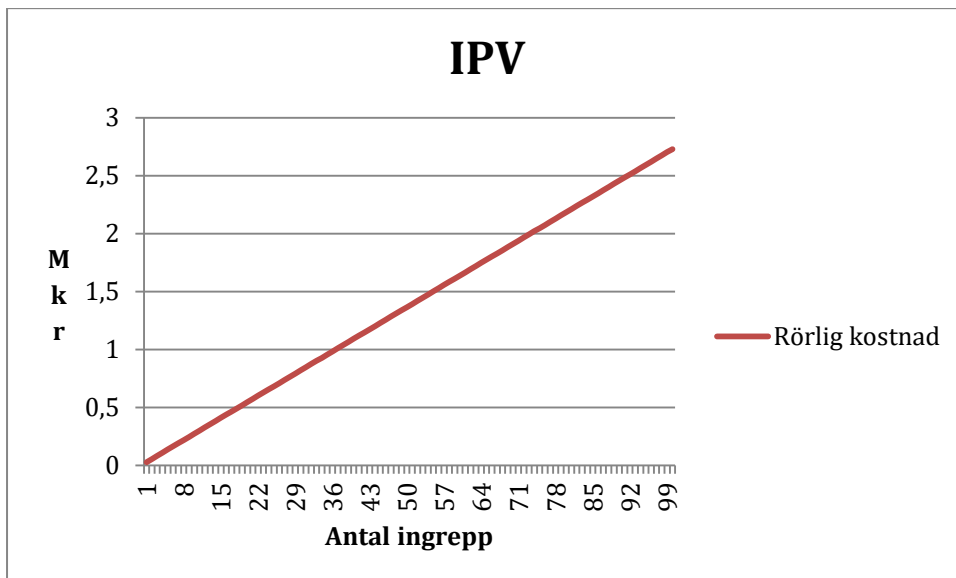
75 Tkr per ingrepp



Intensiv och Perioperativ Vård (IPV)

Genomsnittskostnad per ingrepp
Inkluderar personal och material

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Antal ökade patienter	100		Räknat på 2014 års priser						
2										
3					(34 pat)	(33 pat)	(33 pat)	(100 pat)		
4		Pris	%-sats	Kostnad	Medel	Min	Max	Median		
5	Minutkostnad per fall jourtid (75%)									
6										
7	Anestesistart lätt medelålder	877	50%	43 850						
8	Anestesistart svår medelålder	1 140	50%	57 000						
9	Anestesistart lätt jourtid medelålder	1 403	75%	105 225						
10	Anestesistart svår jourtid medelålder	1 403	75%	105 225						
11										
12	Anestesi opmin lätt medelålder	89	50%		210 610	73 131	446 718	271 005		
13	Anestesi opmin svår medelålder	114	50%		269 770	93 674	572 200	347 130		
14										
15	Anestesi opmin lätt jourtid medelålder	141	75%		333 662	115 860	707 721	8 587		
16	Anestesi opmin svår jourtid medelålder	141	75%		333 662	115 860	707 721	8 587		
17										
18	Operationstid (tim)				2	1	5	2		
19	Operationstid omräknat till minuter				139	50	304	122		
20	Patienttid (tim)				4	2	8	3		
21	Patienttid omräknat till minuter				215	90	505	196		
22										
23	Beräknad kostnad:				Medel:	Min:	Max:	Median:	Median:	
24	En patient som räknas som lätt medelålder				13 266	5 309	27 951	11 717	146 465	
25	En patient som räknas som svår medelålder				17 009	6 817	35 819	15 025	187 815	
26	En patient som räknas som lätt medelålder inkl jourtid				34 296	13 734	72 246	30 294	1 136 025	
27	En patient som räknas som svår medelålder inl jourtid				38 039	15 242	80 114	33 602	1 260 075	
28	Beräknad kostnad baserat på 100 pat och 75% av dem på jourtid:								2 730 380	



Neurokirurgi

Fast kostnad: Utökning 1 NIVA plats

Kostnad 6,25 Mkr för 5,5 SSK och 6 USK

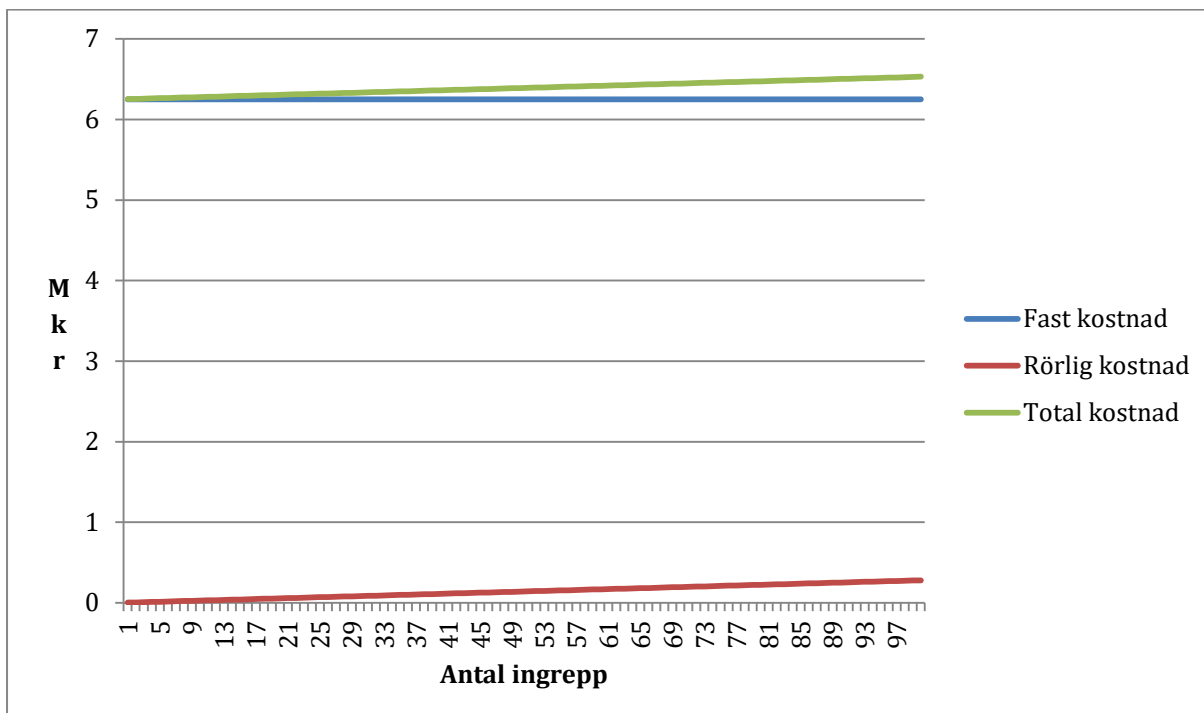
Rörlig kostnad: övriga kostnader för material, läkemedel, mm

β

Kommentar spinal verksamhet:

Om finansiering kan fås för spinal intensivrehab blir den totala personalkostnaden för 2 NIVA platser i stället 8,9 Mkr, dvs 4,45 Mkr per plats exklusive kostnad för rehabpersonal

Kostnaden per plats blir lägre då man endast behöver bemanna upp med USK.



Ekonomiskt utrymme

Nuvarande produktion om ca 50 behandlingar per år antas finnas i verksamheternas kostnadsbudget. En omfördelning av budget inom verksamheterna kan inte täcka de finansiella konsekvenserna av en utökad

behandlingsvolym. Implementering innebär ett ökat inflöde på SUS av patienter från andra upptagningsområden med vårdtider på 2-3 dygn för standardfall. För patienter från SUS eget upptagningsområde kan en förkortad vårdtid prognosticeras för de fall som svarar framgångsrikt på behandling. Utifrån nuläge är det dock så att SUS saknar strokeplatser pga personalbrist vilket framgår i ÖJ 2014 (öppna jämförelser) där SUS inte klarar kvalitetsmål 80% akuta strokepatienter som läggs på strokeenhet första dygnet. Majoriteten av strokepatienter kommer även med denna indikationsutökning inte att kunna ta del av behandlingen då de antingen kommer för sent eller har en ocklusion i ett kärl längre ut i kärlträdet. Dessa patienter har i många fall en något lindrigare stroke än de med central kärlocklusion men behöver likväl fortsatt strokeenhetens vård. Sammantaget kommer det inte att finnas ett minskat behov strokeenhetsplatser på SUS än 2015 även med fullständig implementering av metoden

Hälsoekonomisk analys

Prelinära resultat räknat på genomsnittlig svensk kommunal hemsjukvård

Results (discounted)			Difference Trombectomy vs standard of care
	Trombectomy	Standard of care	
Health care costs	324 400	204 809	119 591
of which Initial care and rehabilitation (acute and post hospital)	165 464	181 868	-16 404
Added cost for trombectomy	138 856	0	138 856
Restroke	20 081	22 941	-2 860
Social services	2 625 127	3 411 263	-786 136
of which First year	106 047	153 828	-47 781
Long term costs	2 519 080	3 257 435	-738 355
Total health and caring costs	2 949 527	3 616 072	-666 545
			0
Loss of production	0	0	0
First year	0	0	0
Second and subsequent years up to age 65	0	0	0
Total costs of lost production	0	0	0
Total societal costs	2 949 527	3 616 072	-666 545
Health benefits			
Life years	9,265004	9,402646	-0,138
QALYs	4,751752	3,849545	0,902
Incremental cost-effectiveness ratio, ICER	Kronor per QALY gained		
Societal perspective			Trombectomy dominant
Health sector perspective			Trombectomy dominant
Hospital care perspective			132 554 kr

Choice variables

Age at stroke onset

Upto age 84 years

Source data

Sweden

Annual risk of recurrent stroke

2,5%

Discount rate

3%

Increase in level of home help service by mRS (hours per year)

mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	Death
0	0	90	730	1460	2400	1200

Work loss

Age <66

Year 1

Year 2+

mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	Death
0%	25%	25%	50%	100%	100%	50%
0%	0%	25%	25%	100%	100%	50%

Referenser

1. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775-7.
2. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38(3):948-54.
3. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA (Journal of the American Medical Association)* 1999;282(21):2003-11.
4. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *New England Journal of Medicine* 2013;368(10):893-903.
5. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380(9849):1241-9.
6. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380(9849):1231-40.
7. Stroke och TIA: Riksstrokes preliminära årsrapport 2014, utgiven juni 2015. <http://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2015/06/Prelimin%C3%A4r-%C3%A5rsrapport-TIA-och-akut-stroke-2014-rev150625.pdf>
8. Hacke W. The results of the recent thrombectomy trials may influence stroke care delivery: are you ready? *International Journal of Stroke* 2015;10(5):646-50.
9. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 24 juli 2012;79(4):306-13.
10. Fassbender K, Balucani C, Walter S, Levine SR, Haass A, Grotta J. Streamlining of prehospital stroke management: the golden hour. *The Lancet Neurology*. 2013;12(6):585-96.
11. Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease. Edited by Bo Norrving. Oxford University Press, USA, 2014. Series: Oxford Textbooks in Clinical Neurology. ISBN-9780199641208.
12. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999;30(11):2280-4.
13. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
14. Puñal-Riobóo J. Seguridad y eficacia de la trombectomía mecánica mediante "stents retrievers" en el tratamiento del ictus isquémico agudo. [Safety and efficacy of mechanical thrombectomy using stents retrievers in the treatment of acute ischemic stroke] Santiago de Compostela: Galician Agency for Health Technology Assessment. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2014.
15. Interventional procedure overview of mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke, IP overview, IP 1026 [IPG458], NICE, updated 20 March 2013, 96 pages.
16. Vår metod - SBU [Internet]. [citerad 16 september 2015]. http://www.sbu.se/sv/var_metod/
17. GRADE working group [Internet]. [citerad 16 september 2015].

-
18. ESO-Karolinska Stroke Update 2014, in collaboration with European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) and European Society of Neuroradiology (ESNR). Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. A collaboration of the ESO–Karolinska Stroke Update, ESMINT and ESNR.
 19. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA Focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 29 June 2015.
 20. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere D, Boucher S, Brown K, Goddard T, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *International journal of stroke* 2015;10(6):924-40.
 21. Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, et al. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *BMJ* 2014;348:g3429.
 22. Trender och variation mellan landsting, Öppna jämförelser 2014. Hälsa- och sjukvård, Socialstyrelsen 2015-04-28. [Diagram 129: "Direktintag på strokeenhet", sid. 47]
 23. 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
 24. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa M, Jennifer E, et al. Refining angiographic biomarkers of reperfusion: modified TICl is superior to TIMI for predicting clinical outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013;44:A62.
 25. 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